

PREVENZIONE DEGLI EVENTI ISCHEMICI NEI SOGGETTI CON VASCULOPATIA POLIDISTRETTUALE

G. Patti, C. Ghiglieno

Università degli Studi del Piemonte Orientale,
Ospedale Maggiore della Carità, Novara.

Abstract

L'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari in pazienti con sindrome coronarica cronica rimane elevata, in particolare in presenza di concomitanti fattori di elevato rischio trombotico (diabete mellito, insufficienza renale, malattia coronarica multivasale, aterosclerosi multidistrettuale, eventi ricorrenti, scompenso cardiaco). Il rischio di tali eventi ricorrenti può essere ridotto con l'implementazione di diverse strategie, che includono un'attenta stratificazione individuale del rischio ischemico ed emorragico e la scelta della terapia antitrombotica più appropriata per il singolo paziente, anche associando all'aspirina un secondo antiaggregante/un anticoagulante a basse dosi, in modo da raggiungere il massimo beneficio clinico netto.

Evoluzione della terapia antitrombotica nella Sindrome Coronarica Cronica (Chronic Coronary Syndrome, CCS)

Da cinquant'anni di ricerche sulle strategie antitrombotiche in pazienti con CCS si possono trarre le seguenti conclusioni fondamentali¹⁻³:

- a. un singolo agente antitrombotico (antiaggregante o anticoagulante) vs assenza di terapia antitrombotica determina una netta riduzione del tasso di Infarto Miocardico (IMA) e di morte, a fronte di un accettabile aumento del rischio di sanguinamento.
- b. Il clopidogrel rispetto all'aspirina (ASA) presenta una maggiore efficacia nella prevenzione di eventi ischemici.
- c. Il rischio di eventi cardiovascolari nel follow-up di pazienti in terapia con Singola Terapia AntiPiastrinica (SAPT) rimane elevato (fino al 20% a 3 anni da una Sindrome Coronarica Acuta, SCA)^{4,5}.

- d. La Doppia Terapia AntiPiastrinica (DAPT) o l'aggiunta di un anticoagulante a basse dosi all'ASA si associano ad un minor rischio di eventi ischemici rispetto alla SAPT, a costo di una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori (inclusa emorragia intracranica).

Linee Guida ESC sulla Sindrome Coronarica Cronica

Le ultime Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) 2019 sulle CCS raccomandano l'aggiunta di un secondo agente antitrombotico all'ASA per la prevenzione secondaria in pazienti con rischio "elevato" (classe IIa-A) o "moderato" (IIb-A) di eventi ischemici, in assenza di elevato rischio di sanguinamento⁶. Vengono definiti ad "elevato rischio" i pazienti con malattia coronarica (CAD) multivasale e almeno un ulteriore fattore di rischio tra: diabete, IMA ricorrente, insufficienza renale (IRC) o vasculopatia periferica (PAD). Sono invece considerati a rischio "moderato" i pazienti con almeno un criterio tra CAD multivasale, diabete, IMA ricorrente, PAD, IRC o scompenso cardiaco.

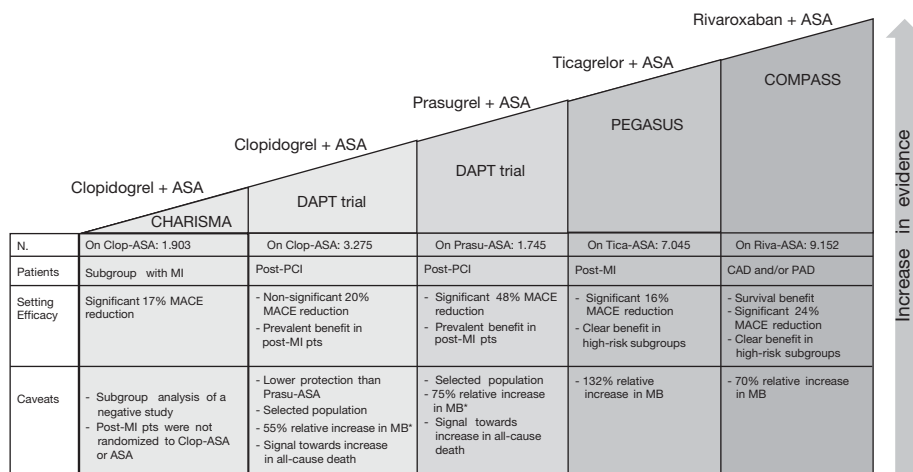
Queste raccomandazioni rappresentano il frutto di due trials randomizzati fondamentali che hanno rivoluzionato l'approccio alla terapia antitrombotica nelle CCS. Lo studio PEGASUS¹, in primis, condotto in pazienti con pregresso IMA, ha valutato il beneficio di ticagrelor 60 mg bid vs placebo in associazione ad ASA evidenziandone una riduzione significativa di Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori (MACE), con un maggiore beneficio nel sottogruppo con IMA nei 2 anni precedenti alla randomizzazione. Le ultime Linee Guida, pertanto, consigliano l'utilizzo della DAPT prolungata nei pazienti con pregresso IMA che hanno tollerato 12 mesi di DAPT.

Lo studio COMPASS³, invece, ha incluso pazienti con PAD o CAD (inclusa CAD multivasale, pregresso IMA, angioplastica coronarica (PCI) o bypass aorto-coronarico, CABG). Il 20% dei pazienti con CAD, inoltre, presentava anche PAD. Il trial ha evidenziato un rapporto rischio-beneficio favorevole con l'utilizzo di rivaroxaban alla dose vascolare (2.5 mg bid) associato ad ASA vs ASA in monoterapia, al punto da venire interrotto prematuramente per eccesso di efficacia. Nei pazienti COMPASS il rivaroxaban si è associato ad una riduzione della mortalità totale e cardiovascolare. Sebbene le soglie prestabilite di significatività per mortalità cardiovascolare e totale non siano state raggiunte, è pur vero che lo studio è stato interrotto precocemente, dopo un follow-up medio di 23 mesi (circa un anno prima del previsto), proprio per la netta evidenza di superiorità del braccio rivaroxaban. In considerazione della precoce divergenza delle curve degli eventi ischemici, inoltre, è plausibile che il reale beneficio della terapia antitrombotica duplice con rivaroxaban + ASA sulla mortalità sia stato sottostimato dalla precoce interruzione del trial.

Le attuali Linee Guida ESC, nel valutare l'indicazione a regimi antitrombotici nel lungo termine in associazione ad ASA in pazienti con CCS, raccomandano tutti i farmaci antitrombotici da associare all'ASA (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban) sullo stesso piano, senza distinzioni in base al tipo di molecola⁶. La definizione di "rischio ischemico elevato" adottata dalle attuali Linee Guida risulta molto simile ai criteri di inclusione del COMPASS. Inoltre, la riduzione di mortalità evidenziata nel COMPASS, così come la for-

za delle evidenze dei vari studi randomizzati che hanno valutato diversi duplici approcci antitrombotici in pazienti con CCS, dovrebbero essere tenute in considerazione nella scelta del regime antitrombotico da aggiungere all'ASA, soprattutto nei pazienti con malattia aterosclerotica polidistrettuale (fig. 1). L'associazione di rivaroxaban a dose vascolare + ASA, infine, può rappresentare l'unica opzione per i pazienti con CAD senza storia pregressa di IMA.

Il termine "sindrome coronarica cronica", tuttavia, racchiude al suo interno un'estrema varietà di pazienti con eterogenei livelli di rischio residuo, da soggetti stabili, con storia remota di CAD fino a pazienti in DAPT per una SCA un anno prima. Ciò comporta pertanto, nel singolo paziente, difficoltà nella valutazione del beneficio "netto" delle varie strategie antitrombotiche, in quanto il rischio/beneficio di ognuna di queste può variare considerevolmente in base alla situazione clinica.



* GUSTO classification severe or moderate bleeding

Fig. 1. Available evidence from randomised trials on dual antithrombotic therapies (vs. ASA alone) in CCS.

Legend: ASA: Aspirin; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MB: Major Bleeding; MI: Myocardial Infarction; CAD: Coronary Artery Disease; CCS: Chronic Coronary Syndromes; PAD: Peripheral Artery Disease; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; Pts: Patients.

Modified from Patti G. et al. Biomed and Pharmacother 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111783

Personalizzazione della strategia antitrombotica in base al rischio ischemico individuale

A seguito di un evento cardiovascolare acuto determinati sottogruppi di pazienti presentano un rischio aumentato di recidiva cardiovascolare. Nell'ambito della prevenzione secondaria, la maggior parte dei trials concorda nell'affermare che l'estensione della malattia aterosclerotica (CAD multivasale o CAD con concomitante PAD) con almeno un fattore di rischio aggiuntivo tra diabete mellito in terapia medica, IMA ricorrente o IRC (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) si associa ad un rischio aumentato di recidiva^{7,8}. Una strategia

antitrombotica più aggressiva, con DAPT prolungata o con terapia antitrombotica duplice (“dual pathway inhibition”, terapia antiplastrinica associata ad anticoagulante a dose vascolare), è associata ad un maggiore beneficio in termini di riduzione assoluta di eventi ischemici nei pazienti con elevato rischio basale. Risulta pertanto cruciale l’identificazione dei sottogruppi di pazienti a più alto rischio, in cui specifiche strategie terapeutiche antitrombotiche si associano ad una maggiore riduzione del rischio di complicanze ischemiche a fronte di un rischio di sanguinamento accettabile.

Nello studio PEGASUS la maggiore riduzione assoluta di MACE con l’utilizzo di ASA più ticagrelor vs ASA in monoterapia è stata osservata nei pazienti con pregresso IMA e concomitante PAD, ovvero circa il 5% della popolazione, in cui la riduzione assoluta era pari al 4.1% vs 1.3% nella popolazione totale del trial, e nei pazienti con IRC (riduzione assoluta del 2.7%), mentre nel sottogruppo di soggetti con CAD multivasale o diabete la riduzione assoluta di MACE si discostava di poco (riduzione di 1.5% in entrambi i sottogruppi) ^{7,8}.

Nello studio COMPASS la disfunzione renale ed il diabete erano significativi predittori di MACE. Una strategia di rivaroxaban + ASA vs ASA in monoterapia si associava ad un beneficio relativo in termini di prevenzione degli eventi ischemici, indipendentemente dalla presenza di diabete e con qualsiasi livello di filtrato renale⁹. L’estensione dell’aterosclerosi – sia a livello coronarico che periferico – correla con il grado di malattia aterosclerotica: maggiore il numero di vasi interessati, infatti, maggiore è il rischio di rottura di placca, con conseguente evento ischemico trombotico acuto, in particolare in presenza di diabete e disfunzione renale. Entrambe queste condizioni, infatti, si associano a disfunzione endoteliale, aumentato stress ossidativo e ad uno stato pro-infiammatorio, responsabili della comparsa di una diatesi pro-trombotica e di possibile innesco di eventi trombotici acuti, soprattutto in presenza di lesioni aterosclerotiche diffuse.

I pazienti con PAD risultano quindi ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari, incluso l’IMA. Studi osservazionali hanno infatti evidenziato come il rischio di IMA e morte cardiovascolare nei pazienti con PAD, senza storia di coronaropatia, non sia molto diverso da quello dei pazienti con CAD documentata ¹⁰. I soggetti con PAD, inoltre, sono a maggior rischio di eventi avversi maggiori agli arti (MALE), in particolare di ischemia acuta dell’arto con necessità di amputazione. È stato inoltre evidenziato un incremento lineare del tasso di MACE con il numero di sedi vascolari interessate da aterosclerosi. In questi pazienti risulta pertanto fondamentale ridurre sia i MACE che i MALE. Nello studio COMPASS la maggiore riduzione assoluta di MACE nel braccio rivaroxaban + ASA è stata osservata proprio nei pazienti con concomitante CAD e PAD (-2.7%). Nei pazienti con vasculopatia polidistrettuale, la strategia di “dual pathway inhibition” ha evidenziato una diminuzione del 6% del rischio assoluto dell’endpoint composito di MACE, ischemia acuta dell’arto e amputazioni totali, e una diminuzione del 5.9% del rischio assoluto dell’endpoint clinico netto comprendente morte cardiovascolare, ictus, IMA, ischemia acuta dell’arto, amputazione vascolare, sanguinamenti fatali o sintomatici in organo principale ^{3,9,11}.

Risulta infine opportuno sottolineare come molte condizioni associate ad un aumentato rischio trombotico possano anche predisporre a sanguinamenti

(es. età avanzata, diabete o IRC). Per valutare gli effetti delle strategie antitrombotiche, pertanto, appare cruciale bilanciare la protezione dagli eventi ischemici con il concomitante incremento del rischio emorragico, cercando di evidenziare nel singolo paziente il “beneficio clinico netto”. Presumendo che il “beneficio clinico netto” derivi dall’equilibrio tra efficacia (ovvero l’entità di riduzione degli eventi ischemici, con un elevato rischio basale corrispondente ad una maggiore efficacia attesa) e sicurezza (intesa come entità del rischio di sanguinamenti, con un minor rischio di sanguinamento basale corrispondente ad una maggiore sicurezza attesa), risulta fondamentale identificare quei sottogruppi di pazienti con elevato rischio ischemico e/o a basso rischio emorragico.

Punteggi di stratificazione del rischio

Dopo 12 mesi da un evento coronarico acuto, diversi trials randomizzati hanno evidenziato che il prolungamento della DAPT non risulta vantaggioso in tutti i pazienti; i pazienti che sembrano beneficiare maggiormente di regimi di DAPT prolungata, infatti, sono coloro che hanno un elevato rischio ischemico in assenza di un aumentato rischio di sanguinamento.

Per facilitare la stratificazione del rischio e massimizzare il beneficio clinico netto delle strategie antitrombotiche sono stati pertanto sviluppati alcuni punteggi specificamente per i pazienti che hanno completato il follow-up di un anno post-SCA (tab. I). Il TRS2°P (TIMI Risk Score for Secondary Prevention), sviluppato dal trial TRA2°P-TIMI e basato su 9 parametri clinici, ha evidenziato un moderato potere di stratificazione dei pazienti con pregresso IMA per quanto riguarda l’endpoint composito di IMA ricorrente, ictus ischemico e morte cardiovascolare, identificando con uno score >3 punti i pazienti ad elevato rischio ischemico¹². Il DAPT score, derivato dal DAPT trial, rappresenta un altro score utile per la stratificazione dei sottogruppi di pazienti in grado di beneficiare maggiormente da regimi di DAPT prolungata ad un anno dall’evento acuto (quelli con ≥ 2 punti), in cui il “number needed to treat” è risultato di 34 per l’endpoint ischemico ed il “number needed to harm” per i sanguinamenti era di 272¹³.

Le Linee Guida ESC sulle CCS definiscono ad “elevato rischio di sanguinamento” i pazienti con almeno un criterio tra: pregressa emorragia intracranica/ictus ischemico/patologia intracranica, recente sanguinamento gastrointestinale/anemia da possibile sanguinamento gastro-intestinale/presenza di patologia ad elevato rischio di sanguinamento gastro-intestinale/insufficienza epatica/diatesi emorragica/coagulopatia, età avanzata o fragilità, IRC con GFR <15 mL/min/1.73 m² (o in terapia dialitica)⁶.

Lo score PRECISE-DAPT è stato recentemente elaborato per identificare i pazienti con rischio emorragico elevato e che potrebbero pertanto beneficiare di un regime più breve di DAPT in seguito a PCI (3-6 mesi vs 12-24 mesi)¹⁴. In una recente analisi, i pazienti del trial PRECISE-DAPT sono stati suddivisi in pazienti ad elevato o basso rischio emorragico (PRECISE-DAPT ≥ 25 e <25 , rispettivamente) ed in pazienti ad elevato o basso rischio ischemico sulla base della complessità della rivascolarizzazione coronarica; è così emerso che nel sottogruppo ad elevato rischio di sanguinamento, indipendentemente dal rischio ischemico, la DAPT prolungata si associava ad un incremento di complicanze emorragiche, senza un beneficio sui MACE o sulla mortalità a 2

Tabella 1 - Available risk scores in patients with CCS.

Score	Clinical setting	Variables in the score	Included events in outcome
<i>Bleeding risk</i>			
PRECISE-DAPT	At the time of PCI	- Haemoglobin - White blood cells - Age - CrCl - Prior bleeding	TIMI major bleeding; any TIMI bleeding
<i>Ischemic risk</i>			
TRS2°P	Previous MI (<12 months)	- Congestive heart failure - Arterial hypertension - Age ≥75 years - Diabetes mellitus - Prior stroke - Prior coronary by-pass surgery - Peripheral artery disease - eGFR <60 ml/min - Current smoking	Recurrent MI, ischemic stroke, cardiovascular death
<i>Bleeding and ischemic risk</i>			
DAPT score	At least one year from STEMI/NSTE-ACS	- Age - Heart failure/left ventricular dysfunction - Venous graft by-pass - MI at the time of acute event - Previous MI or PCI - Diabetes mellitus - Stent diameter <3 mm - Current smoking - Paclitaxel stent	MI or stent thrombosis; GUSTO moderate or severe bleeding
<i>Legend:</i> CCS: Chronic Coronary Syndrome; CrCl: Creatinine Clearance; DAPT: Dual AntiPlatelet Therapy; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; GUSTO: Global Strategies for Opening Occluded Coronary Arteries; MI: Myocardial Infarction, NSTE-ACS: Non ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; PRECISE-DAPT= PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy; STEMI: ST-SegmentT Elevation Myocardial Infarction; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TRS2°P: TIMI Risk Score for Secondary Prevention			

anni. La stratificazione del rischio emorragico influiva maggiormente sulla prognosi rispetto al rischio ischemico.

È importante infine considerare il fatto che il rischio emorragico può essere dinamico: i fattori predisponenti al sanguinamento, infatti, possono variare e/o pesare diversamente nei vari pazienti ed essere modificabili (e variare anche in base al tipo di regime antitrombotico scelto).

Equilibrio tra protezione ischemica antitrombotica e rischio emorragico nella CCS

Definizione degli eventi di sanguinamento nei trials

Nei vari trials sulle terapie antitrombotiche è stata utilizzata una molteplicità di diverse definizioni di “sanguinamento”. Tale mancanza di standardizzazione rende pertanto complesso il confronto tra endpoint di sicurezza e di efficacia nei diversi studi. In una recente analisi sui pazienti arruolati nell’ENGAGE AF-TIMI 48, ad esempio, è stato osservato un tasso di sanguinamenti “gravi” fino a 4 volte maggiore in riferimento alle diverse classificazioni di sanguinamento utilizzate¹⁵.

La definizione di “TIMI major bleeding”, ad esempio, include sanguinamento letale, emorragia intracranica, calo di emoglobina ≥ 5 g/dL o di ematocrito $\geq 15\%$. Al contrario, secondo la scala ISTH il “major bleeding” è definito da sanguinamento fatale, sanguinamento sintomatico in sede critica o che determina riduzione di Hb ≥ 2 g/dL o la necessità di trasfusione di almeno 2 sacche di emazie. Avviene così che un sanguinamento maggiore secondo ISTH può avere una minore rilevanza rispetto ad uno basato sulla definizione TIMI. Appare quindi evidente la difficoltà nel paragonare gli eventi tra trials adottanti diverse definizioni di complicanze emorragiche. Nel PEGASUS, per esempio, i sanguinamenti erano quantificati sulla base della definizione TIMI, mentre nel COMPASS è stata utilizzata una scala ISTH modificata. Con l’obiettivo di ovviare a questo problema, recentemente l’Academic Research Consortium ha proposto una classificazione standardizzata per tutti gli eventi di sanguinamento (scala BARC).

Quantificare la gravità degli eventi di sanguinamento

Le complicanze emorragiche correlate alle terapie antitrombotiche si associano ad una prognosi avversa, incluso un aumentato rischio di IMA, ictus, trombosi intrastent e morte. I meccanismi sottostanti all’incremento di morbidità/mortalità associata agli eventi emorragici sono solo in parte ascrivibili alla gravità del sanguinamento, che impatta direttamente sulla prognosi (in particolare in caso di emorragia intracranica). Altri fattori, tuttavia, contribuiscono alla mortalità e morbidità correlate al sanguinamento, quali l’aumentata incidenza di eventi coronarici conseguenti alla sospensione delle terapie antitrombotiche e/o all’ipotensione, gli esiti sfavorevoli dello stato iperadrenergico, gli effetti pro-infiammatori ed immunologici secondari alle trasfusioni.

Nel contesto del “post-SCA” è emerso come la mortalità correlata ai sanguinamenti è minore rispetto a quella correlata ad un IMA per sanguinamenti non gravi (BARC 2 e 3a), ma può essere fino a 4 volte maggiore in caso di sanguinamenti severi (BARC 3c)¹⁶. È stato inoltre dimostrato che nell’ambito delle CCS l’incidenza di complicanze emorragiche può variare nel tempo. Nel braccio rivaroxaban + ASA dello studio COMPASS, infatti, mentre la riduzione di MACE (rispetto alla monoterapia con ASA) è rimasta costante per tutta la durata dello studio, l’incremento relativo dei sanguinamenti “gravi” era prevalente nel primo anno di follow-up, e quasi interamente confinato ai primi 2 anni³. Un simile risultato, sebbene meno marcato, era stato osservato anche nel PEGASUS, con l’associazione di ticagrelor 60 mg bid + ASA vs monoterapia con ASA¹.

Beneficio clinico netto delle strategie antitrombotiche nella prevenzione secondaria

Il concetto di “beneficio clinico netto” appare quanto più rilevante nel contesto delle CCS, in quanto in questo “setting clinico” l’obiettivo del trattamento è la riduzione cronica del rischio, e non il superamento di un evento ischemico acuto. Un punto cruciale è rappresentato dalla valutazione dell’effettivo peso clinico degli eventi ischemici, rispetto a quelli emorragici, inclusi negli endpoint composti, riuscendo ad identificare quegli eventi a maggiore impatto su prognosi e mortalità. Nel trial COMPASS³, l’incidenza dell’endpoint clinico netto (morte cardiovascolare, ictus, IMA, sanguinamento fatale o sintomatico in sede critica) risultava minore nel braccio rivaroxaban + ASA vs ASA in monoterapia (HR 0.80, $p < 0.001$), causando così verosimilmente la riduzione della mortalità osservata. Analogamente, un’analisi del PEGASUS ha evidenziato una significativa riduzione relativa del 14% dell’endpoint composto netto di morte cardiovascolare, ictus, IMA, sanguinamento fatale o emorragia intracranica nel braccio ticagrelor + ASA vs ASA in monoterapia¹.

La figura 2 riassume un approccio pratico nei fattori da considerare per la scelta della terapia antitrombotica nel paziente con CCS.

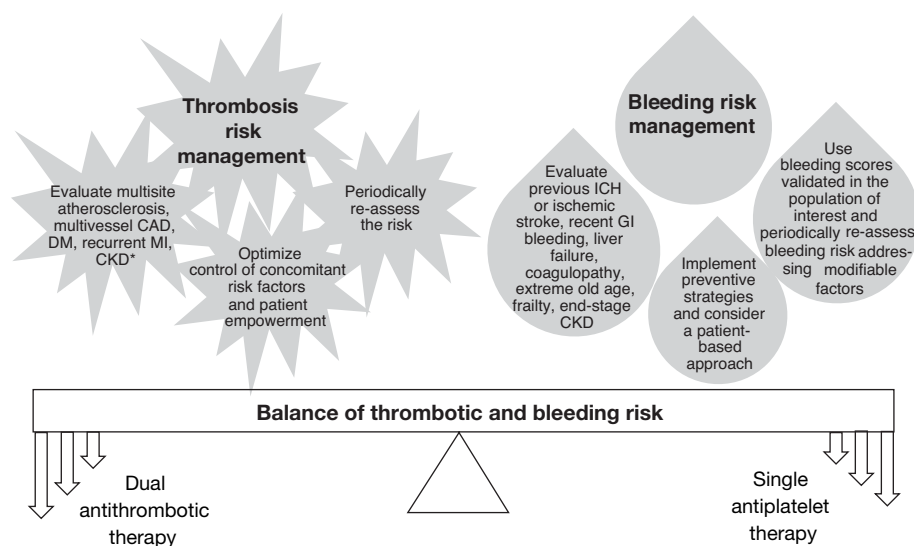


Fig. 2. Factors to be taken into account in the evaluation of the net clinical benefit of antithrombotic strategies for secondary cardiovascular prevention.

* eGFR 15-59 mL/min/1.73 m²

Legend: CAD: Coronary Artery Disease; CKD: Chronic Kidney Disease; DM: Diabetes Mellitus; GI: Gastro-Intestinal; MI: Myocardial Infarction

Modified from Patti G. et al. Biomed and Pharmacother 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111783

Conclusioni

L'incidenza di eventi cardiovascolari ricorrenti nei pazienti con CCS rimane elevata, in particolare in presenza di un alto rischio trombotico. Il rischio di eventi ricorrenti può essere ridotto con l'implementazione di diverse strategie, quali l'attenta stratificazione individuale del rischio ischemico ed emorragico, la scelta della terapia antitrombotica più appropriata per il singolo paziente, in modo da raggiungere il massimo beneficio clinico netto e l'esecuzione di regolari follow-up, con periodiche rivalutazioni del profilo di rischio, in considerazione della sua dinamicità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791-1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857
- 2) *Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1982-88 doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025
- 3) *Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-30 doi: 10.1056/NEJMoa1709118
- 4) *Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-235 doi: 10.1056/NEJMoa1002358
- 5) *Patti G, Cavallari I.* Extended duration dual antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction: A study-level meta-analysis of controlled randomized trials. *Am Heart J* 2016; 176:36-43 doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.005
- 6) *Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41:407-477 doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- 7) *Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al.* Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2719-28 doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
- 8) *Magnani G, Storey RF, Steg G, et al.* Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial *Eur Heart J* 2016; 37:400-408 doi: 10.1093/eurheartj/ehv482
- 9) *Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al.* Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:3271-80 doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.079
- 10) *Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al.* One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297:1197-1206 doi: 10.1001/jama.297.11.1197
- 11) *Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391:219-229 doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
- 12) *Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al.* Atherothrombotic Risk Stratification

- and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2016 Jul 26; 134(4):304-13 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019861
- 13) *Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al.* Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2016; 315:1735-49 Erratum in: *JAMA* 2016; 316:350 doi: 10.1001/jama.2016.3775
 - 14) *Costa F, van Klaveren D, James S, et al.* Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389:1025-34 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5
 - 15) *Bergmark BA, Kamphuisen PW, Wiviott SD, et al.* Comparison of Events Across Bleeding Scales in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2019; 140:1792-1801 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041346
 - 16) *Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al.* Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38:804-810 doi: 10.1093/eurheartj/ehw525