

Μελέτη Pegasus – TIMI 54

Γεώργιος Εὐθ. Τρανταλῆς

Καρδιολόγος, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Βασιλική Κ. Κατσῆ

Καρδιολόγος, Ἐπιμελήτρια, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Κωνσταντῖνος Π. Τούτουζας

Ἄν. Καθηγητῆς Καρδιολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Δημήτριος Μ. Τούσουλης

Καθηγητῆς Καρδιολογίας, Διευθυντῆς Α΄ Πανεπιστημιακῆς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Πέτρος Ι. Νιχογιαννόπουλος

Καθηγητῆς Καρδιολογίας, Διευθυντῆς Α΄ Πανεπιστημιακῆς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α. καὶ Imperial College, London

Η θεραπεία με διπλῆ ἀντιαμοπεταλιακὴ θεραπεία (DAPT), με ἓνα συνδυασμὸ ἀσπιρίνης καὶ ἐνδὸς ἀναστολέα P₂Y₁₂, χρησιμοποιεῖται εὐρέως γιὰ τὴν πρόληψη τῶν ἰσχαϊμικῶν ἐπιπλοκῶν ποὺ συνδέονται με πολλές καρδιαγγειακὲς παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης τῆς περιφερικῆς ἀρτηριοπάθειας, ἐγκεφαλικῶν ἀγγειακῶν ἐπεισοδίων καὶ τῆς στεφανιαίας νόσου¹. Σὲ ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ κινδύνου γιὰ ἰσχαϊμικὰ ἐπεισόδια, ἡ χρῆση τῆς διπλῆς ἀντιαμοπεταλιακῆς ἀγωγῆς μπορεῖ νὰ ἀποτρέψει τὴν ἐμφάνιση δυνητικὰ θανατηφόρων θρομβοεμβολικῶν ἐπεισοδίων. Ὡστόσο, οἱ κίνδυνοι τῶν ἀνεπιθύμητων ἐνεργειῶν με τὴ μακροχρόνια χορήγηση τῆς διπλῆς ἀντιαμοπεταλιακῆς ἀγωγῆς, ἡ ὁποία ἐκφράζεται κυρίως μέσω τῆς αἱμορραγίας, μποροῦν νὰ ἀντισταθμίσουν τὰ ὀφέλη, ἔτσι ὥστε ἡ συνολικὴ θνησιμότητα νὰ εἶναι ἀμετάβλητη ἢ ἀκόμη καὶ νὰ αὐξηθεῖ¹. Μὲ βάση αὐτὲς τὶς ἐκτιμήσεις, οἱ τρέχουσες ὁδηγίες συνιστοῦν DAPT ἕως 1 ἔτος μετὰ ἀπὸ ἓνα Ὄξυ Στεφανιαῖο Σύνδρομο (ΟΣΣ)^{2,3}.

Πρόσφατα, δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμὲς (RCTs) ἀπέδειξαν ὅτι ἡ παρὰταση τῆς διάρκειας τῆς DAPT μείωσε σημαντικὰ τὴν ἐμφάνιση τῶν θρομβωτικῶν ἐπεισοδίων σὲ ἀσθενεῖς, ἓνα χρόνον ἢ καὶ περισσότερο μετὰ ἀπὸ ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου (MI)⁴ ἢ τὴν ἀνάγκη γιὰ ἐκ νέου

διαδερμικὴ στεφανιαία ἐπέμβαση (PCI)⁵, με κόστος ὅμως τὴ συχνότερη ἐμφάνιση αἱμορραγίας. Στὴν DAPT μελέτη⁵ ἡ χρῆση τῆς διπλῆς ἀντιαμοπεταλιακῆς ἀγωγῆς μετὰ τὸ 1^ο ἔτος ἀπὸ τὴν τοποθέτηση μίας ἐνδοπρόθεσης (stent) ἐκλύομενης φάρμακο (DES), σὲ σύγκριση με μονοθεραπεία με ἀσπιρίνη, μείωσε σημαντικὰ τὸν κίνδυνο θρόμβωσης τοῦ stent, καθὼς ἐπίσης καὶ τὰ σημαντικὰ καρδιαγγειακὰ καὶ ἀγγειακὰ ἐγκεφαλικὰ ἐπεισόδια, ἀλλὰ συσχετίστηκε με αὐξημένο κίνδυνο γιὰ αἱμορραγία (σχετικὰ με τὶς δόσεις τῆς κλοπιδογρέλης καὶ τῆς πρασουγρέλης).

Τί γίνεται, ὅμως, με τὴν τικαγρελόρη, ἡ ὁποία εἶναι ἓνας ἄλλος ἰσχυρὸς ἀναστολέας P₂Y₁₂; Αὐτὴ ἦταν καὶ ἡ λογικὴ γιὰ τὴ διενέργεια τῆς μελέτης PEGASUS-TIMI 54, ποὺ ἀφοροῦσε στὴν πρόληψη τῶν καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων σὲ ἀσθενεῖς με προηγούμενη καρδιακὴ προσβολή, χρησιμοποιώντας τικαγρελόρη σὲ σύγκριση με τὸ εἰκονικὸ φάρμακο (τὸ ὁποῖο συμπεριελάμβανε τὴ χρῆση τῆς ἀσπιρίνης), γιὰ νὰ ἐλεγχθεῖ ἡ ὑπόθεση ὅτι ἡ μακροχρόνια θεραπεία με τὴν τικαγρελόρη, ὅταν αὐτὴ προστίθεται στὴ χαμηλὴ δόση τῆς ἀσπιρίνης, μειώνει τὸν κίνδυνο σημαντικῶν ἀνεπιθύμητων καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων σὲ σταθεροὺς ἀσθενεῖς με ἱστορικὸ ἐμφράγμα τοῦ μυοκαρδίου.

Η τικαγρελόρη είναι ένας ισχυρός, αναστρέψιμος, άμεσης δράσης ανταγωνιστής του υποδοχέα P₂Y₁₂^{6,7}. Όταν προστίθεται στην ασπιρίνη για ένα έτος μετά από όξυ στεφανιαίο σύνδρομο, στη δόση των 90 mg δύο φορές ημερησίως, μείωσε το ποσοστό των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου και του καρδιαγγειακού θανάτου, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη στη δόση των 75 mg μία φορά ημερησίως⁸. Συνιστάται ως πρώτο φάρμακο εκλογής σε σχέση με την κλοπιδογρέλη τόσο στις ευρωπαϊκές, όσο και στις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες^{2,3}.

Στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54, 21.162 ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου 1 έως 3 έτη νωρίτερα και είχαν τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου, υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση σε τρία σκέλη, τα οποία έλάμβαναν όλα χαμηλή δόση ασπιρίνης:

- α) τικαγρελόρη σε δόση 90 mg δύο φορές ημερησίως,
- β) τικαγρελόρη σε δόση 60 mg δύο φορές την ημέρα,
- γ) εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανεται η χρήση της μικρής δόσης ασπιρίνης).

Η τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές την ημέρα είναι η συνήθης δόση που έχει εγκριθεί για ΟΣΣ, ενώ η τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές την ημέρα είχε σχεδιαστεί για να επιτευχθεί μια ελαφρώς χαμηλότερου βαθμού αναστολή των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με 90 mg, αλλά να εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη από την κλοπιδογρέλη των 75 mg⁹. Ο μέσος χρόνος από το έμφραγμα του μυοκαρδίου έως την τυχαιοποίηση ήταν 1,7 χρόνια. Το 53,6% των ασθενών είχε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Το 83,0% των ασθενών είχε ιστορικό με διαδερμική στεφανιαία επέμβαση και το 59,4% είχε πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο⁴. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο του καρδιαγγειακού θανάτου, έμφραγματος του μυοκαρδίου ή έγκεφαλικού επεισοδίου. Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για σχεδόν 3 χρόνια, ενώ μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, περισσότερο από το ένα τέταρτο των ασθενών

ήταν ήδη υπό παρακολούθηση, τουλάχιστον για 5 χρόνια από την εμφάνιση του έμφραγματος⁴.

Οι δύο δόσεις της τικαγρελόρης μείωσαν σημαντικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το ποσοστό του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού καταληκτικού σημείου (του καρδιαγγειακού θανάτου, του έμφραγματος του μυοκαρδίου και του έγκεφαλικού επεισοδίου⁴), με μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 15% με τη χρήση των 90 mg και 16% με τη χρήση των 60 mg [hazard ratio (HR) 0,85, 95% confidence interval (CI) 0,75–0,96; P=0,008 για τα 90 mg και HR 0,84, 95% CI 0,74–0,95; P=0,004 για τα 60 mg]⁴. Και οι δύο δόσεις της τικαγρελόρης είχαν σχεδόν ταυτόσημα αποτελέσματα σε όλες τις συνιστώσες του σύνθετου καταληκτικού τελικού σημείου, HRs στο σκέλος της θεραπείας (95% CI) έναντι του εικονικού φαρμάκου, 0,85 (0,71–1,00) όσον αφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο, 0,83 (0,72–0,95) για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και 0,78 (0,62–0,98) για το έγκεφαλικό επεισόδιο. Το όφελος της τικαγρελόρης παρέμενε και μεταξύ των μεγάλων κλινικών υποομάδων⁴. Το ποσοστό του πρωτεύοντος τελικού καταληκτικού σημείου ασφάλειας των μείζονων αιμορραγιών κατά TIMI, ήταν υψηλότερο με τις δύο δόσεις της τικαγρελόρης απ' ότι με το εικονικό φάρμακο (μόνο ασπιρίνη) (HR 2,69, 95% CI 1,96–3,70' P <0,001 για 90 mg' HR 2,32, 95% CI 1,68–3,21' P <0,001 για 60 mg). Ωστόσο, οι θανατηφόρες αιμορραγίες ή η ένδοκράνια αιμορραγία δεν διέφεραν σημαντικά. Έτσι, από την άποψη της μη αναστρέψιμης εκδήλωσης βλάβης στον ασθενή, είναι εμφανής μια πολύ θετική σχέση όφελους-κινδύνου της παρατεταμένης χρήσης της τικαγρελόρης.

Η δύσπνοια ήταν πιο συχνή και με τις δύο δόσεις της τικαγρελόρης, αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Οι δύο δόσεις της τικαγρελόρης συσχετίστηκαν με παρόμοια αποτελεσματικότητα στην ανάλυση πρόθεσης-πρός-θεραπεία (intention-to-treat). Ωστόσο, τα ποσοστά αιμορραγίας και η δύσπνοια ήταν αριθμητικά μικρότερες με τη δόση των 60 mg της τικαγρελόρης απ' ότι με τη δόση των 90 mg, με αποτέλεσμα ένα χαμηλότερο ποσοστό διακοπής του φαρμάκου στη διάρκεια της μελέτης και

ένα καλύτερο προφίλ ασφάλειας με τη δόση των 60 mg. Έτσι, γενικά, η δόση των 60 mg μπορεί να προσφέρει ένα πιό έλκυστικό προφίλ⁴ όφελους-κινδύνου.

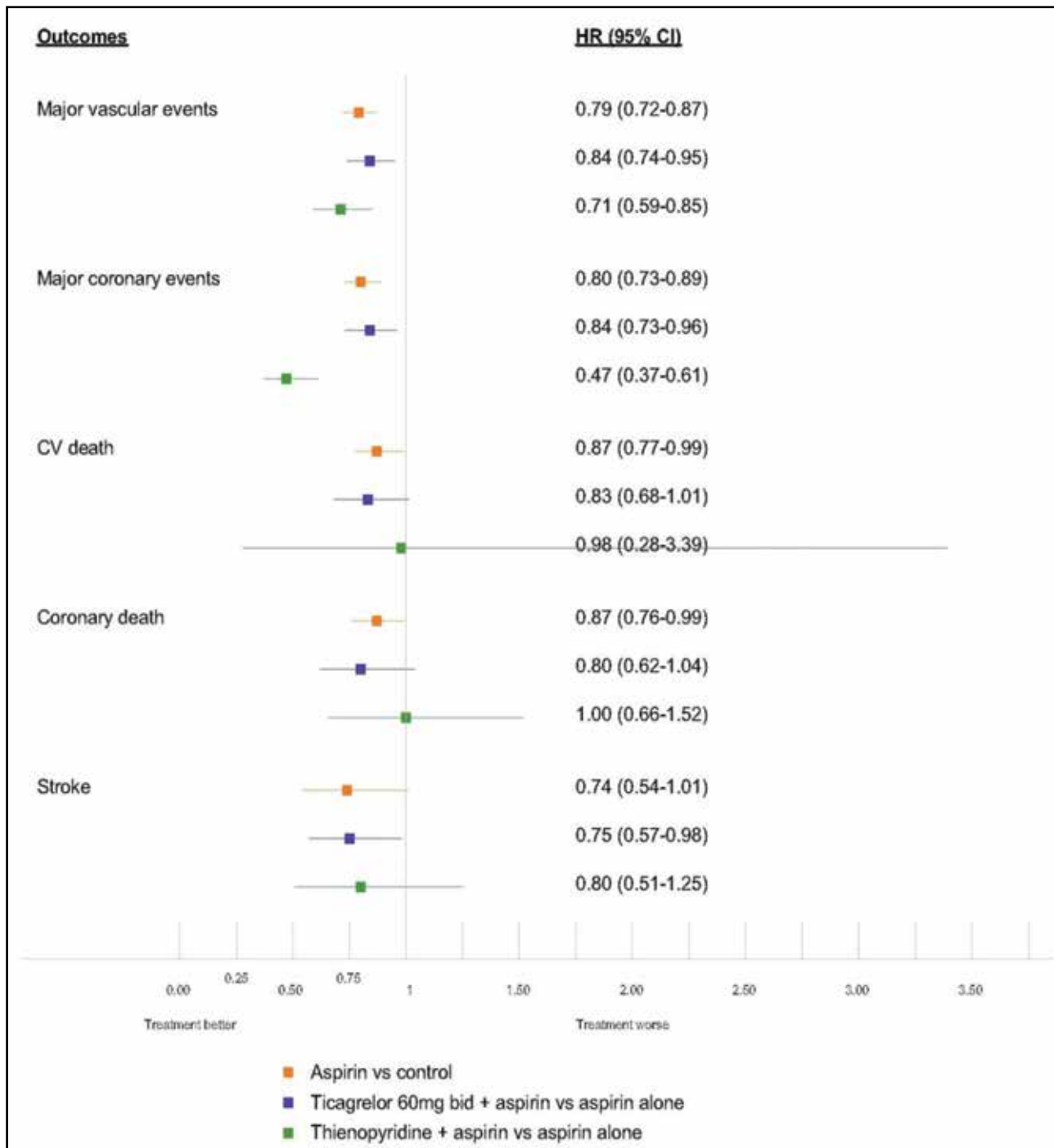
Τα αποτελέσματα της PEGASUS-TIMI 54 αντιστοιχούν με τα δεδομένα τόσο από την υποομάδα με το έμφραγμα του μυοκαρδίου της μελέτης CHARISMA¹⁰, όσο και από την υποομάδα των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου της μελέτης DAPT⁵. Σε αυτές τις υποομάδες, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πέραν του 1^{ου} έτους μετά την τοποθέτηση ενός DES stent, σε σύγκριση με τη θεραπεία με μόνο την ασπιρίνη, μείωσε σημαντικά τους κινδύνους της θρόμβωσης του stent και τα δυσμενή καρδιαγγειακά και αγγειακά έγκεφαλικά επεισόδια, αλλά συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Με άλλα λόγια, υπάρχουν τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες η συνέχιση του αποκλεισμού των υποδοχέων P₂Y₁₂ με τη συνεχιζόμενη θεραπεία με ασπιρίνη, πέρα από το 1^ο έτος μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου, θα βελτιώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του έγκεφαλικού επεισοδίου στο μέλλον, με κόστος τη συχνότερη εμφάνιση αιμορραγίας, χωρίς όμως αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της ένδοκράνιας αιμορραγίας ή των θανατηφόρων αιμορραγιών. Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα, η μελέτη ARTIC δεν έδειξε εμφανές όφελος, αλλά αντί αυτού η επέκταση των DAPT πέρα από το 1 έτος μετά από την τοποθέτηση DES stent, είχε πιό συχνή εμφάνιση μεγάλων ή μικρών αιμορραγιών⁵.

Επίσης, στην DAPT μελέτη, υπήρξε μια αύξηση των μη καρδιαγγειακών θανάτων στο σκέλος της θειενοπυριδίνης (1,1% έναντι 0,6% με ανάλογα κινδύνου, 1,80. P = 0,01), λόγω θανάτων που σχετίζονται με αιμορραγία (κυρίως μετά από σημαντικό τραύμα) και αύξηση των θανάτων λόγω αιμορραγίας σε ασθενείς με καρκίνο⁵. Ωστόσο, η δόση των 60-mg dose της τικαγρελόρης δεν αύξησε τον αριθμό των μη καρδιαγγειακών θανάτων, σε σχέση με την ομάδα έλεγχου (1,7% έναντι 1,6%). Είναι χρήσιμο, επίσης, να θυμόμαστε ότι η μελέτη PLATO¹¹ παρουσίασε μείωση στο ποσοστό θανάτου από οποιαδήποτε αιτία με τη χρήση της τικαγρελόρης (4,5%, έναντι 5,9% με την κλοπιδογρέλη. P <0,001).

Η χρήση των ανταγωνιστών P₂Y₁₂ μόνο για ένα έτος μετά από ΟΣΣ (και ακόμα λιγότερο, ανάλογα με τον τύπο του stent που χρησιμοποιείται) είναι η άχिलλειος πτέρνα όλων των δοκιμών που πραγματοποιούνται σε ασθενείς με ΟΣΣ, επειδή οι ασθενείς οι οποίοι είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένουν σε αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια και στη μετέπειτα περίοδο¹¹. Τα αποτελέσματα της μελέτης PEGASUS-TIMI 54 και εκείνων της μελέτης DAPT υποστηρίζουν το πλεονέκτημα της προσθήκης των ανταγωνιστών P₂Y₁₂, για μεγάλο χρονικό διάστημα, ως δευτερογενή πρόληψη. Και οι δύο δόσεις της τικαγρελόρης σχετίστηκαν με παρόμοια αποτελεσματικότητα στην ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία⁴. Ωστόσο, τα ποσοστά της αιμορραγίας και της δύσπνοιας ήταν αριθμητικά μικρότερα με τη δόση των 60 mg της τικαγρελόρης απ' ό,τι με τη δόση των 90 mg, με αποτέλεσμα ένα χαμηλότερο ποσοστό διακοπής του φαρμάκου της μελέτης και ένα καλύτερο προφίλ ασφάλειας με τη δόση των 60 mg⁴. Έτσι, γενικά, η δόση των 60 mg μπορεί να προσφέρει ένα πιό έλκυστικό προφίλ όφελους-κινδύνου, αν και αυτές οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές (Σχήμα 1).

Η τικαγρελόρη αύξησε σημαντικά το ποσοστό της αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των μειζονων αιμορραγιών κατά TIMI, την αιμορραγία που οδηγεί σε μετάγγιση και την αιμορραγία που οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου της μελέτης⁴. Το ποσοστό αιμορραγίας, που οδηγεί σε σοβαρές ή ανεπανόρθωτες βλάβες, ήταν λιγότερο από 1% σε διάστημα 3 ετών και στις τρεις ομάδες σε αυτήν τη δοκιμή⁴. Στη μελέτη DAPT η συχνότητα της μέτριας ή της σοβαρής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της περιόδου της βασικής ανάλυσης ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που συνέχισε να λαμβάνει θεραπεία με θειενοπυριδίνη απ' ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,5% vs. 1,6%; hazard ratio 1.61 [95% CI, 1.21 to 2.16]; P=0.001)⁵.

Ός συμπέρασμα, οι ασθενείς μετά από ΟΣΣ θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με DAPT για ένα χρόνο. Ωστόσο, συνεχίζουν να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ένα νέο επεισόδιο όξέος καρδιαγγειακού συμβάματος στο μέλλον, ειδικά αν συνεχίσουν να έχουν έναν ή περισσότερους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή να μην είναι



Σχήμα 1. Σύγκριση των θεραπειών όσον αφορά στα καταληκτικά σημεία (Μείζονα αγγειακά συμβάματα, Μείζονα στεφανιαία συμβάματα, Καρδιαγγειακός θάνατος, Στεφανιαίος θάνατος, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

υπό έλεγχο. Άν είναι σε ύψηλο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων και επίσης ανέχονται καλά τη συνέχιση της DAPT, αυτή θα μπορούσε να συνεχιστεί πέρα από τον 1^ο χρόνο. Άλλά, ποιός από αυτούς τους άσθενείς, πού έξακολουθοϋν να

έχουν ύψηλο ισχαιμικό κίνδυνο είναι έπιρροετής στο να εμφανίσουν ένα νέο επεισόδιο; Υπάρχει βαθμολογία ισχαιμικού κινδύνου (risk scores) άρκετά χρήσιμη για την πρόβλεψη (ή καλύτερα την ποσοτικοποίηση), τοϋ ποιός άσθενής έχει τη

μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει ένα νέο ΟΣΣ, προκειμένου να παραταθεί ή DAPT θεραπεία; Καί, υπάρχουν αίμορραγικά μοντέλα κινδύνου, ικανά να διακρίνουν ποιός από αυτούς τους ασθενείς θα έχει μια σημαντική πιθανότητα αίμορραγίας μετά τους πρώτους 6 μήνες ή το 1^ο έτος; Δεν υπάρχει ακόμα κάποια απάντηση στα ερωτήματα αυτά. Πολλοί κλινικοί γιατροί υποστηρίζουν ότι ο ασφαλής τρόπος είναι η εξατομικευμένη προσέγγιση. Πιθανώς, σε αυτή τη δύσκολη κατάσταση λήψης αποφάσεων, έμπειρέχεται η τέχνη της ιατρικής.

Βιβλιογραφία

- Sammy Elmariyah, Laura Mauri, Gheorghe Doros, Benjamin Z Galper, Kelly E O'Neill, Philippe Gabriel Steg, Dean J Kereiakes, Robert W Yeh. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 792–98.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos A, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum A, Morrow A, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, TamisHolland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton A, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:e362–e425.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Ophuis TO, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy A, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon T, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–2166.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–47.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Jensen EC, Sabatine MS. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014;167:437–444.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988.
- Jean-Philippe Collet, Johanne Silvain, Olivier Barthélémy, Grégoire Rangé, Guillaume Cayla, Eric Van Belle, Thomas Cuisset, Simon Elhadad, François Schiele, Nicolas Lhoest, Patrick Ohlmann, Didier Carrié, Hélène Rousseau, Pierre Aubry, Jacques Monségu, Pierre Sabouret, Stephen A O'Connor, Jérémie Abtan, Mathieu Kerneis, Christophe Saint-Etienne, Farzin Beygui, Eric Vicaut, Gilles Montalescot, for the ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1577–85.
- Lars Wallentin, M.D., Ph.D., Richard C. Becker, M.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Christopher P. Cannon, M.D., Håkan Emanuelsson, M.D., Ph.D., Claes Held, M.D., Ph.D., Jay Horrow, M.D., Steen Husted, M.D., D.Sc., Stefan James, M.D., Ph.D., Hugo Katus, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Allan Skene, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., D.M. and Robert A. Harrington, M.D., for the PLATO Investigators; Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes; *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31: 2755-64.