

# Ipotesi di lavoro

## Dobbiamo sostituire la ticlopidina con il clopidogrel nelle angioplastiche coronariche elettive?

Giorgio Baralis, Giuseppe Steffenino, Antonio Dellavalle, Eugenio La Scala, Eugenio Uslenghi

U.O. di Emodinamica, Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, A.O. S. Croce e Carle, Cuneo

**Key words:**  
Anticoagulants;  
Coronary angioplasty;  
Thrombosis.

The use of ticlopidine in association with aspirin has reduced the incidence of subacute stent thrombosis to currently < 1% after coronary stent implantation. Clopidogrel, a more recently marketed thienopyridine derivative, has a lower incidence of side effects than ticlopidine. The use of clopidogrel in association with aspirin as compared to aspirin alone from the second through the sixth month after coronary angioplasty has been shown to reduce the 6-month incidence of major adverse cardiac events by 20-30%. Comparative studies about the use of ticlopidine and clopidogrel in patients undergoing stent implantation are scarce: these data are briefly reviewed. The conclusion is reached that, except for patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, there is at present no evidence that ticlopidine should be replaced with clopidogrel in all patients undergoing stent implantation; clopidogrel might be reserved for those patients who have shown side effects due to ticlopidine.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (9): 766-770)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 17 giugno 2003; nuova stesura il 25 agosto 2003; accettato il 26 agosto 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Giorgio Baralis

U.O. di Emodinamica  
Dipartimento di Malattie  
Cardiovascolari  
A.O. S. Croce e Carle  
Via M. Coppino, 26  
12100 Cuneo  
E-mail: giorgiobaralis@  
hotmail.com

Negli ultimi 10 anni numerosi trial hanno valutato le strategie terapeutiche per ridurre la trombosi subacuta intrastent (TSA). Attualmente la combinazione aspirina/ticlopidina riduce la TSA a valori < 1%<sup>1-4</sup>, con un'incidenza di eventi emorragici intorno al 3%.

È noto tuttavia come la terapia con ticlopidina sia frequentemente gravata da altri seri effetti collaterali: neutropenia nell'1-2.5% già nel primo mese di trattamento e porpora trombotica trombocitopenica (PTT) nello 0.02-0.06% dei casi.

La PTT è una grave patologia caratterizzata da importante trombocitopenia più anemia emolitica microangiopatica ed è fatale nel 25-50% dei pazienti, in funzione di quanto più precocemente si inizia la plasmaferesi. Per questo motivo la somministrazione di ticlopidina richiede controlli periodici, ogni 2 settimane, dell'emocromo.

Un secondo aspetto critico della terapia con ticlopidina riguarda la sua farmacodinamica: la ticlopidina ha una lunga latenza fra inizio somministrazione ed effetto antiaggregante, di 3-5 giorni; pertanto, per avere efficace antiaggregazione immediatamente post-angioplastica coronarica (PTCA),

è necessario iniziarne la somministrazione almeno nei 3 giorni precedenti.

Da alcuni anni è disponibile un nuovo derivato tienopiridinico, il clopidogrel, di composizione chimica differente dalla ticlopidina, ma con meccanismo d'azione analogo, che presenta un'incidenza di effetti collaterali gravi estremamente più bassa: infatti la neutropenia si verifica sporadicamente nei pazienti trattati con clopidogrel ed è in ogni caso almeno 100 volte meno frequente rispetto ai pazienti trattati con ticlopidina<sup>5</sup>.

La PTT è stata segnalata in 11 casi su 3 milioni di pazienti trattati con clopidogrel<sup>6</sup>; in considerazione dell'incidenza di PTT nella popolazione generale di 3.7 per milione, risulta chiara la scarsa correlazione fra clopidogrel e PTT e, in ogni caso, si ha una riduzione dell'evento di 200 volte rispetto ai pazienti in terapia con ticlopidina.

Inoltre il CLASSICS<sup>7</sup>, studio di sicurezza e tollerabilità, condotto su 1020 pazienti randomizzati, post-impianto di stent, a clopidogrel più aspirina con dose di carico versus clopidogrel più aspirina senza dose di carico versus ticlopidina più aspirina, dimostra la migliore tollerabilità complessiva del clopidogrel. Vi è una riduzione

dei disturbi gastrointestinali dal 2.6% del braccio ticlopidina contro lo 0.6% dei due bracci clopidogrel, una riduzione dei rash cutanei dal 2.6 allo 0.6% ed un'incidenza di sospensioni della terapia con tienopiridinico che passa dall'8.2% con ticlopidina al 2% con clopidogrel.

Anche dal punto di vista farmacodinamico, il clopidogrel ha vantaggi rispetto alla ticlopidina; studi *in vivo* dimostrano un'inibizione dei recettori dell'adenosina difosfato intorno al 60-70% dopo 6 ore dalla dose di carico di 300 mg *per os*. È pertanto sufficiente una somministrazione nelle ore immediatamente precedenti la PTCA per avere un adeguato effetto antiaggregante post-procedura.

Da un punto di vista di efficacia clinica il clopidogrel è stato testato dal CURE<sup>8</sup> e dal PCI-CURE<sup>9</sup>.

Il CURE è uno studio condotto su 12 562 pazienti con sindrome coronarica acuta e tratto ST non soprasslivellato, randomizzati ad aspirina versus aspirina più clopidogrel, seguiti con follow-up a 12 mesi: l'incidenza del primo endpoint combinato – morte da causa cardiaca, infarto miocardico non fatale, ictus – è 9.3% nel gruppo clopidogrel versus 11.4% nel gruppo aspirina e con una riduzione del rischio relativo del 20%, riguardante prevalentemente l'incidenza di infarto miocardico. L'incidenza del secondo endpoint primario combinato – morte da causa cardiaca, infarto miocardico non fatale, ictus, ischemia refrattaria – è 16.5% nel gruppo clopidogrel versus 18.8% nel gruppo aspirina con una riduzione del rischio relativo del 14% soprattutto a carico degli episodi ischemici intraospedalieri.

Alla luce di questo studio il clopidogrel è stato introdotto come antiaggregante nelle linee guida per il trattamento delle sindromi coronariche acute con tratto ST non soprasslivellato con una durata consigliata del trattamento di almeno 9 mesi.

Pur accettando le conclusioni dello studio CURE bisogna tuttavia considerare che:

- la riduzione di eventi riguarda non la mortalità, ma gli infarti non fatali, con una definizione di infarto miocardico "allargata", considerando infarti anche gli episodi di dolore toracico con innalzamento della troponina di almeno di 2 volte il valore normale, anche senza elevazione della creatininasasi;
- i sanguinamenti maggiori nel gruppo clopidogrel sono aumentati dell'1% con un incremento delle trasfusioni di 2 o più unità di sangue nello 0.6%. Inoltre la rivascularizzazione chirurgica a meno di 5 giorni dalla sospensione del clopidogrel, come avviene mediamente nei pazienti più instabili o con maggiore compromissione coronarica, presenta un incremento del rischio emorragico del 3.3%.

Come segnalato da Khot e Nissen<sup>10</sup> su 1000 pazienti con sindrome coronarica acuta e tratto ST non soprasslivellato il clopidogrel previene 15 infarti non fatali, ma 10 pazienti sviluppano un sanguinamento maggiore, 69 pazienti un sanguinamento minore ed in media 200 pazienti con indicazione chirurgica devono atten-

dere almeno 5 giorni per evitare le frequenti complicanze emorragiche.

Lo studio CURE ha permesso di valutare anche i benefici del clopidogrel nei pazienti sottoposti a PTCA attraverso un sottostudio, il PCI-CURE: sono stati seguiti 2658 pazienti del CURE avviati ad angioplastica, randomizzati ad aspirina versus aspirina più clopidogrel (con un periodo di 4 settimane post-PTCA in aperto e terapia tienopiridinica a discrezione dell'operatore). Questo studio dimostra un vantaggio nel gruppo clopidogrel e una riduzione dell'endpoint primario – morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, rivascularizzazione – dal 6.4 al 4.5% a 30 giorni corrispondente ad una riduzione del rischio relativo del 30%. Anche in questo caso è necessario tuttavia precisare che:

- il beneficio del trattamento con clopidogrel è evidente dopo poche ore dall'inizio della somministrazione: al momento della PTCA, che avviene in media a distanza di 10 giorni dalla randomizzazione, vi è già una notevole differenza fra i due bracci. Perciò già prima della procedura nel braccio placebo vi è un numero significativamente maggiore di eventi;
- il 25% dei pazienti assegnati al gruppo placebo riceve clopidogrel in aperto prima della procedura, il che tenderebbe a sottostimare i benefici del clopidogrel;
- a partire dalle 4 settimane post-PTCA i benefici aggiuntivi sono estremamente ridotti: vi è un'ulteriore diminuzione dello 0.8% di eventi maggiori, prevalentemente infarti non fatali. Si devono trattare 125 pazienti per evitare un infarto non fatale (tenendo presente la definizione estensiva di infarto già segnalata a proposito dello studio CURE).

Uno studio più recente, il CREDO<sup>11</sup>, conferma i dati del PCI-CURE e sottolinea l'importanza del carico iniziale di 300 mg da somministrarsi almeno 6 ore prima della procedura interventistica.

La prima conclusione quindi è che il clopidogrel ha effetti collaterali minori rispetto alla ticlopidina, determina minori drop out dalla terapia post-PTCA, garantisce, associato all'aspirina, un'ulteriore riduzione di eventi intorno al 20-30%; un vantaggio simile a quello dato dall'associazione della ticlopidina all'aspirina.

Il quesito successivo è se il clopidogrel abbia veramente la stessa efficacia della ticlopidina nella prevenzione della TSA. A tale proposito non vi sono attualmente studi che diano una risposta definitiva.

È necessario innanzitutto ricordare che, essendo l'incidenza di TSA intorno allo 0.5-1%, uno studio randomizzato di confronto fra clopidogrel e ticlopidina dovrebbe arruolare un numero di pazienti molto elevato per ottenere differenze statisticamente attendibili: attualmente non disponiamo di lavori su popolazioni così numerose.

Gli studi esistenti sono prevalentemente monocentrici, retrospettivi<sup>12-15</sup>, su piccole popolazioni (Tab. I)<sup>7,12-18</sup>. Vi sono cinque lavori che non trovano differenze significative negli eventi acuti cardiaci maggiori e TSA fra clopidogrel e ticlopidina post-PTCA<sup>7,12,13,17,18</sup>.

**Tabella I.** Caratteristiche degli studi di confronto ticlopidina-clopidogrel.

	Monocentrici	N. pazienti (T/C)	Dosaggio corretto		Retrospektivi	Follow-up (giorni)	TSA (%) (T/C)
			T	C			
Berger et al. <sup>13</sup> , 1999	Sì	827/500	No	Sì	Sì	30	0.7/0.2
Moussa et al. <sup>12</sup> , 1999	Sì	1406/283	?	Sì	Sì	30	1.5/1.4
Bertrand et al. <sup>7</sup> , 2000	No	340/680	No	Sì	No	28	0.9/1.5/1.2*
Müller et al. <sup>16</sup> , 2000	Sì	345/355	No	No	No	30	0.6/2.0
Calver et al. <sup>17</sup> , 2000	Sì	190/171	No	No	No	30	1.5/0
Taniuchi et al. <sup>18</sup> , 2001	Sì	522/494	No	No	No	30	1.34/1.42
Dangas et al. <sup>14</sup> , 2001	Sì	432/395	No	Sì	Sì	30	0.2/1.3
Wenaweser et al. <sup>15</sup> , 2002	Sì	1806/2647	No	Sì	Sì	28	0.83/1.89

C = clopidogrel; T = ticlopidina; TSA = trombosi subacuta intrastent. \* somma di infarto miocardico + morte improvvisa + rivascolarizzazione (gruppo ticlopidina/gruppo clopidogrel 75 mg/gruppo clopidogrel 300 mg/75 mg).

Fra questi tuttavia lo studio CLASSICS<sup>7</sup> ha solamente come endpoint secondari gli eventi cardiaci (morte cardiaca, infarto non fatale, rivascolarizzazione, separati o combinati) nei primi 28 giorni ed il numero di eventi è così esiguo da non permettere alcuna valutazione conclusiva.

Gli altri quattro lavori valutano come endpoint primario gli eventi cardiaci, compresa la trombosi subacuta. Tuttavia la somministrazione della ticlopidina non avviene mai in maniera corretta (non 250 mg × 2 volte al giorno nei 3 giorni precedenti la procedura, bensì solo all'atto della procedura), mentre la somministrazione di clopidogrel, vista la sua maggiore rapidità d'azione, garantisce una maggiore copertura immediata post-impianto di stent. Inoltre Taniuchi et al.<sup>18</sup>, pur osservando a 28 giorni un'incidenza di TSA analoga fra gruppo ticlopidina e gruppo clopidogrel, segnalano che la maggior parte delle trombosi subacute nel gruppo ticlopidina avviene nei primi 3 giorni, quando la copertura antiaggregante non è adeguata.

In questa direzione si colloca lo studio di Müller et al.<sup>16</sup> condotto su 700 pazienti randomizzati a clopidogrel più aspirina versus ticlopidina più aspirina. L'incidenza di TSA a 30 giorni è bassa nei due gruppi dimostrando l'efficacia delle due terapie antiaggreganti, ma vi è un'incidenza più che doppia di TSA nel gruppo clopidogrel che non raggiunge la significatività statistica a causa del numero limitato di pazienti e di eventi. La mortalità cardiaca di questi pazienti a 28 mesi<sup>19</sup> è invece nettamente inferiore nel gruppo ticlopidina. Le ragioni di questa differenza tuttavia non sono chiare e l'eventuale interferenza fra clopidogrel e statine non sembra giustificare i risultati.

La significatività statistica è raggiunta nel lavoro di Dangas et al.<sup>14</sup>, studio retrospettivo condotto su 827 pazienti: l'incidenza di TSA è significativamente maggiore nel gruppo clopidogrel (1.3 vs 0.2%) anche se le modalità di somministrazione della ticlopidina non sono corrette. Le caratteristiche cliniche ed angiografiche dei due gruppi di pazienti sono sovrapponibili.

Analoga conclusione è raggiunta da Wenaweser et al.<sup>15</sup> in un'analisi retrospettiva su 4453 pazienti. A 28

giorni la percentuale di TSA è più che doppia nel gruppo clopidogrel (1.89 vs 0.83%). Gli autori concludono proponendo per le PTCA l'uso di ticlopidina o di dosi di clopidogrel più elevate.

Per ultima è da segnalare la metanalisi di Bhatt et al.<sup>20</sup>, eseguita sui registri di singoli centri (Cleveland Clinic Foundation, Lenox Hill Heart and Vascular Institute, Mayo Clinic, North Memorial Hospital, Southern Illinois University, Washington Hospital Center, Wessex Cardiothoracic Centre) e su tre studi randomizzati. Complessivamente sono stati analizzati 13 955 pazienti post-PTCA: vi è una riduzione degli eventi acuti cardiaci maggiori a 30 giorni a favore dei pazienti trattati con clopidogrel; anche la mortalità e gli altri singoli endpoint (rivascolarizzazione ed infarto miocardico) sono ridotti nel gruppo clopidogrel. Non significativa invece è la differenza riguardo alla TSA. Gli stessi autori, pur raccomandando l'uso del clopidogrel, ridimensionano i risultati di questa metanalisi per le seguenti limitazioni:

- i dati dei registri non risalgono a periodi confrontabili ed i pazienti in terapia con ticlopidina precedono temporalmente i pazienti con clopidogrel;
- non trattandosi di studi randomizzati alcune variabili (vedi ad esempio la terapia con inibitori piastrinici IIb/IIIa) possono essere distribuite in maniera non bilanciata fra i due gruppi;
- punto molto importante è il dosaggio della ticlopidina, non omogeneo e quasi sempre non corretto per la mancanza di un adeguato periodo di pretrattamento;
- le stesse definizioni di infarto miocardico, rivascolarizzazione del vaso responsabile e trombosi subacuta sono differenti nei diversi registri.

Da ricordare infine che in questa metanalisi non è considerato il lavoro di Wenaweser et al.<sup>15</sup> "a favore della ticlopidina", su più di 4000 pazienti che, se congegnati, avrebbero modificato i risultati finali.

Quale può essere il meccanismo della minore efficacia clinica del clopidogrel?

Già due studi recenti di Barragan et al.<sup>21</sup> e di Gurbel et al.<sup>22</sup> evidenziano come la risposta antiaggregante alle tienopiridine, a parità di dose somministrata, sia estremamente variabile, tanto da permettere la suddivi-

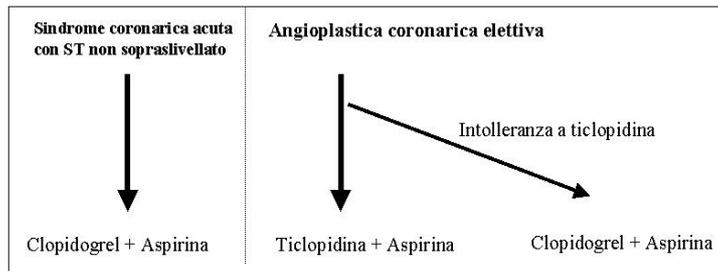


Figura 1. Ticlopidina vs clopidogrel nelle angioplastiche coronariche elettive.

sione in tre classi di pazienti a seconda del grado di inibizione piastrinica e della rapidità della risposta. Nel lavoro di Barragan et al. inoltre i pazienti con trombosi subacuta dello stent presentano una risposta antiaggregante alle tienopiridine insufficiente. Sembra pertanto esservi una correlazione anche clinica fra ridotta inibizione piastrinica e trombosi subacuta.

In un editoriale di commento ai risultati di Barragan et al., Wenaweser et al.<sup>23</sup> pongono l'accento sulla minore efficacia antiaggregante del clopidogrel rispetto alla ticlopidina e citano lo studio di Lau et al.<sup>24</sup> che fornisce il presupposto teorico a questa ipotesi. È noto infatti che il clopidogrel è una tienopiridina inattiva che richiede la conversione *in vivo* a livello epatico in un metabolita attivo che esercita la sua azione antiaggregante attraverso l'inattivazione del recettore P2Y<sub>12</sub> piastrinico per l'adenosina difosfato. L'attivazione del clopidogrel avviene ad opera del citocromo P450 3A4. Anche la via metabolica dell'atorvastatina utilizza il citocromo P450 competendo con il clopidogrel: ciò potrebbe determinare una minore trasformazione del clopidogrel nel metabolita attivo e, pertanto, anche una minore efficacia clinica nei pazienti che assumono un ipocolesterolemizzante orale come l'atorvastatina (ed analoghi metabolizzati dal citocromo P450 come la lovastatina e la simvastatina), associazione farmacologica frequente nei pazienti in prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. A differenza del clopidogrel la ticlopidina non è metabolizzata dal citocromo P450 e la disponibilità del principio attivo non presenta interferenze con gli ipocolesterolemizzanti orali.

Alla luce della letteratura possiamo pertanto concludere che:

- nei pazienti con sindrome coronarica acuta e tratto ST non sopraslivellato è da utilizzare il trattamento con clopidogrel più aspirina, da proseguire in caso di PTCA;
- il clopidogrel ha una migliore tollerabilità ed incidenza di effetti collaterali gravi: d'altra parte ad oggi non vi sono evidenze per proseguire il trattamento con clopidogrel o ticlopidina per più di 4 settimane (o 8 in casi particolari) post-PTCA, periodo quindi temporalmente limitato;
- è possibile che vi sia una maggiore incidenza di TSA nei pazienti trattati con clopidogrel, evento sempre importante con complicanze gravi;

- in termini di costi sanitari attualmente la terapia con clopidogrel è sicuramente più onerosa<sup>25</sup>;
- pertanto, a prescindere dai pazienti con sindrome coronarica acuta e tratto ST non sopraslivellato, nelle PTCA elettive non vi sono attualmente motivi per sostituire il trattamento con clopidogrel al trattamento con ticlopidina 500 mg/die più aspirina da iniziare nei 3 giorni precedenti la procedura. In caso di intolleranza alla ticlopidina può essere proposto il protocollo clopidogrel 75 mg/die più aspirina, con carico di 300 mg di clopidogrel almeno 6 ore prima della PTCA (Fig. 1).

## Riassunto

Nelle angioplastiche coronariche (PTCA) l'utilizzo della ticlopidina associata ad aspirina ha ridotto l'incidenza di trombosi subacuta a valori < 1%. Il clopidogrel è una nuova tienopiridina con una bassa incidenza di effetti collaterali che, associata all'aspirina, nelle PTCA ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiaci maggiori del 20-30% rispetto alla sola aspirina nel secondo-sesto mese. Vi sono tuttavia pochi lavori di confronto fra ticlopidina e clopidogrel nelle PTCA.

Scopo di questo lavoro è una revisione critica della letteratura che confronta clopidogrel e ticlopidina nella PTCA elettiva per definire un percorso terapeutico della terapia antiaggregante.

Si può concludere che, a prescindere dai pazienti con sindrome coronarica acuta e tratto ST non sopraslivellato, nelle PTCA elettive non vi sono attualmente giustificazioni alla sostituzione della ticlopidina con clopidogrel; il trattamento con clopidogrel più aspirina si propone in caso di intolleranza o effetti collaterali da ticlopidina.

*Parole chiave:* Angioplastica coronarica; Anticoagulanti; Trombosi.

## Bibliografia

1. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.

2. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
3. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
4. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial After Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-32.
5. Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J* 2000; 140: 354-8.
6. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-7.
7. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. 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.
10. Khot UN, Nissen SE. Is CURE a cure for acute coronary syndromes? Statistical versus clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 218-9.
11. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al, for the CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
12. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-6.
13. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1891-4.
14. Dangas G, Mehran R, Abizaid AS, et al. Combination therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after successful native coronary stenting. *Am J Cardiol* 2001; 87: 470-2.
15. Wenaweser P, Rotter M, Windecker S, et al. Is clopidogrel inferior to ticlopidine in preventing subacute stent thrombosis? (abstr) *Eur Heart J* 2002; 23: 433.
16. Müller C, Büttner H, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.
17. Calver AL, Blows LJ, Harmer S, et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J* 2000; 140: 483-91.
18. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104: 539-43.
19. Müller C, Roskamm H, Neumann FJ, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 969-73.
20. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparison of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
21. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295-302.
22. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting. Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-13.
23. Wenaweser P, Hess OM, Meier B. Thienopyridines, a safety net with holes in it. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 303-4.
24. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. A new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
25. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1800-6.