

INIBITORI P2Y12 NELLE SCA. QUANDO NON DARLI, QUANDO SOMMINISTRARLI PIÙ A LUNGO

S. Grotti, L. Bolognese

Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Donato, Arezzo.

Abstract

Nel 2016 la duplice terapia antiaggregante (DAPT) ha festeggiato il ventesimo anniversario dalla pubblicazione dei primi dati che ne hanno sancito la superiorità rispetto alla terapia anticoagulante nei pazienti trattati con angioplastica coronarica. Da allora ci sono state importanti evoluzioni sia in campo farmacologico che interventistico. Mentre i nuovi stent medicati sono oggi considerati la terapia standard, la durata della DAPT è argomento di importante discussione. Se la strategia con DAPT breve non ha mostrato sostanziali benefici rispetto alla strategia standard, quella con regime prolungato è associata a risultati incoraggianti in termini di riduzione degli eventi ischemici nei pazienti ad alto rischio. L'approccio individualizzato appare comunque la strategia più equilibrata se effettuata con massimo spirito critico e attenzione al profilo del singolo paziente, valutando rischio ischemico ed emorragico.

Un numero non trascurabile di pazienti con sindrome coronarica acuta si presenta invece senza malattia ateromasica coronarica critica. L'eziopatogenesi in questi casi è estremamente variabile e spesso la terapia differisce da quella usuale, e deve essere mirata al meccanismo fisiopatologico sottostante. Pur in presenza di dati limitati, non vi è evidenza dell'utilità della DAPT in questa popolazione di pazienti, motivo per cui non esiste attualmente indicazione in questo senso.

Nel 2016 la duplice terapia antiaggregante (DAPT) ha festeggiato il ventesimo anniversario dalla pubblicazione dei primi dati che ne hanno sancito la superiorità rispetto alla terapia anticoagulante nei pazienti trattati con angioplastica coronarica (PCI). Da allora ci sono state importanti evoluzioni sia in

campo farmacologico che interventistico. Nuovi e più potenti inibitori del recettore P2Y12 (prasugrel, ticagrelor e cangrelor) hanno fatto la loro comparsa, mentre l'avvento degli stent medicati (DES) di prima e poi di seconda generazione e infine degli scaffold biorassorbibili ha rivoluzionato il campo della rivascolarizzazione coronarica percutanea.

Per molti anni la durata della DAPT è rimasta al di fuori del dibattito scientifico. È stato solo successivamente, quando hanno cominciato a susseguirsi i primi dati sulla trombosi intrastent tardiva, che l'attenzione è stata puntata sulla durata della terapia combinata con ASA e inibitori del recettore P2Y12. Nel frattempo, la tecnologia degli stent si è rapidamente evoluta, passando alle nuove generazioni di DES, contraddistinti da una struttura a maglie più sottili, minor carico di farmaco e polimeri a maggiore biocompatibilità o addirittura biodegradabili. In questo scenario, i nuovi DES sono oggi considerati la terapia standard, mentre la durata della DAPT è argomento di importante discussione.

I pazienti reduci da una Sindrome Coronarica Acuta (SCA) presentano un elevato rischio ischemico, con un tasso annuale di ricorrenza di eventi ischemici del 3-5% dopo i primi 12 mesi, suggerendo l'ipotesi che un prolungamento della DAPT oltre il primo anno possa ridurre le complicanze ischemiche¹. Una strategia del genere presenta però un limite sostanziale, costituito dall'aumento degli eventi emorragici. D'altra parte, i crescenti progressi tecnologici nella progettazione e produzione dei DES di nuova generazione, consistenti in un miglioramento nel design degli struts, nella composizione e nella quantità dei polimeri e nella cinetica di rilascio del farmaco antiproliferativo, hanno portato ad una migliore e più rapida re-endotelizzazione, riducendo di fatto il rischio di trombosi intrastent e fornendo quindi un razionale per l'utilizzo di una DAPT più breve.

Le attuali Linee Guida ESC e ACC/AHA raccomandano una DAPT per 12 mesi nei pazienti con SCA, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato, mentre nei pazienti stabili vengono raccomandati 1 mese in caso di impianto di BMS e 6 mesi in caso di DES.

Tuttavia le stesse Linee Guida prevedono anche la possibilità di prolungare o ridurre la durata della duplice terapia, sulla base del rischio ischemico ed emorragico del paziente.

In questi anni, le linee di ricerca relative alla durata della DAPT si sono evolute in due direzioni apparentemente contrastanti: la prima finalizzata a valutare se riducendo la durata nei pazienti sottoposti a PCI sia possibile ridurre gli eventi emorragici senza aumentare quelli trombotici e quindi focalizzata sugli eventi stent-correlati; la seconda, che rientra più in generale nella prevenzione secondaria, volta ad indagare se prolungando la durata della DAPT si ottenga una riduzione degli eventi ischemici non correlati allo stent.

Ad oggi, 5 trial randomizzati hanno valutato la strategia di DAPT breve²⁻⁶. Lo studio EXCELLENT² ha investigato la non-inferiorità di una strategia con DAPT di 6 mesi vs 12 mesi nei pazienti sottoposti ad impianto di DES sia di prima che di seconda generazione. Sono stati arruolati 1.443 pazienti, di cui circa la metà con SCA. Lo studio ha dimostrato la non-inferiorità della strategia di 6 mesi rispetto a quella tradizionale per l'endpoint primario (morte cardiaca, infarto miocardico, rivascolarizzazione del vaso target [TLR]), indipendentemente dalla presentazione clinica o dal tipo di stent impiantato (P per in-

terazione rispettivamente 0.15 e 0.18). Le complicanze emorragiche sono state simili tra i due gruppi, mentre il gruppo 6 mesi ha mostrato una maggiore incidenza di eventi ischemici nei pazienti diabetici.

Il trial SECURITY³ ha invece incluso 1.339 pazienti con angina stabile ed instabile (costituendo questi ultimi il 38.4% della popolazione) trattati con DES di nuova generazione, non rilevando differenze tra le due strategie (6 mesi vs 12 mesi) in termini di complicanze ischemiche ed emorragiche.

Lo studio ISAR-SAFE⁴, interrotto prematuramente, ha dimostrato in una popolazione di 4.000 pazienti (di cui il circa il 40% con SCA) la non inferiorità della strategia 6 mesi rispetto a quella 12 mesi per l'endpoint primario composito (morte, infarto miocardico, trombosi intrastent certa o probabile, ictus e sanguinamenti maggiori secondo criteri TIMI), indipendentemente dalla presentazione clinica o dal tipo di stent impiantato.

I trial RESET⁵ e OPTIMIZE⁶ hanno invece confrontato una strategia con DAPT di 3 mesi vs 12 mesi non mostrando differenze in termini di eventi ischemici ed emorragici. La popolazione con SCA nei due studi era rispettivamente del 45% e del 30%. Nel trial RESET tuttavia, i pazienti con SCA trattati con DAPT per 3 mesi hanno mostrato, rispetto a quelli trattati con DAPT per 12 mesi, una maggiore ma non significativa incidenza di eventi (morte cardiaca, infarto miocardico, trombosi intrastent, TLR o sanguinamenti) ed una maggiore e significativa incidenza di TLR.

Una meta-analisi di Giustino et al.⁷, che ha incluso 32.135 pazienti, ha mostrato che una DAPT ≤ 6 mesi è associata ad una maggiore incidenza di trombosi intrastent rispetto alla DAPT 12 mesi e ad una minore incidenza di eventi emorragici maggiori secondo i criteri TIMI; è stato inoltre notato come la maggiore incidenza di trombosi intrastent risultasse mitigata dall'utilizzo dei DES di nuova generazione ed ulteriormente incrementata in caso di DES di prima generazione.

Lo stesso Giustino ha pubblicato una seconda recente meta-analisi⁸ comprendente 9.577 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea, confrontando una strategia con DAPT 3-6 mesi vs ≥ 12 mesi con clopidogrel ed ASA. Di questi, 1.680 sono andati incontro a PCI ad elevata complessità (almeno una condizione tra PCI trivasale, impianti di ≥ 3 stent, PCI di ≥ 3 lesioni, PCI di biforcazione con ≥ 2 stent impiantati, segmento stentato >60 mm, occlusione cronica). I pazienti sottoposti a PCI complessa hanno presentato un rischio quasi raddoppiato di eventi cardiovascolari maggiori. In confronto con la DAPT breve, la DAPT ≥ 12 mesi ha mostrato una riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo PCI complessa vs il gruppo PCI non complessa. L'entità del beneficio con la DAPT prolungata si è dimostrata progressivamente maggiore all'aumentare della complessità della PCI. Tuttavia, la DAPT prolungata è risultata essere associata ad un eccesso di sanguinamenti maggiori.

Le attuali Linee Guida raccomandano una ridotta durata della DAPT solo nei pazienti ad elevato rischio emorragico (trattamento con anticoagulanti orali o sottoposti a chirurgia intracranica maggiore) o in coloro che sviluppano un'emorragia maggiore; in particolare, nei pazienti con SCA ed elevato rischio emorragico, le Linee Guida americane raccomandano una DAPT di 6 mesi mentre quelle europee di 3-6 mesi.

Altrettanto dibattuta è la strategia con DAPT protratta oltre i 12 mesi. Ad

oggi 6 trial hanno valutato tale strategia con un disegno randomizzato⁹⁻¹⁴. Tuttavia, nella maggior parte dei casi si è trattato di studi di medie o piccole dimensioni campionarie^{9,10,12,13}, la cui popolazione era costituita da individui che non avevano presentato eventi ischemici o emorragici durante il primo anno e perciò a basso rischio⁹⁻¹⁴. I trial DES-LATE⁹, ARCTIC-Interruption¹⁰, ITALIC¹² e OPTIDUAL¹³ hanno infatti fallito nel dimostrare un beneficio o un maggiore rischio emorragico per regimi prolungati di DAPT.

Diversamente dagli altri 4 trial, gli studi PRODIGY¹¹ e ITALIC¹² hanno confrontato la strategia con DAPT di 6 mesi vs 24 mesi. Nello studio PRODIGY¹¹, Valgimigli et al. hanno randomizzato 1.970 pazienti a 4 diversi tipi di stent (BMS, DES al paclitaxel [PES], DES all'everolimus [EES] e DES allo zotarolimus [ZES]) con follow-up a due anni. L'incidenza cumulativa dell'endpoint primario (morte, infarto miocardico, eventi cerebrovascolari) è stata simile tra i gruppi DAPT 6 mesi e DAPT 24 mesi, mentre il braccio 24 mesi era associato ad un rischio raddoppiato di eventi emorragici (sanguinamenti tipo 5, 3 o 2 secondo i criteri BARC). Nell'analisi pre-specificata per il tipo di dispositivo impiantato¹⁵, è stata rilevata una significativa eterogeneità tra gli stent (P per interazione=0.003). I pazienti trattati con ZES hanno mostrato un rischio ischemico particolarmente elevato quando trattati con DAPT per 24 mesi, mentre i pazienti trattati con PES o EES hanno trovato beneficio da tale strategia.

Il trial DAPT¹⁴ ha incluso pazienti liberi da eventi nei primi 12 mesi, confrontando la sospensione della duplice terapia dopo 12 mesi vs la prosecuzione per altri 18 mesi con una tienopiridina (65% clopidogrel, 35% prasugrel) e aspirina. Il 62% della popolazione era costituita da pazienti con SCA. La strategia di DAPT prolungata (30 mesi in totale) ha ridotto in modo significativo l'endpoint co-primario di ischemia (un composito di trombosi intrastent certa o probabile, morte, infarto miocardico, stroke). Tale strategia inoltre ha mostrato un beneficio clinico che non era correlato al dispositivo (e quindi alla trombosi intrastent), riducendo infatti il rischio di infarto miocardico del 55%. Inoltre, il rischio di infarto miocardico correlato e non allo stent è risultato particolarmente elevato nei primi 3 mesi dalla sospensione della DAPT, sia nel braccio 12 mesi che in quello 30 mesi. È stata rilevata un'interazione tra eventi cardiovascolari o cerebrovascolari maggiori e tipo di DES impiantato (P per interazione 0.048); in particolare, i pazienti trattati con DES di prima generazione hanno mostrato maggiori benefici con la strategia 30 mesi rispetto a quelli trattati con i nuovi DES. Una DAPT prolungata ha infatti ridotto del 50% il rischio relativo di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori nei pazienti con DES di prima generazione. Tra i pazienti trattati con EES, la strategia 30 mesi ha mostrato associazione con la riduzione di trombosi intrastent e infarto miocardico, ma non per gli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori¹⁶. I pazienti trattati con BMS non hanno invece mostrato benefici significativi in termini di riduzione di trombosi intrastent e di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori¹⁷. I benefici della strategia 30 mesi sono risultati maggiori per i pazienti con pregresso infarto miocardico rispetto agli altri¹⁸. Degno di nota è l'incremento di eventi emorragici moderati o severi secondo i criteri GUSTO, risultato significativo nel braccio 30 mesi. Un dato interessante è quello sulla mortalità da tutte le cause; è stato registrato, infatti, un inatteso eccesso di mortalità nel braccio 30 mesi, attribuito

principalmente ad un aumento della morte non cardiovascolare, forse dovuto ad una maggiore incidenza di neoplasie avvenute dopo la randomizzazione. Oltre a questo, anche la mortalità correlata a trauma è stata maggiore nel gruppo 30 mesi.

Un report effettuato dal comitato di revisione della task force congiunta di ACC e AHA ¹⁹, che ha incluso i 6 trial ⁹⁻¹⁴, ha mostrato che la strategia con DAPT prolungata (18-48 mesi) è associata a riduzione degli endpoint primari di studio e trombotici intrastent, al prezzo di maggiori eventi emorragici. L'analisi ha inoltre concluso che la DAPT prolungata non ha incrementato la mortalità da tutte le cause.

Il trial PEGASUS-TIMI-54 ²⁰ ha valutato l'efficacia e sicurezza di un regime con aspirina e ticagrelor (utilizzato con due diversi dosaggi) nei pazienti >50 anni, con pregresso infarto miocardico (da 1 a 3 anni prima dell'arruolamento) ed almeno un ulteriore fattore di rischio (età ≥ 65 anni, diabete mellito, un secondo infarto miocardico pregresso, malattia coronarica multivasale e insufficienza renale cronica). La popolazione di studio di 21.162 pazienti è stata randomizzata a ricevere ticagrelor 90 mg o 60 mg bid o placebo in aggiunta ad aspirina. Durante il follow-up di 3 anni, la duplice terapia ha ridotto l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke) in modo significativo. Sebbene entrambi i dosaggi di ticagrelor abbiano portato ad un aumento dei sanguinamenti, questi sono risultati numericamente minori con ticagrelor 60 mg bid rispetto a 90 mg bid. È importante notare che l'utilizzo di ticagrelor non è stato gravato da una maggiore incidenza di sanguinamenti fatali, emorragia cerebrale o morte per tutte le cause. Il dosaggio da 60 mg è stato inoltre contraddistinto da una minor incidenza di dispnea, che può spesso portare alla sospensione del farmaco. Un'analisi pre-specificata ²¹ ha suggerito un ulteriore beneficio nel continuare DAPT senza interruzione, mostrando che il vantaggio in termini di riduzione degli eventi ischemici della DAPT prolungata è stato maggiore nei pazienti in terapia continuativa con un inibitore del recettore P2Y12 o in coloro in cui questo sia stato sospeso per ≤ 30 giorni, con un numero necessario di pazienti da trattare di 46 nei 3 anni. Per contro, il vantaggio è risultato incerto se la sospensione era stata maggiore di 30 giorni e inferiore ad un anno, mentre non c'è stata differenza se la sospensione era avvenuta da oltre un anno.

Malgrado i risultati incoraggianti dello studio PEGASUS-TIMI-54, il rapporto rischio/beneficio di una DAPT prolungata è risultato neutrale nei pazienti stabili con storia di infarto miocardico >1 anno secondo l'analisi del comitato di revisione ACC/AHA ¹⁹.

Sulla base di questi dati, il recente documento di aggiornamento delle Linee Guida americane sulla durata della DAPT ²² raccomanda di continuare quest'ultima oltre i 12 mesi dall'infarto nei pazienti che hanno tollerato tale terapia senza complicanze emorragiche e che non sono ad elevato rischio emorragico.

Nel settembre 2016 la Società Italiana di Cardiologia ha emesso un documento di consenso relativo alla durata ottimale della DAPT ²³. Il messaggio fondamentale che emerge da questo lavoro è la necessità di un approccio personalizzato al paziente, valutando individualmente il rapporto tra rischio ischemico ed emorragico, non solo una tantum ma in modo dinamico, poiché tale rapporto è ovviamente variabile e potrebbe modificarsi nel tempo. Recependo

i dati dello studio PEGASUS-TIMI-54, viene raccomandato il prolungamento della DAPT oltre i 12 mesi dalla SCA nei pazienti ad alto rischio ischemico utilizzando ticagrelor 60 mg bid, mentre viene sconsigliato nei pazienti ad elevato rischio emorragico, sulla base di un approccio multiparametrico individuale nelle proprie scelte.

Al fine di promuovere questo approccio e di facilitare le scelte del clinico, è stato proposto l'utilizzo di sistemi di punteggio di rischio ischemico (es. DAPT score e PARIS score), oltre a score di rischio emorragico (es. HAS-BLED). Sebbene utili nel valutare la prognosi del paziente, tali score non sempre sono validati (per es. DAPT score) e l'impatto clinico che deriva dal loro utilizzo nel guidare le decisioni del cardiologo rimane spesso da dimostrare su larga scala.

L'approccio individualizzato è forse la strategia meno definita, ma al tempo stesso quella che ci consente di affrontare le giornaliere decisioni cliniche, con il massimo spirito critico e la massima attenzione al profilo del singolo paziente. Uno dei maggiori rischi che il clinico può infatti correre è quello di prendere decisioni guidate da una visione dispositivo-centrica, finendo per "curare" lo stent e non il paziente affetto da cardiopatia ischemica. I benefici clinici di una strategia con DAPT prolungata difatti non riguardano solo gli eventi ischemici correlati allo stent, ma sono presenti nei pazienti trattati con DES sia di prima che di seconda generazione, come dimostrato dallo studio DAPT¹⁴. Per tale motivo una DAPT breve potrebbe divenire non desiderabile anche in quei pazienti trattati con i nuovi DES. Il potenziale beneficio dato dal prolungamento della DAPT diviene inoltre maggiore nei pazienti con pregresso infarto miocardico, ma tale terapia andrà valutata – come detto – caso per caso, con speciale attenzione nei pazienti con elevato profilo di rischio emorragico.

Esiste inoltre un numero non trascurabile (5-7%) di pazienti con SCA, che non presentano una malattia aterosclerotica coronarica critica. Si tratta spesso di individui giovani, di sesso femminile e di razza nera. I dati relativi a questa condizione sono scarsi e talvolta discordanti. L'incidenza di recidive ad un anno è dell'1-2%²⁴; tuttavia, ad un'analisi retrospettiva dei pazienti arruolati nello studio ACUITY²⁵ è emerso che questa popolazione presenta una prognosi peggiore in termini di mortalità rispetto ai pazienti con patologia coronarica ostruttiva.

L'eziopatogenesi della SCA con coronarie esenti da lesioni critiche è estremamente variabile, e le cause che sottostanno a questa condizione comprendono vasospasmo, patologia del microcircolo, sindrome di Kounis, embolia coronarica, abuso di cocaina, anemia severa e crisi ipertensiva.

Molto spesso la terapia differisce da quella usuale in corso di SCA "classica", e deve essere mirata al meccanismo fisiopatologico che è causa della sindrome. Ad esempio i vasodilatatori costituiscono il farmaco di prima scelta nei pazienti con spasmo coronarico, mentre i beta-bloccanti devono essere evitati in questo scenario così come in caso di SCA da abuso di cocaina. Pur in presenza di dati limitati, non vi è evidenza dell'utilità della DAPT in questa popolazione di pazienti, motivo per cui non esiste attualmente indicazione in questo senso ma piuttosto la raccomandazione di effettuare un'attenta valutazione clinica e strumentale volta all'individuazione della causa e all'introduzione di un trattamento tanto precoce quanto appropriato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M.* Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36 (19):1163-70
- 2) *Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al.* Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) Randomized, Multicenter Study. *Circulation* 2011; 125 (3):505-513
- 3) *Colombo A, Chieffo A, Frasher A, et al.* Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (20):2086-97
- 4) *Schulz-Schupke S, Byrne RA, ten Berg JM, et al.* ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015; 36 (20):1252-63
- 5) *Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, et al.* A New strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (15):1340-48
- 6) *Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al.* Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *JAMA* 2013; 310 (23):2510-22
- 7) *Giustino G, Baber U, Sartori S, et al.* Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (13):1298-1310
- 8) *Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al.* Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (17):1851-64
- 9) *Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al.* Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: A randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 129 (3):304-312.
- 10) *Collet J-P, Silvain J, Barthélémy O, et al.* Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014; 384 (9954):1577-85
- 11) *Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al.* Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012; 125 (16):2015-26
- 12) *Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al.* 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (8):777-786
- 13) *Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al.* Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2016; 37 (4):365-374
- 14) *Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *New Engl J Med* 2014; 371 (23):2155-66
- 15) *Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, et al.* Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J* 2013; 34 (12):909-919
- 16) *Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, et al.* Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016; 9 (2):138-147
- 17) *Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al.* Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents. *JAMA* 2015; 313 (11):1113
- 18) *Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al.* Benefits and risks of extended duration

- dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (20):2211-21
- 19) *Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN*. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (10):1116-39
 - 20) *Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al*. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 2015; 372 (19):1791-1800
 - 21) *Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al*. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2015; 37 (14):1133-42
 - 22) *Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al*. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. A report of the american college of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (10):1082-1115
 - 23) *Barilla F, Pelliccia F, Borzi M, et al*. Optimal duration of dual anti-platelet therapy after percutaneous coronary intervention: 2016 consensus position of the Italian Society of Cardiology. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2016 (in press)
 - 24) *Bastante T, Rivero F, Cuesta J, Benedicto A, Restrepo J, Alfonso F*. Nonatherosclerotic causes of acute coronary syndrome: recognition and management. *Current Cardiology Reports* 2014; 16 (11):1-12
 - 25) *Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al*. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation: Cardiovascular interventions* 2014; 7 (3):285-293