

LA MONOTERAPIA A LUNGO TERMINE CON TICAGRELOR DOPO LO STENT. LO STUDIO GLOBAL LEADERS

A. Greco, D. Capodanno

CAST, A.O.U. “Policlinico-Vittorio Emanuele”, P.O. Rodolico, Catania.

Abstract

La doppia terapia antiaggregante piastrinica è attualmente il pilastro della terapia farmacologica in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica per coronaropatia stabile o sindrome coronarica acuta. Questa terapia riduce l'incidenza delle complicanze trombotiche, ma causa un incremento del rischio emorragico. Grazie ai miglioramenti in ambito cardiologico interventistico ed allo sviluppo di nuovi stent coronarici, è oggi possibile limitare le complicanze emorragiche della terapia antitrombotica riducendone entità e/o durata. Lo studio GLOBAL LEADERS ha fallito nel dimostrare, dopo due anni di follow-up, la superiorità della monoterapia con ticagrelor rispetto alla DAPT standard. Tuttavia, è necessaria un'attenta interpretazione di questo studio e sicuramente possono essere estrapolati degli aspetti positivi e promettenti. Pur non influenzando l'attuale pratica clinica, il trial GLOBAL LEADERS funge da apripista per lo sviluppo di nuovi trials clinici per l'implementazione di regimi di terapia antitrombotica che siano, rispetto agli standard correnti, almeno non inferiori in termini di efficacia e superiori per quanto riguarda la sicurezza.

La Doppia Terapia Antiaggregante Piastrinica (DAPT, Dual AntiPlatelet Therapy), costituita dall'associazione di Acido AcetilSalicilico (ASA, Acetyl-Salicylic Acid) ed un inibitore del recettore purinergico P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), si è affermata come cardine del trattamento farmacologico nei pazienti con cardiopatia ischemica (coronaropatia stabile o sindrome coronarica acuta) sottoposti ad intervento percutaneo di rivascolarizzazione miocardica (PCI, Percutaneous Coronary Intervention)¹. In questa popolazione ad elevato rischio, la DAPT si è dimostrata efficace nel ridurre il tasso di

complicanze ischemiche acute correlate alla presenza di stent (trombosi intrastent) e gli eventi ischemici a carico di tratti di vaso non sottoposti a stent¹.

Tuttavia, il prezzo da pagare è il prevedibile aumento dell'incidenza dei sanguinamenti (prevalentemente gastrointestinali), i quali riducono la qualità di vita ed incidono sulla prognosi del paziente². Grazie allo sviluppo tecnologico ed alla maggiore comprensione dei meccanismi alla base della trombosi intrastent, è stato possibile lo sviluppo di stent a rilascio di farmaco (DES, Drug-Eluting Stent) di "nuova generazione", associati ad un minore tasso di complicanze trombotiche, con conseguente effetto permissivo sull'uso di una terapia antitrombotica "adiuvante" di minore entità³. È quindi facilmente intuibile perché molti nuovi trials proponano strategie "sperimentali" circa le associazioni o la durata della terapia antitrombotica post-PCI, con l'obiettivo comune di minimizzare il tasso di complicanze emorragiche, pur garantendo una piena efficacia terapeutica.

Le attuali Linee Guida Europee sulla rivascularizzazione miocardica forniscono raccomandazioni sulla terapia antitrombotica specifiche per presentazione clinica⁴. Nella malattia coronarica stabile, è raccomandato l'uso della DAPT con ASA + clopidogrel per 6 mesi (classe di raccomandazione I), seguita da un singolo antiaggregante piastrinico a lungo termine. Ci sono comunque delle eccezioni: in pazienti selezionati, è possibile ottenere un beneficio dal prolungamento della terapia fino a 30 mesi (classe IIb)⁵; al contrario, la DAPT potrebbe essere ridotta a 3 mesi (classe IIa) o perfino ad 1 mese (classe IIIb) nei pazienti ad elevato rischio emorragico⁶. Nelle sindromi coronariche acute, è raccomandata la DAPT con ASA + prasugrel o ticagrelor per 12 mesi (classe I), riducibile a 6 mesi in caso di elevato rischio emorragico (classe IIa).

Il pilastro di ogni regime antitrombotico post-PCI è l'ASA, il cui ruolo è talvolta posto in discussione. Una potenziale preoccupazione derivante dalla sospensione precoce dell'ASA potrebbe essere legata alla rinuncia dei suoi possibili effetti addizionali (es. prevenzione del tromboembolismo venoso, ridotta compromissione neurocognitiva, prevenzione dei tumori del colon-retto)⁷. Il clopidogrel è il farmaco tradizionalmente più usato in associazione all'ASA nell'ambito della DAPT, ma il suo principale limite è l'elevata variabilità interindividuale. Il prasugrel ed il ticagrelor, anch'essi antagonisti del recettore piastrinico P2Y₁₂, esercitano un effetto antiaggregante più veloce, più potente e più costante del clopidogrel; il ticagrelor ha inoltre mostrato ulteriori effetti mediati dall'inibizione del trasportatore ENT1 (type 1 Equilibrative Nucleoside Transporter) dell'adenosina, che ostacola il trasporto e quindi il metabolismo intracellulare dell'adenosina endogena, con ripercussioni favorevoli sul flusso coronarico e sull'aggregazione piastrinica, ma anche con potenziali effetti avversi come la dispnea⁸.

L'aggiunta dell'ASA ad altri antitrombotici aumenta l'incidenza dei sanguinamenti, mentre il suo contributo all'efficacia anti-ischemica è discutibile; per questo, stanno avendo iniziale credito negli ultimi anni le cosiddette strategie "aspirin-free"⁷.

Il primo tentativo di rinunciare all'aspirina nel setting della cardiopatia ischemica è stato effettuato con pazienti sottoposti a PCI e con indicazione all'anticoagulazione a lungo termine, così da evitare gli effetti negativi di una triplice terapia antitrombotica: il trial WOEST, condotto su una popolazione

relativamente piccola e prima dell'avvento dei nuovi anticoagulanti orali, ha confrontato l'associazione clopidogrel + anti-vitamina K con la classica tripla terapia (ASA + clopidogrel + anti-vitamina K), dimostrando una riduzione significativa dei sanguinamenti, senza incremento degli eventi avversi cardiovascolari maggiori⁹. In seguito, nei trials PIONEER AF-PCI e RE-DUAL PCI, l'associazione di un inibitore del recettore P2Y₁₂ con un nuovo anticoagulante orale (rispettivamente, rivaroxaban o dabigatran) ha dimostrato una significativa riduzione dell'endpoint di sicurezza, anche se l'effetto dell'ASA sui sanguinamenti nei gruppi di controllo è difficile da determinare in presenza di una tripla terapia con antagonista della vitamina K^{10,11}.

Successivamente, forti del maggior potere antiaggregante del ticagrelor, si è pensato di valutare strategie aspirin-free anche in pazienti sottoposti ad angioplastica senza indicazione all'anticoagulante.

È nato così lo studio GLOBAL LEADERS (Comparative Effectiveness of 1 Month of Ticagrelor Plus Aspirin Followed by Ticagrelor Monotherapy Versus a Current-day Intensive Dual Antiplatelet Therapy in All-comers Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Bivalirudin and BioMatrix Family Drug-eluting Stent Use), pubblicato da Vranckx et al. su "The Lancet" a settembre 2018. Si tratta di un trial di superiorità, randomizzato, multicentrico (130 siti in 18 Paesi) ed open-label¹². Tra luglio 2013 e novembre 2015, sono stati arruolati 15.968 pazienti sottoposti a PCI ed impianto di BioMatrix, uno stent a rilascio di Biolimus A9 (umirolimus), derivato del sirolimus con analoga attività anti-infiammatoria ed antiproliferativa, ma dotato di un miglior profilo farmacocinetico. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a DAPT (ASA 75-100 mg/die + ticagrelor 90 mg bid) per 1 mese e successiva monoterapia con ticagrelor 90 mg bid per 23 mesi, oppure a DAPT standard (ASA 75-100 mg/die + clopidogrel 75 mg/die nella malattia coronarica stabile o ASA 75-100 mg/die + ticagrelor 90 mg bid nelle sindromi coronariche acute) per 12 mesi seguita da monoterapia con ASA 75-100 mg/die per ulteriori 12 mesi.

L'endpoint primario a 2 anni è stato definito come composito di morte per tutte le cause ed infarto miocardico Q non fatale. L'endpoint secondario di safety comprendeva i sanguinamenti di tipo 3 o 5 secondo i criteri BARC (Bleeding Academic Research Consortium).

L'analisi intention-to-treat a 2 anni, nonostante un trend a favore del trattamento sperimentale, non ha mostrato differenze significative per l'endpoint primario (3.81% nel gruppo sperimentale vs 4.37% nel gruppo di controllo; rate ratio 0.87, 95% CI 0.75-1.01; p=0.073) né per il secondario (2.04% vs 2.12%; rate ratio 0.97, CI 0.78-1.20; p=0.77).

Considerando solo i pazienti con sindrome coronarica acuta e quindi usando come controllo i pazienti trattati con ASA + ticagrelor, è emerso un vantaggio a favore del gruppo sperimentale (RR 0.73; 95% 0.54-0.98; Pinteraction=0.007). Al contrario, la terapia sperimentale si è dimostrata svantaggiosa nei pazienti con malattia coronarica stabile, in cui il paragone è stato condotto nei confronti della DAPT con ASA + clopidogrel (RR 1.32; 95% 0.97-1.81; Pinteraction=0.007).

Inoltre, l'analisi landmark ad un anno ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dei sanguinamenti nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a monoterapia con ticagrelor (RR 0.64; 95% CI 0.46-0.90),

non confermata nei pazienti con malattia coronarica stabile.

È interessante anche il trend a favore della monoterapia con ticagrelor (14.35% vs 15.49%; $p=0.057$) per i NACCE (Net Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events).

Lo studio GLOBAL LEADERS è corredato anche dal sottostudio GLASSY (GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study; NCT03231059)¹³, nato per riaggiudicare gli eventi riportati dai singoli centri al fine di ridurre la variabilità e l'eterogeneità causate dalla natura multicentrica dello studio ed evitare i detection e reporting bias tipici dei trials open-label.

In conclusione, il risultato principale dello studio GLOBAL LEADERS è che, dopo un follow-up di 2 anni, la monoterapia con ticagrelor non si è dimostrata superiore alla DAPT standard in termini di efficacia e sicurezza.

Il trial GLOBAL LEADERS è ricco di aspetti innovativi: infatti, è stato il primo trial randomizzato a confrontare una monoterapia con un inibitore del recettore P2Y₁₂ alla DAPT standard; per primo ha rinunciato all'ASA in pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante; infine, ha avuto anche il primato nel paragonare una very-short DAPT (durata di un solo mese) alla durata standard della DAPT, non solo in pazienti stabili ma anche nel setting delle sindromi coronariche acute.

È molto chiaro il razionale di questo studio: dopo un iniziale periodo di 30 giorni caratterizzato da un rischio elevato di trombosi intra-stent, si è cercato di evitare il maggiore rischio di sanguinamento potenzialmente associato all'aggiunta dell'ASA (anche se a bassa dose) al regime antitrombotico, pur mantenendo un pieno effetto antiaggregante grazie ad un farmaco potente come il ticagrelor¹⁴. Il design dello studio è uno dei suoi punti di forza: sono stati inclusi pazienti sottoposti a PCI sia in elezione che per sindrome coronarica acuta; non sono state poste restrizioni sul tipo di lesione coronarica o su numero e lunghezza dei DES impiantati. Un aspetto pregevole è la rimozione di importanti fattori confondenti mediante la standardizzazione dell'uso intra-procedurale di bivalirudina e soprattutto dell'uso di un unico stent in tutti i pazienti.

Notevole è l'esecuzione di analisi landmark e di analisi per sottogruppi (in base alle caratteristiche dei pazienti o all'uso di ticagrelor o clopidogrel) sia per l'endpoint primario che per il secondario.

Tuttavia, l'interpretazione del GLOBAL LEADERS passa anche attraverso la considerazione di alcuni aspetti meno positivi. Il trial è stato condotto con design open-label, potenziale causa di assessing bias o reporting bias. Fonte di preoccupazione e potenziale effetto confondente è il confronto simultaneo di diverse durate (1 mese vs 12 mesi) e differenti regimi (ticagrelor vs ASA + clopidogrel o ASA + ticagrelor) di DAPT. È stata condotta solo un'analisi "intention-to-treat", che quindi ignorava eventuali violazioni del protocollo, quali una precoce sospensione dei farmaci o un'alta frequenza di crossover tra i gruppi. Quest'ultimo è risultato notevolmente asimmetrico, verificandosi pressoché solamente a favore del gruppo di controllo. Il trattamento è stato completato come da protocollo nel 77.6% dei pazienti del gruppo sperimentale e nel 93.1% dei controlli, con un crollo del tasso di aderenza alla terapia sperimentale nel corso del secondo anno. Se il trial fosse stato interrotto dopo un solo anno di follow-up, probabilmente oggi si parlerebbe di uno studio estremamente positivo a favore della monoterapia con ticagrelor. Pur es-

sendo in linea con i trials precedentemente condotti, la bassa aderenza al ticagrelor può aver influito sui risultati e la mancanza di un'analisi "as-treated" ci fa perdere qualsiasi informazione su quanto avvenuto dopo la randomizzazione (ad es. anche introduzione di altre terapie vietate dai criteri di esclusione, ad es. terapia anticoagulante): la presenza della sola analisi "intention-to-treat" riflette la conseguenza della randomizzazione ad un trattamento più che l'effetto del trattamento stesso. È fondamentale notare una peculiarità nel design dello studio: nel corso del primo anno, dopo il primo mese di DAPT, sono state confrontate la monoterapia con ticagrelor (sperimentale) e la DAPT con ASA + ticagrelor o clopidogrel (controllo), con un risultante beneficio in termini di safety nel sottogruppo con sindrome coronarica acuta; nel secondo anno, invece, il confronto riguardava monoterapia con ticagrelor e monoterapia con ASA e l'assenza di differenze rilevanti ha ridotto la significatività globale a favore della strategia sperimentale. Anche la scelta dell'endpoint primario è discutibile: la mortalità per tutte le cause e l'infarto miocardico Q sono eventi clinicamente rilevanti e facili da determinare, ma probabilmente l'inclusione di altri endpoints tradizionali avrebbe aumentato la capacità di individuare differenze tra i due regimi di trattamento.

Meritano attenzione anche delle considerazioni sul potere statistico dello studio. La frequenza attesa dell'endpoint primario (5% a 2 anni nel gruppo di controllo) è stata determinata sulla base del trial LEADERS¹⁵, in cui però tutti i pazienti assumevano clopidogrel e non ticagrelor: il minore tasso di eventi ha ridotto il potere statistico dello studio, ancor più nelle analisi per sottogruppo, ad esempio nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Forse, per superare questo problema, sarebbe stata utile una scelta della dimensione del campione "event-driven". Inoltre, la riduzione attesa del rischio ischemico è stata determinata sulla base del trial PLATO¹⁶, condotto in pazienti con sindrome coronarica acuta: il 53% dei pazienti inclusi nel GLOBAL LEADERS aveva invece una malattia coronarica stabile (in cui il ticagrelor non ha mostrato benefici conclamati), per cui la riduzione attesa della frequenza degli eventi ischemici potrebbe essere stata troppo ottimistica e quindi la superiorità del trattamento sperimentale troppo difficile da dimostrare.

Infine, è anche da notare che, nonostante il risultato formalmente negativo in termini di superiorità, ci sono alcuni trend numerici a favore della monoterapia con ticagrelor, per cui un follow-up più lungo avrebbe potuto mostrare un beneficio significativo.

Il trial GLOBAL LEADERS non è stato disegnato per dimostrare la non inferiorità del trattamento sperimentale, che però sembra poter essere confermata sulla scorta dei dati di safety (limite superiore del 95% CI dell'endpoint primario vicino all'unità), rendendo promettente l'ulteriore studio di una monoterapia con un potente antiaggregante piastrinico nei pazienti con sindrome coronarica acuta, soprattutto in presenza di eventi emorragici in corso di DAPT.

Tra i trials già in corso (tab. I), il TICO (Ticagrelor Monotherapy After 3 Months in the Patients Treated With New Generation Sirolimus Stent for Acute Coronary Syndrome; NCT02494895)¹⁷ include solo pazienti con sindrome coronarica acuta, randomizzandoli, dopo 3 mesi di DAPT con ASA + ticagrelor senza eventi avversi, a monoterapia con ticagrelor o a prosecuzione della DAPT standard. L'obiettivo è il confronto tra i due gruppi in termini di even-

Tabella 1 - Confronto dei trials con ticagrelor in monoterapia.

	<i>Global Leaders</i> ¹²	<i>Tico</i> ¹⁷	<i>Twilight</i> ¹⁸
NCT	NCT01813435	NCT02494895	NCT02270242
Paese	Paesi in tutto il Mondo	Repubblica Coreana	Stati Uniti
Data fine studio	Settembre 2018	Maggio 2023 (stimata)	Agosto 2019 (stimata)
Numero pazienti	15.968 (7.980 vs 7.988)	3.056 (stimato)	9.000 (stimato)
Presentazione clinica	Malattia coronarica stabile (47%) vs sindrome coronarica acuta (53%)	Sindrome coronarica acuta (100%)	Malattia coronarica stabile o sindrome coronarica acuta
Stent impiantati	BioMatrix (stent di nuova generazione a rilascio di biolimus A9)	Osiro (stent di nuova generazione a rilascio di sirolimus)	Qualsiasi stent a rilascio di farmaco approvato negli Stati Uniti
Design	Superiorità	ND	Superiorità per la sicurezza e non-inferiorità per l'efficacia
Randomizzazione	Open-label	Open-label	Doppio cieco
Terapia sperimentale	Monoterapia con ticagrelor dopo 1 mese di DAPT	Monoterapia con ticagrelor dopo 3 mesi di DAPT	Ticagrelor + placebo dopo 3 mesi di DAPT
Gruppo di controllo	DAPT (ASA + ticagrelor o ASA + clopidogrel) per 12 mesi seguita da monoterapia con ASA per ulteriori 12 mesi	DAPT (ASA + ticagrelor)	Ticagrelor + ASA
Follow-up	24 mesi	12 mesi	15 mesi
Endpoint primario	Composito di morte per tutte le cause ed infarto Q non fatale	MACCE; sanguinamenti maggiori	Sanguinamenti
Endpoint secondario	Sanguinamenti maggiori	ND	Morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico o rivascolarizzazione "ischemia-driven"
Definizione di sanguinamenti	Tipo 3 o 5 secondo i criteri BARC	Criteri TIMI	Tipo 2, 3 o 5 secondo i criteri BARC
Risultati	Strategia sperimentale non superiore alla DAPT standard	Trial ancora in corso	Trial ancora in corso

Legenda: ASA = Acido AcetilSalicilico; BARC = Bleeding Academic Research Consortium; DAPT = Doppia Terapia Antiaggregante Piastrinica; NCT = Numero di identificazione su ClinicalTrials.gov; ND = Non Disponibile; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

ti avversi cardiovascolari maggiori e sanguinamenti maggiori nei 12 mesi dopo PCI. I risultati sono attesi entro maggio 2023.

Altro trial in corso è il TWILIGHT (Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention; NCT02079194)¹⁸, che ha incluso pazienti ad alto rischio sottoposti a PCI in elezione o per sindrome coronarica acuta (popolazione simile a quella del trial PEGASUS¹⁹, certamente a rischio più elevato di quella del GLOBAL LEADERS) e, dopo 3 mesi di DAPT con ASA + ticagrelor in assenza di eventi avversi, li ha randomizzati in doppio cieco a proseguire la DAPT con ASA + ticagrelor o a placebo + ticagrelor. A differenza del GLOBAL LEADERS, l'endpoint primario riguarda la safety (sanguinamenti di tipo 2, 3 o 5 secondo i criteri BARC a 12 mesi) ed è quindi più semplice da raggiungere in seguito alla rimozione dell'ASA. Verrà comunque stabilita anche la non-inferiorità per quanto riguarda gli eventi ischemici. I risultati sono attesi entro agosto 2019.

In conclusione, il trattamento farmacologico standard per i pazienti sottoposti a PCI con impianto di DES in elezione o per sindrome coronarica acuta è la DAPT. Grazie all'introduzione di stent coronarici sempre migliori, oggi è possibile usare terapie antitrombotiche di minore entità e/o durata, così da ridurre gli eventi emorragici che queste comportano. Gli studi condotti in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante hanno già dimostrato che, anche dopo PCI, l'ASA non sempre è indispensabile. Grazie a ciò ed all'avvento di inibitori del recettore P2Y₁₂ più potenti e costanti rispetto al clopidogrel, il miglioramento dei profili di efficacia e sicurezza della terapia tramite il "drop-out" dell'ASA a favore di una monoterapia con un antagonista recettoriale del P2Y₁₂ sembra essere una strada percorribile. Poiché la scelta della terapia non dovrebbe basarsi solo sull'effetto farmacologico bensì su un bilancio complessivo dei rischi e dei benefici ottenibili, in attesa di risultati positivi da parte di trials di superiorità, la pratica clinica attuale non verrà influenzata dal GLOBAL LEADERS e probabilmente non lo sarebbe stata nemmeno se questo fosse stato un trial di non-inferiorità e avesse mostrato un risultato positivo, in quanto il ticagrelor è un farmaco più costoso del clopidogrel, richiede una duplice somministrazione giornaliera, causa più effetti collaterali (in primis dispnea) e si associa a minore compliance terapeutica da parte dei pazienti.

Lo studio GLOBAL LEADERS mantiene comunque un ruolo chiave come apripista, in quanto è innovativo, soprattutto nei confronti di alcuni concetti fino a poco tempo fa ben consolidati, come il ruolo dell'ASA in prevenzione secondaria e la minima durata di 6 mesi della DAPT post-PCI (12 mesi in caso di sindrome coronarica acuta).

In attesa dei risultati dei trials ancora in corso, la strategia ottimale resta la DAPT con ASA + inibitore del recettore P2Y₁₂, comunque individualizzata sulla base delle variabili demografiche, cliniche ed angiografiche del singolo paziente, così da ottenere il massimo beneficio riducendo al minimo il rischio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with

- EACTS. *Eur Heart J* 2018; 39(3):213-60. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- 2) *Généreux P, Giustino G, Redfors B, et al.* Impact of percutaneous coronary intervention extent, complexity and platelet reactivity on outcomes after drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol* 2018; 268:61-7. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.103
 - 3) *Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ.* The quest for safer antithrombotic treatment regimens in patients with coronary artery disease: new strategies and paradigm shifts. *Expert Rev Hematol* 2018; 11(1):5-12. Doi: 10.1080/17474086.2018.1400378
 - 4) *Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018; Doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
 - 5) *Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2155-66. Doi: 10.1056/NEJMoa1409312
 - 6) *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(10073):1025-34 Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5
 - 7) *Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M, et al.* Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15(8):480-96 Doi: 10.1038/s41569-018-0049-1
 - 8) *Cattaneo M, Schulz R, Nylander S.* Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23):2503-9 Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.031
 - 9) *Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* (London, England) 2013; 381(9872):1107-15 Doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
 - 10) *Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25):2423-34 Doi: 10.1056/NEJMoa1611594
 - 11) *Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377(16):1513-24 Doi: 10.1056/NEJMoa1708454
 - 12) *Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al.* Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018 Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0
 - 13) GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study (GLASSY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03231059> n.d.
 - 14) *Armstrong PCJ, Leadbeater PD, Chan M V, et al.* In the presence of strong P2Y12 receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2011; 9(3):552-61. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04160.x
 - 15) *Klauss V, Serruys PW, Pilgrim T, et al.* 2-year clinical follow-up from the randomized comparison of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer and sirolimus-eluting stents with durable polymer in routine clinical practice. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(8):887-95 Doi: 10.1016/j.jcin.2011.03.017
 - 16) *Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11):1045-57 Doi: 10.1056/NEJMoa0904327
 - 17) Ticagrelor Monotherapy After 3 Months in the Patients Treated With New Gene-

ration Sirolimus Stent for Acute Coronary Syndrome (TICO Study). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494895>.

- 18) *Baber U, Dangas G, Cohen DJ, et al.* Ticagrelor with aspirin or alone in high-risk patients after coronary intervention: Rationale and design of the TWILIGHT study. *Am Heart J* 2016; Doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.03.049
- 19) *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(19):1791-800 Doi: 10.1056/NEJMoa1500857