



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στον χρόνια στεφανιαίο ασθενή με
ιστορικό αγγειοπλαστικής. Πότε δεν αρκεί η ασπιρίνη;"**

Φιφλή Στυλιανού

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

*Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιμελητής ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- 1. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιμελητής ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ (Επιβλέπων)*
- 2. Μιχάλης Παπαμιχάλης, Επιμελητής ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΛ*
- 3. Κωνσταντίνος Παππάς, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

«Antiplatelet therapy in chronic coronary artery disease patients with a history of angioplasty. When is aspirin not enough?»

Περίληψη στα Ελληνικά - Λέξεις κλειδιά

Σκοπός. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της δευτερογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοπλαστικής. Το είδος της και η χρονική διάρκεια χορήγησης της αποτελεί αντικείμενο μελέτης καθώς πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το θρομβωτικό φορτίο και τον αιμορραγικό κίνδυνο του εκάστοτε ασθενή. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ώστε να παρουσιαστούν τα νεότερα δεδομένα περί των υποομάδων ασθενών αυξημένου θρομβωτικού φορτίου οι οποίες θα αντλήσουν περισσότερο όφελος από ισχυρότερη μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αντί της συμβατικής με ασπιρίνη, χωρίς να υποβάλλονται σε ανώφελο αιμορραγικό κίνδυνο.

Μεθοδολογία. Διενεργήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στην βάση δεδομένων του PubMed και ελέγχθηκε η βιβλιογραφία των Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών επίσημων οδηγιών (Guidelines) για την αντιμετώπιση της χρόνιας στεφανιαίας νόσου για σχετικά άρθρα με το θέμα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Επίσης, έγινε έλεγχος των βιβλιογραφικών παραπομπών των κλινικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 14 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στη συστηματική ανασκόπηση.

Αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στα καταληκτικά σημεία με την παράταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 3 έτη με τικαγρελόρη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη αλλά και σε αυτούς που παρουσιάστηκαν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και είχαν ακόμη έναν παράγοντα αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου όπως πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, ωστόσο με σημαντική αύξηση των αιμορραγιών. Επιπλέον, παρατηρήθηκε όφελος της μακροχρόνιας εξαετούς μονοθεραπείας με κλοπιδογρέλη, με ταυτόχρονη μείωση των αιμορραγιών και με τικαγρελόρη για 12 μήνες μετά την αρχική διπλή αγωγή, αλλά με αύξηση των ελασσόνων αιμορραγιών, χωρίς ωστόσο να ανευρεθεί κάποια υποομάδα με μεγαλύτερο όφελος. Άλλες υποομάδες ασθενών που φαίνεται να αντλούν όφελος από την παράταση της τυπικής διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη είναι ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο όπως με περιφερική αρτηριακή νόσο, με τοποθέτηση δύο ή περισσότερων stent κατά την αγγειοπλαστική, ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική λόγω επαναστένωσης εντός του υπάρχοντος stent και ασθενείς με στένωση 30% ή μεγαλύτερη της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ή/και του εγγύς τμήματος του πρόσθιου κατιόντα κλάδου.

Συμπέρασμα. Υποομάδες ασθενών με αυξημένο θρομβωτικό φορτίο λόγω συννοσηροτήτων, είτε λόγω σημαντικότερης στεφανιαίας αγγειακής νόσου πιθανώς να επωφεληθούν από ισχυρότερη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αντί της μονοθεραπείας με ασπιρίνη. Η χρονική διάρκεια παράτασης της διπλής αγωγής φαίνεται να προσφέρει προστασία μέχρι τους 30 μήνες, ενώ η μακροχρόνια

μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη για ακόμη μεγαλύτερο διάστημα. Ωστόσο, η εξατομίκευση του θεραπευτικού πλάνου με βάση τον ασθενή κρίνεται απαραίτητη καθώς η εντατικοποίηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ενέχει αιμορραγικό ρίσκο το οποίο μπορεί να υπερβαίνει την προστασία από θρομβωτικά συμβάματα. Επομένως, είναι σημαντική η διενέργεια μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών για την ανάδειξη συγκεκριμένων υποομάδων ασθενών που θα αντλήσουν το μέγιστο δυνατό όφελος από την ισχυρότερη μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αντί της μονοθεραπείας με ασπιρίνη.

Λέξεις-κλειδιά: Χρόνια στεφανιαία νόσος, ιστορικό αγγειοπλαστικής, ασπιρίνη, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μονοθεραπεία με τικαγρελόρη, μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη.

Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract) - Λέξεις κλειδιά (keywords)

Aim. Antiplatelet therapy is the cornerstone of secondary prevention in chronic coronary disease patients that have undergone percutaneous coronary intervention. The optimal antiplatelet regimen and duration are being studied as they need to be individualized based on the thrombotic and hemorrhagic risk of each patient. The purpose of this systematic review of the literature is to present the most recent findings about subgroups of patients with high thrombotic risk that will benefit the most from intensified long term antiplatelet therapy compared to standard monotherapy with aspirin without being submitted to unnecessary bleeding risk.

Methods. A PubMed database search was conducted and the references of relevant studies were checked. Moreover, the references of the European and American guidelines for the management of chronic coronary syndrome were checked for relevant studies. In total, 14 studies were included in this systematic review.

Results. Patients with stable coronary disease and diabetes mellitus, as well as patients with high thrombotic burden, such as multivessel coronary disease that presented with myocardial infarction, benefited from extended dual antiplatelet therapy with ticagrelor for approximately 3 years. Additionally, patients that received 6-year clopidogrel monotherapy showed better outcomes with reduced bleeding, whereas long-term ticagrelor monotherapy was associated with less ischemic events, but an increased risk of bleeding. Subgroups of patients that had better outcomes with extended dual antiplatelet therapy with clopidogrel were those with peripheral artery disease, those with two or more stents implanted, patients that underwent percutaneous coronary intervention due to in-stent restenosis and those with 30% or more stenosis of the left coronary artery and/or the proximal segment of left anterior descending artery.

Conclusion. Certain subgroups of patients with high thrombotic burden due to comorbidities or significant coronary artery disease could benefit from intensified

antiplatelet therapy instead of aspirin monotherapy. Dual antiplatelet therapy was demonstrated as beneficial for 30 months in total, whereas clopidogrel remains beneficial for 5.8 years. However, the antiplatelet regimen should be individualized according to the thrombotic and hemorrhagic risk of the patient in order to get the optimal results; which is reduced thrombotic events without increased hemorrhage. Therefore, it is important that large scale randomized trials be conducted in order to identify the specific subgroups of patients that would benefit the most from intensified long term antiplatelet therapy instead of aspirin monotherapy.

Keywords : Chronic coronary syndrome, history of percutaneous coronary intervention, aspirin, dual antiplatelet therapy, ticagrelor monotherapy, clopidogrel monotherapy

Ευρετήριο αρκτικόλεξων/ακρωνύμιων

ΙΑΕΕ : ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Κριτήρια αιμορραγίας ISTH: International society on Thrombosis and Haemostasis classification

Κριτήρια αιμορραγίας REPLACE-2: Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2 κριτήρια αιμορραγίας bleeding criteria

Κριτήρια αιμορραγίας STEEPLE: Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients

Κριτήρια αιμορραγίας TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

OEM : οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΟΣΣ : Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΣΔ : σακχαρώδης διαβήτης

ΧΣΣ : Χρόνιο Στεφανιαίο Σύνδρομο

ACS : Acute Coronary Syndrome

BMI : Body Mass Index

BMS : Bare metal stent

CV : Cardiovascular

DAPT : dual antiplatelet therapy (διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή)

DES : Drug eluting stent

HPR : High Platelet Reactivity

N : αριθμός ασθενών

NNH : Number Needed to Harm

NNT : Number Needed to Treat

NSTEMI : non-ST elevation myocardial infarction

PAR-1 antagonist : Ανταγωνιστής υποδοχέα Protease-activated receptor 1

STEMI : ST elevation myocardial infarction

TVR : επαναγγείωση αγγείου στόχου

Περιεχόμενα

• Περίληψη στα Ελληνικά-Λέξεις κλειδιά	3
• Abstract-Keywords	4
• Ευρετήριο αρκτικόλεξων/ακρωνύμιων	5
• Περιεχόμενα	6

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	7
----------------------	---

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

• 2.1 Στόχος ανασκόπησης	8
• 2.2 Κριτήρια ένταξης μελετών στην ανασκόπηση	9
• 2.3 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας (PRISMA)	10
• 2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας	12
• 2.5 Ορισμοί	12

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

• ARCTIC-Interruption trial	22
• ITALIC trial	23
• OPTIDUAL trial	24
• HOST-EXAM Extended trial	25
• DAPT trial (BMS only)	26
• DAPT trial (DES only)	27
• DES LATE trial	29
• NIPPON trial	30
• REAL-LATE & ZEST-LATE trial	31
• PRODIGY trial	32
• PEGASUS-TIMI 54 (prespecified analysis)	33
• THEMIS-PCI (prespecified analysis)	35
• TRA 2P-TIMI 50 (prespecified analysis)	36
• GLOBAL LEADERS (post hoc analysis)	37

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

• Παρατεταμένη DAPT με τικαγρελόρη	49
• Παρατεταμένη μονοθεραπεία με P2Y αναστολέα	49

• Χρονικό διάστημα χορήγησης θεραπείας	50
• Όφελος σε υποομάδες αλλά όχι στο σύνολο των ασθενών	50
• Μελέτες παρατήρησης	52
• Αποτελέσματα άλλων μελετών και εξατομίκευση	52
Περιορισμοί	54
Κεφάλαιο 5 Συμπέρασμα	
Βιβλιογραφικές αναφορές	54

Γενικό Μέρος - Βιβλιογραφικό υπόβαθρο του θέματος

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και η προκαθορισμένη επιλογή για ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική είναι 6 ή 12 μήνες DAPT, με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12, για χρόνιο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αντίστοιχα, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με ασπιρίνη.¹ Ωστόσο, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας οι ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και έχουν αυξημένο ισχαιμικό και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο, θα μπορούσαν να λάβουν εκτεταμένη ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, αντί για την συνηθισμένη μακροχρόνια μονοθεραπεία με ασπιρίνη.² Πιθανές εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν η μακροχρόνια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, η οποία παρά τα θετικά της αποτελέσματα σε σύγκριση με την ασπιρίνη, όπως έδειξε η μελέτη CAPRIE, παρουσιάζει μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σε σημαντικό ποσοστό ασθενών που τη λαμβάνουν, κάτι το οποίο δεν παρατηρείται με τις ισχυρότερες θειενοπυριδίνες, δηλαδή την πρασουγρέλη και την τικαγρελόρη.^{3,4} Η χρήση της τικαγρελόρης, ωστόσο, έχει συνδεθεί με εμφάνιση δύσπνοιας ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε έως 1 στους 15 λήπτες, κάτι το οποίο έχει μειωθεί με την χρήση μειωμένης δόσης των 60 mg.⁵ Εναλλακτική επιλογή αποτελεί η χορήγηση παρατεταμένης DAPT, η οποία μέσω της συνεργικής αναστολής διαφορετικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων με την ασπιρίνη και έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y12 αυξάνει την προστασία από ισχαιμικές επιπλοκές, αλλά αναμφίβολα οδηγεί και σε μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας.⁶ Γίνεται κατανοητό ότι η ιδανική

αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται στον ασθενή με σκοπό να διατηρηθεί η προφύλαξη από ισχαιμικά συμβάματα, χωρίς να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, διατηρώντας έτσι την μέγιστη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες συγκρίνουν τις αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες στο σύνολο των ασθενών και όχι με βάση συννοσηρότητες ή συγκεκριμένα κλινικά ή αγγειογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που τους κατατάσσουν σε υποομάδες υψηλού ισχαιμικού κινδύνου.⁷ Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας θα μελετηθεί η ύπαρξη πιθανών υποομάδων ασθενών που θα αντλήσουν περισσότερο όφελος από ισχυρότερα αντιαιμοπεταλιακά σχήματα αντί της κλασικής μακροχρόνιας μονοθεραπείας με ασπιρίνη.

Ειδικό μέρος

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Η βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στον χρόνιο στεφανιαίο ασθενή με ιστορικό αγγειοπλαστικής παραμένει αντικείμενο προς μελέτη. Βάση των τελευταίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η ασπιρίνη χρησιμοποιείται για δευτερογενή πρόληψη μετά από αρχικό διάστημα διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ωστόσο, στα πλαίσια εξατομίκευσης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής υπάρχουν οδηγίες για μείωση της διάρκειας της αρχικής DAPT για παράδειγμα σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ή παράταση της σε ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό φορτίο χωρίς όμως ταυτόχρονη συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία στον ασθενή.² Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι να παρουσιάσει τα δεδομένα που υπάρχουν για την εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ποικίλων κατηγοριών ασθενών με αυξημένο θρομβωτικό φορτίο που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στο παρελθόν και των διαφορετικών τρόπων φαρμακευτικής αντιμετώπισης τους με θεραπεία μακράς διάρκειας είτε ως μονοθεραπεία με άλλο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα είτε ως συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ασπιρίνη.

2.2 Κριτήρια ένταξης μελετών στην ανασκόπηση

Το μοντέλο PICO χρησιμοποιήθηκε για τη διαμόρφωση του κλινικού ερωτήματος και της στρατηγικής αναζήτησης της βιβλιογραφίας. Ως πληθυσμός (Population) ορίστηκαν οι χρόνιοι στεφανιαίοι ασθενείς με ιστορικό αγγειοπλαστικής στο παρελθόν. Η παρέμβαση (intervention) είναι η χρήση ως μακροχρόνια θεραπεία της ασπιρίνης και η σύγκριση (comparison) είναι με μονοθεραπεία με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη (ισχυροί ανταγωνιστές υποδοχέων P2Y-12), ή με παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη και ισχυρό αναστολέα P2Y-12, ή προσθήκη εκλεκτικού και αναστρέψιμου αναστολέα του PAR-1 υποδοχέα των αιμοπεταλίων, Vorapaxar. Τέλος, το αποτέλεσμα (outcome) ορίζεται ως η αποτελεσματικότητα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όσον αφορά τα ισχαιμικά συμβάματα, όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος, ο θάνατος από όλα τα αίτια, τα καρδιαγγειακά συμβάματα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), θρόμβωση του stent και τα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα.

Πίνακας 1. PICO

Population	Intervention	Comparison	Outcome
Χρόνιοι στεφανιαίοι ασθενείς με ιστορικό αγγειοπλαστικής	Ασπιρίνη μονοθεραπεία (standard therapy)	Άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες 1) Κλοπιδογρέλη 2) Ισχυρός P2Y αναστολέας (τικαγρελόρη, πρασουγρέλη) 3) Παρατεταμένη DAPT (με κλοπιδογρέλη ή ισχυρό P2Y αναστολέα) 4) Vorapaxar (PAR-1 ανταγωνιστής)	1) Θάνατος από όλα τα αίτια 2) Καρδιαγγειακός θάνατος 3) Καρδιαγγειακά συμβάματα (OEM, IAEΕ) 4) Θρόμβωση stent 5) Μείζων αιμορραγία

OEM Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, IAEΕ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Για την ένταξη στην συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση μιας μελέτης είτε από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε βάσεις δεδομένων, είτε από αναζήτηση βιβλιογραφίας στα Guidelines της Ευρωπαϊκής και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας πρέπει η μελέτη αυτή να πληροί τα εξής κριτήρια

1. Μόνο μελέτες σε αγγλική γλώσσα
2. Τυχαιοποιημένες μελέτες ή υποαναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών, των οποίων η πρωτότυπη μελέτη δεν πληροί τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση
3. Σαφής παρουσίαση των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που χορηγήθηκαν στους ασθενείς και τη χρονική διάρκεια που δόθηκαν
4. Μελέτες που συνέκριναν την χορήγηση ασπιρίνης για μακροχρόνια αγωγή σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοπλαστικής είτε με μονοθεραπεία με άλλο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα είτε με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Από την ένταξη στη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και οι μελέτες παρατήρησης, διότι κρίθηκε προτιμητέα η συμπερίληψη δεδομένων υψηλής ποιότητας από τυχαιοποιημένες μελέτες με ελαχιστοποίηση του ρίσκου μεροληψίας (risk of bias).

2.3 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας (PRISMA)

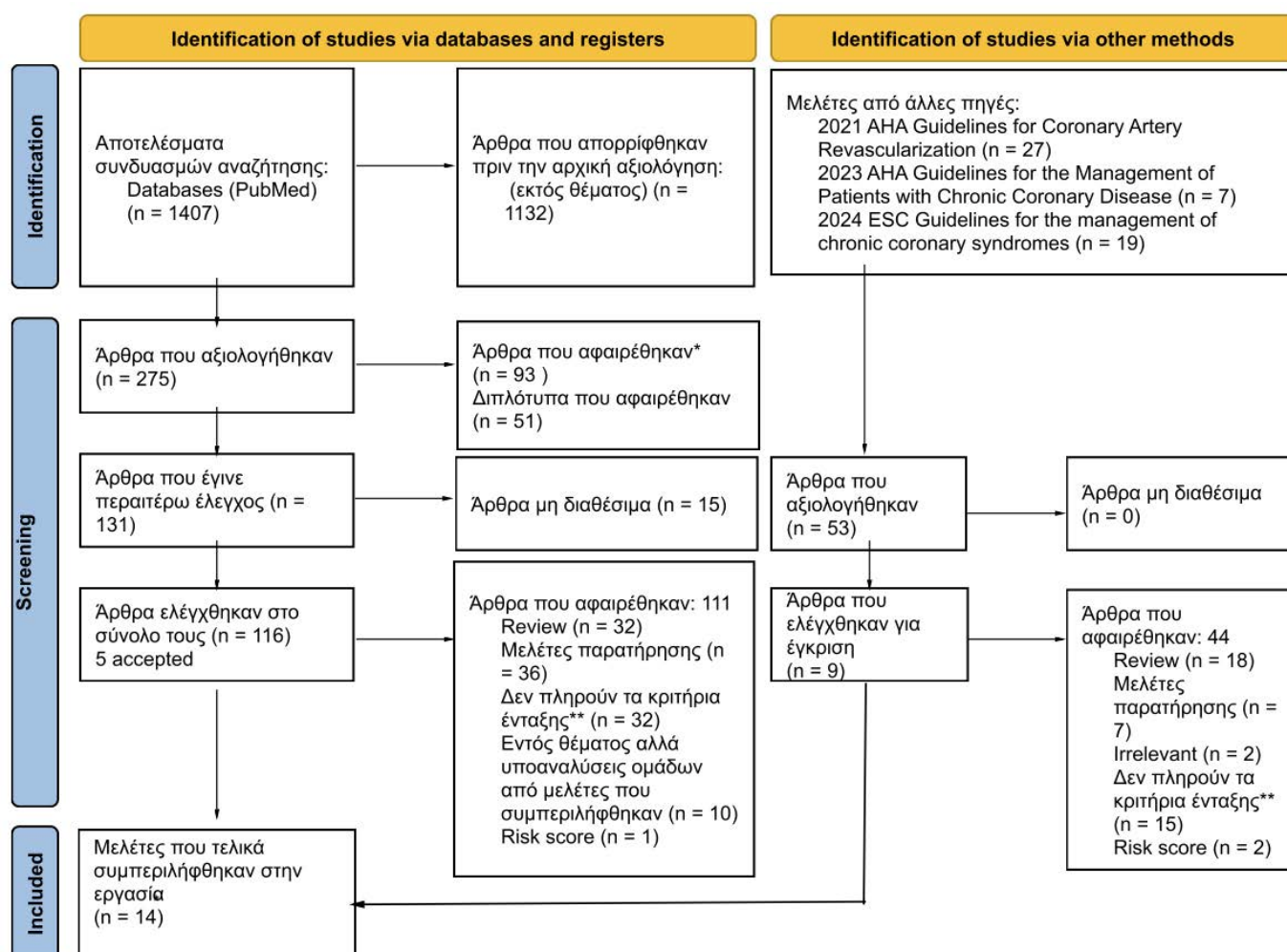
Διενεργήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφίας από τις βιβλιογραφικές αναφορές των Guidelines της Ευρωπαϊκής και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και για την αντιμετώπιση της χρόνιας στεφανιαίας νόσου και για τις επεμβάσεις επαναγγείωσης στεφανιαίων αρτηριών όπου βρέθηκαν 53 άρθρα από τα οποία 9 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη συστηματική ανασκόπηση.^{2,8,9}

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων του PubMed χρησιμοποιώντας διάφορους συνδυασμούς των αγγλικών όρων “PCI”, “percutaneous coronary intervention”, “angioplasty”, “prolonged DAPT”, “extended DAPT”, “intensified DAPT”, “monotherapy”, “clopidogrel”, “ticagrelor”, “prasugrel”, “P2Y-12 inhibitor”, “P2Y inhibitor”, “Vorapaxar”, “long term”. Από τις αναζητήσεις αυτές προέκυψαν 1407 άρθρα, εκ των οποίων μετά από αποκλεισμό αυτών που δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και αυτών που βρέθηκαν ήδη από τις βιβλιογραφικές

αναφορές των προαναφερθέντων Guideline (διπλότυπα) προέκυψαν ακόμη 5 άρθρα τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Περισσότερες λεπτομέρειες υπάρχουν στον πίνακα 2 με το διάγραμμα ροής βάσει PRISMA.

Συμπερασματικά, για τη συγγραφή της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης συμπεριλήφθηκαν 10 πρωτότυπες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, 3 προκαθορισμένες (prespecified) αναλύσεις υποομάδων από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όπου οι πρωτότυπες δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και τέλος 1 ανάλυση υποομάδας τυχαιοποιημένες κλινικής μελέτης η οποία δεν ήταν προκαθορισμένη αλλά post-hoc ανάλυση της.

Πίνακας 2. Διάγραμμα ροής PRISMA 2020.



*Αφαίρεση μετά από έλεγχο της περίληψης

**Λόγοι που δεν πληρούν τα κριτήρια : δεν συγκρίνουν ασπιρίνη σε χρόνιο στεφανιαίο ασθενή με ιστορικό αγγειοπλαστικής, δεν έχουν όλοι οι ασθενείς ιστορικό αγγειοπλαστικής, σύγκριση με αντιπηκτικά
Πηγή: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Από τις 14 μελέτες που πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια ένταξης στη συστηματική ανασκόπηση έγινε η εξαγωγή των εξής δεδομένων :

- Έτος πραγματοποίησης μελέτης, χώρα, τύπος μελέτης και αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν
- Χαρακτηριστικά ασθενών και συννοσηρότητες (ηλικία, φύλο, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, ιστορικό εμφράγματος ή ιστορικό προηγούμενης αγγειοπλαστικής)
- Ένδειξη για διενέργεια αγγειοπλαστικής (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή χρόνια στεφανιαία νόσος)
- Τύπος stent και αγγείο όπου έγινε η επέμβαση
- Χρονικό σημείο τυχαιοποίησης για το αν ο ασθενής θα λάβει μονοθεραπεία με ασπιρίνη για μακροχρόνια αγωγή ή την προς διερεύνηση αγωγή
- Αρχική αγωγή μετά την αγγειοπλαστική και είδος μακροχρόνιας θεραπείας που γίνεται σύγκριση με μονοθεραπεία με ασπιρίνη
- Καταληκτικά σημεία μελέτης (θάνατος από όλα τα αίτια, καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση stent και αιμορραγία)
- Διάρκεια παρακολούθησης ασθενών και περιορισμοί μελέτης

2.5 Ορισμοί

Ως τυπική (standard) DAPT ορίστηκε η χρονική διάρκεια της κανονικής χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2023 για την αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και του 2024 για την αντιμετώπιση του χρόνιου στεφανιαίου συνδρόμου. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στα πλαίσια χρόνιου στεφανιαίου συνδρόμου αυτή ορίζεται στους 6 μήνες, ενώ αν είναι στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι 12 μήνες.

Ως μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ορίστηκε ως η αγωγή που λαμβάνει ένας ασθενής με ιστορικό αγγειοπλαστικής ύστερα από την τυπική DAPT.

Ως επέκταση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ορίστηκε η παράταση της χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πέραν της τυπικής DAPT.

Ως ενισχυμένη αντιθρομβωτική θεραπεία ορίστηκε η αλλαγή της μακροχρόνιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής από ασπιρίνη σε P2Y ανταγωνιστές όπως η τικαγρελόρη και η πρασουγρέλη, ή σε παράταση της DAPT με σκοπό την ικανότερη προστασία από θρομβωτικά συμβάματα.

Ως ομάδα “ελέγχου” ορίστηκε η ομάδα των ασθενών στην εκάστοτε κλινική μελέτη όπου έλαβε μονοθεραπεία με ασπιρίνη με ή χωρίς placebo.

Ως ομάδα “επέμβασης” ορίστηκε η ομάδα των ασθενών στην εκάστοτε κλινική μελέτη που έλαβε το θεραπευτικό σχήμα που συγκρίνεται με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, όπως για παράδειγμα, DAPT, αναστολέα P2Y υποδοχέα ή προσθήκη vorapaxar στην αγωγή.

Ως σύνθετη αγγειακή στεφανιαία νόσος ορίζεται αυτή κατά την οποία αντιμετωπίστηκαν στην αγγειοπλαστική τουλάχιστον 3 αγγεία ή 3 βλάβες ή τοποθετήθηκαν τουλάχιστον 3 stent ή βλάβη διχασμού με τοποθέτηση δύο stent ή συνολικό μήκος stent άνω των 60 mm ή χρόνια ολική απόφραξη αγγείου ή τοποθέτηση stent στο τελευταίο ανοιχτό αγγείο (last patent vessel).

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Σε αυτήν την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συμπεριλήφθηκαν 14 μελέτες με συνολικά 86.860 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για στεφανιαία νόσο και συγκρίθηκε η μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη με άλλα θεραπευτικά σχήματα όπως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με αναστολέα P2Y σε 11 μελέτες, με μονοθεραπεία με αναστολέα P2Y σε 2 μελέτες και μία μελέτη εξέτασε την προσθήκη του ανταγωνιστή υποδοχέα PAR-1, vorapaxar, στη θεραπευτική αγωγή.

Όλες οι μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν εμφάνισαν αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα τους πρώτους μήνες της τυπικής DAPT, εκτός από την PRODIGY όπου τους συμπεριέλαβαν και τις αναλύσεις των TRA 2P-TIMI 50 και PEGASUS-TIMI 54 όπου δεν αναφέρεται.

Στον πίνακα 3 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών, οι συννοσηρότητες και στοιχεία από το ιστορικό τους.

Πίνακας 3. Αριθμός ασθενών, συννοσηρότητες και στοιχεία ιστορικού των ασθενών

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Φύλο	Ηλικία	ΣΔ	ΔΛΔ	ΑΥ	Κάπνισμα	Ιστορικό ΟΕΜ
Collet et al. (ARCTIC-Interruption) ¹⁰	635/624	508M (80%)/ 503M (81%)	64 (57-73) / 64 (57-73)	198 (31%) / 222 (36%)	428 (67%) / 426 (68%)	376 (59%) / 388 (62%)	ενεργός 147 (23%) / 152 (24%)	197 (31%) / 186 (30%)
Didier et al. (ITALIC) ¹¹	924/926	733M (79.3%) / 750M (81%)	61.5 ± 11.2 / 61.6 ± 10.9	349 (37.8%) / 336 (36.3%)	618 (66.9%) / 625 (67.5%)	594 (64.3%) / 603 (65.1%)	487 (52.7%) / / 473 (51.1%)	138 (14.9%) / 144 (15.6%)
Helft et al. (OPTIDUAL) ¹²	695/690	568M (81.7%) / 547M (79.3%)	(64.1 ± 10.8) / (64.2 ± 11.5)	213 (30.6%) / 222 (32.2%)		396 (57%) / 417 (60.4%)	ενεργός ή πρόσφατα 425 (61.2%) / 399 (57.8%)	119 (17.1%) / 122 (17.7%)
Kang et al. (HOST-EXAM Extended) ¹³	2431/2286	1807M (74.3%) / 1723M (75.4%)	63.3±10.8 / 63.3±10.7	818 (33.6%) / 775 (33.9%)	1690 (69.5%) / 1613 (70.6%)	1493 (61.4%) / 1402 (61.3%)	ενεργός 479 (19.7%) / 500 (21.9%)	406 (16.7%) / 362 (15.8%)
Kereiakes et al. (DAPT BMS) ¹⁴	842/845	627M (74.5%) / 661M (78.2%)	58.9 (SD 10.5)/ 59.2 (SD 11.1)	181 (21.7%)/ 173 (20.7%)		534 (64%)/ 543 (64.6%)	ενεργός ή προηγούμεν ο έτος 360 (43.3%)/ 350 (43.3%)	160 (19.4%)/ 178 (21.5%)
Mauri et al. (DAPT DES) ¹⁵	5020/4941	3783M(75.3%) / 3657M (74%)	61.8±10.2 / 61.6 ±10.1	1556 (31.1%)/ 1481 (49.27%)		3796 (75.8%)/ 3649 (74%)	ενεργός ή προηγούμεν ο έτος 1222 (24.6%)/ 1210 (24.7%)	1092 (22%)/ 1026 (21.1%)

Lee et al. (DES LATE) ¹⁶	2531/2514	1749M (69.1%)/ 1749M (69.6%)	(62.5±10)/ (62.3±10 .1)	709 (28%)/ 709 (28.2%)	ΔΑ	1479 (58.4%)/ 1423 (56.6%)	ενεργός 693 (27.4%)/ 722 (28.7%)	103 (4.1%)/ 92 (3.7%)
Nakamura et al. (NIPPON) ¹⁷	1653/1654	1312M (79.4%)/ 1304M (78.8%)	(67.2±9. 9)/ (67.4±9. 6)	635 (38.4%)/ 619 (37.4%)	1132 (68.5%)/ 1130 (68.3%)	1209 (73.1%)/ 1177 (71.2%)	ενεργός ή πρόσφατος 997 (60.3%)/ 960 (58%)	195 (11.8%)/ 201 (12.2%)
Park et al. (REAL-LATE and ZEST-LATE) ¹⁸	1537/1344	950M (70%)/ 933M (69.4%)	(62±9.8)/ (61.9±9. 9)	340 (25.1%)/ 364 (27.1%)	586 (43.2%)/ 584 (43.5%)	775 (57.1%)/ 765 (56.9%)	ενεργός 404 (29.8%)/ 431 (32.1%)	51 (3.8%)/ 45 (3.3%)
Valgimigli et al. (PRODIGY) ¹⁹	987/983	764M (77.4%)/ 747M (76%)	(67,8±11)/ (67.9 ±11)	244 (24.7%)/ 233 (23.7%)	553 (56%)/ 525 (53.4%)	721 (73%)/ 693 (70.4%)	ενεργός : 222 (22.5%)/ 247 (25.1%)	270 (27.3%)/ 258 (26.2%)
Bergmark et al. (PEGASUS-TIMI 54) (prespecified) ²⁰	DES 8294, BMS 8597	DES 6626M, BMS 6662M	DES 65 (εύρος 58-71), BMS 65 (εύρος 59-71)	DES 2685 (32.4%), BMS 2501 (29.1%)	DES 6530 (78.7%), BMS 6725 (78.2%)	6208 (74.9%), BMS 6614 (76.9%)	ενεργός : DES 1425 (17.2%), BMS 1515 (17.6%)	ιστορικό 2 ή περισσότερων OEM : DES 1383 (16.7%), BMS 1229 (14.3%)
Bhatt et al. (THEMIS-PCI) ²¹	5558/5596 (stented pts 5101/5194)	3838M (69.1%)/ 3880M (69.3%)	61-72 IQR	100%	4922 (88.6%)/ 4967 (88.8%)	5127 (92.2%)/ 5136 (91.8%)	ενεργός : 675 (12.1%)/ 659 (11.8%)	0%

Bonaca et al. (TRA 2P-TIMI 50) ²²	7223/7268	5797M (80%)/ 5898M (79%)	(52-67)/ (51-66) IQR	1605 (22%)/ 1595 (22%)	6203 (86%)/ 6234 (86%)	4582 (63%)/ 4650 (64%)	ενεργός 1469 (20%)/ 1553 (21%)	6967 (97%)/ 7001 (96%)
Ono et al. (GLOBAL LEADERS post hoc) ²³	5308/5813	4135M (77.9%)/ 4519M (77.7%)	(63.7±10.2)/ (64.1±10	1287 (24.3%)/ 1402 (24.1%)	3561 (69.6%)/ 3970 (70.4%)	3885 (73.4%)/ 4214 (72.8%)	ενεργός : 1408 (26.5%)/ 1556 (26.8%)	1153 (21.8%)/ 1326 (22.9%)

Παρουσιάζονται τα στοιχεία με μορφή (ομάδα επέμβασης/ομάδα ελέγχου), ΣΔ Σακχαρώδης Διαβήτης, ΔΛΔ Δυσλιπιδαιμία, ΑΥ Αρτηριακή Υπέρταση, OEM Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, M Male, IQR Interquartile Range, DES Drug Eluting Stent, BMS Bare Metal Stent, SD Standard Deviation, ΔΑ Δεν Αναφέρεται στη μελέτη.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα στοιχεία της αγγειοπλαστικής, δηλαδή η ένδειξη για την υποβολή του ασθενούς στην επέμβαση, το αγγείο στόχος και ο τύπος stent που τοποθετήθηκε.

Πίνακας 4. Παρουσίαση ασθενούς, αγγείο στόχος και τύπος stent που τοποθετήθηκε.

Μελέτη	Παρουσίαση ασθενούς (ένδειξη αγγειοπλαστικής)	Αγγείο στόχος	Τύπος stent
Collet et al. (ARCTIC-Interruption) ¹⁰	προγραμματισμένη αγγειοπλαστική	Αριστερή στ. 18/23. Πρόσθιος κατιόν 342/325. Περσπώμενη 209/181. Δεξιά στ. 191/222.	1ης γενιάς 270 (43%) / 250 (40%). 2ης γενιάς 392 (62%) / 396 (64%)
Didier et al. (ITALIC) ¹¹	σταθερή στηθάγχη (41%), σιωπηλή ισχαιμία (15%), ασταθής (20%), NSTEMI (16%), STEMI (7%)	Πρόσθιος κατιόν (658/669). Περσπώμενη (436/456). Δεξιά στ. (474/489)	Everolimus

Helft et al. (OPTIDUAL) ¹²	σταθερή στηθάγχη (240/207), σιωπηλή ισχαιμία (138/151), ΟΣΣ (239/262), άλλο (78/70)	Πρόσθιος κατιόν (397/443). Περσπώμενη (225/214). Δεξιά στ. (280/268)	Sirolimus (214/186), Paclitaxel (164/169), Zotarolimus (89/114), Everolimus (540/522), άλλο (69/69)
Kang et al. (HOST-EXAM Extended) ¹³	σταθερή στηθάγχη (620/593), σιωπηλή (52/61), ΟΣΣ (1759/1631)	Αριστερή στ. (127/112). PCI για διχασμό (261/232). Νόσος 2 αγγείων (763/716). Νόσος 3 αγγείων 439/428	1ης γενιάς 54 (2%) 52 (1.9%). 2ης γενιάς 2627 (96.9%) / 2651 (97.2%)
Kereiakes et al. (DAPT BMS) ¹⁴	σταθερή στηθάγχη (199/198), ΟΣΣ (572/574), άλλο (71/73)	Αριστερή στ. (0/1). Πρόσθιος κατιόν (308/306). Περσπώμενη (206/207). Δεξιά στ. (437/452).	BMS 100%
Mauri et al. (DAPT DES) ¹⁵	σταθερή στηθάγχη (1882/1870), ΟΣΣ (2148/2103), άλλο (990/968)	Αριστερή στ. (55/55), Πρόσθιος κατιόν (2715/2586), Περσπώμενη (1473/1506), Δεξιά στ. (2153/2057)	Everolimus (2345/2358), Paclitaxel (1350/1316), Zotarolimus (642/622), Sirolimus (577/541)
Lee et al. (DES LATE) ¹⁶	σταθερή στηθάγχη (1011/956), ΟΣΣ (1512/1551), άλλο (8/7)	Αριστερή στ. (112/90), Πρόσθιος κατιόν (1781/1768), Περσπώμενη (715/651) Δεξιά στ. (976/972)	Sirolimus (1566/1551), Paclitaxel (738/709), Zotarolimus (682/664), Everolimus (427/364), άλλο (190/210)

Nakamura et al. (NIPPON) ¹⁷	σταθερή στηθάγχη (734/805), ΟΣΣ (552/527), άλλο (275/268)	Αριστερή στ. (16/7), Πρόσθιος κατιόν (998/981), Περισπώμενη (374/381), Δεξιά στ. (515/524)	Nobori DES (biodegradable abluminal coating)
Park et al. (REAL-LAT E and ZEST-LATE) ¹⁸	σταθερή στηθάγχη (514/500), ασταθής (543/559), NSTEMI (145/144), STEMI (155/141)	Αριστερή στ. (55/44), Πρόσθιος κατιόν (912/921), Περισπώμενη (372/334), Δεξιά στ. (533/546)	Sirolimus (1057/1052), Paclitaxel (456/439), Zotarolimus (350/347), άλλο (9/9)
Valgimigli et al. (PRODIGY) ¹⁹	σταθερή στηθάγχη (257/250), ΟΣΣ (732/733), STEMI (321/327)	Αριστερή στ (55/56), Πρόσθιος κατιόν (518/518), Περισπώμενη (321/318), Δεξιά στ. (346/363)	3ης γενιάς thin-strut BMS (246/246), Everolimus (248/245), Paclitaxel (245/245), Zotarolimus (248/247)
Bergmark et al. (PEGASUS -TIMI 54) (prespecified) ²⁰	όλοι ιστορικό OEM προ 14.7 έως 28.5 μήνες πριν. STEMI 9552, NSTEMI 6609, άλλο 712.	Multivessel coronary artery disease : DES 5883 (70.9%), BMS 5419 (63%)	BMS 8597 (51%), DES 8294 (49%). 1st gen DES 2289, 2nd gen DES 4539, unspecified DES 1466.
Bhatt et al. (THEMIS-PCI) ²¹	σταθερή στεφανιαία νόσος	ΔΑ	(DES 3371, BMS 1730)/ (DES 3437, BMS 1757)
Bonaca et al. (TRA 2P-TIMI 50) ²²	ιστορικό OEM 6967 (97%)/ 7001 (96%)	ΔΑ	DES 3237 (46%)/ 3282 (47%)

Ono et al. (GLOBAL LEADERS post hoc) ²³	CCS (2742/3228) Ασταθής στηθάγχη (702/695) NSTEMI (1140/1139) STEMI (724/751)	Αριστερή στ (139/136) Πρόσθιος κατιόν (2670/3028) Περисπώμενη (1677/1824) Δεξιά στ. (1990/2109)	Biolimus A9 eluting stents
---	--	--	-------------------------------

Παρουσιάζονται τα στοιχεία με μορφή (ομάδα επέμβασης/ομάδα ελέγχου). NSTEMI Non ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI ST Elevation Myocardial Infarction, CCS Chronic Coronary Syndrome, ΔΑ Δεν Αναφέρεται, στ. στεφανιαία, ΟΣΣ Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται η χώρα διενέργειας και ο τύπος της μελέτης, όπως και η αγωγή της ομάδας ελέγχου και της ομάδας της επέμβασης και το χρονικό σημείο τυχαιοποίησης των ομάδων.

Πίνακας 5. Στοιχεία μελέτης και θεραπείας

Μελέτη	Χώρα	Τύπος μελέτης	Περίοδος	Αρχική - μακροχρόνια θεραπεία	Χρόνος τυχαιοποίησης	Παρακολο ύθηση
Collet et al. (ARCTIC-In terruption) ¹⁰	Γαλλία, 38 κέντρα	ανοιχτού τύπου, διπλή τυχαιοποίηση, superiority RCT	01/2010 - 03/2012	12m DAPT - (18m DAPT/ ASA)	12m μετά από αρχική DAPT	18 μήνες
Didier et al. (ITALIC) ¹¹	Γαλλία, 48 κέντρα	ανοιχτού τύπου, τυχαιοποιημένη, non inferiority RCT	11/2008- 12/2010 & 1/2012-1 1/2013	6m DAPT - (24m DAPT/ ASA)	6m μετά από αρχική DAPT	24 μήνες
Hellet et al. (OPTIDUA L) ¹²	Γαλλία, 58 κέντρα	ανοιχτού τύπου, τυχαιοποιημένη, superiority RCT	01/2009 - 01/2013	12m DAPT - (48m DAPT/ ASA)	12±3m μετά από αρχική DAPT	36 μήνες
Kang et al. (HOST-EX AM Extended) ¹³	Κορέα, 37 κέντρα	ανοιχτού τύπου, τυχαιοποιημένη, superiority RCT	03/2014 - 05/2018	12±6m DAPT - (κλοπιδογρέλη/ ASA)	12±6m μετά από αρχική DAPT	5.8 έτη

Kereiakes et al. (DAPT BMS) ¹⁴	Ευρώπη, Αμερική, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, 220 κέντρα	διπλά τυφλή, superiority RCT	08/2009 - 07/2011	12m DAPT - (30m DAPT με πρασουγγρέλη 112 ασθενείς, κλοπιδογρέλη 730/ ASA)	12m μετά από αρχική DAPT	33 μήνες μετά την τυχαιοποίη ση
Mauri et al. (DAPT DES) ¹⁵	Ευρώπη, Αμερική, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, 220 κέντρα	διπλά τυφλή, superiority RCT	08/2009 - 07/2011	12m DAPT - (30m DAPT με πρασουγγρέλη 1745 ασθενείς, κλοπιδογρέλη 3275/ ASA)	12m μετά από αρχική DAPT	33 μήνες μετά την τυχαιοποίη ση
Lee et al. (DES LATE) ¹⁶	Νότια Κορέα, 24 κέντρα	ανοιχτού τύπου, superiority RCT	07/2007 - 07/2011	12m DAPT - (36m DAPT/ ASA)	12m μετά από αρχική DAPT	24.7-50.7 μήνες μετά την τυχαιοποίη ση
Nakamura et al. (NIPPON) ¹⁷	Ιαπωνία, 130 κέντρα	ανοιχτού τύπου, non inferiority RCT	12/2011 - 06/2015	6m DAPT - (18m DAPT/ ASA)	κατά τη νοσηλεία για διενέργεια αγγειοπλαστικ ής	361-540 ημέρες
Park et al. (REAL-LATE and ZEST-LATE) ¹⁸	Νότια Κορέα, 22 κέντρα	ανοιχτού τύπου, superiority RCT	07/2007 - 09/2008	12m DAPT - (24m DAPT/ ASA)	12.8m μετά την αγγειοπλαστικ ή	28-37 μήνες μετά την αγγειοπλα στική
Valgimigli et al. (PRODIGY) ¹⁹	Ιταλία, 3 κέντρα	ανοιχτού τύπου 1:1:1:1 τυχαιοποίηση για κάθε stent, superiority RCT	-	6m DAPT - (24m DAPT/ ASA)	30±5 ημέρες μετά την αγγειοπλαστικ ή	2 έτη από την αγγειοπλα στική

Bergmark et al. (PEGASUS-TIMI 54) (prespecified) ²⁰	31 χώρες, 1161 κέντρα	προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας σε διπλά τυφλή, superiority RCT	10/2010 - 05/2013	Αρχική αγωγή ΔΑ. ASA και τυχαιοποίηση με προσθήκη 1:1:1 placebo, τικαγρελόρη 90mg, τικαγρελόρη 60mg	1-3 έτη μετά από το OEM	μέσος χρόνος 33 μήνες
Bhatt et al. (THEMIS-PCI) ²¹	42 χώρες, 1315 κέντρα	προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας σε διπλά τυφλή, superiority RCT	2/2014 - 05/2016	Αρχική αγωγή ΔΑ. Μετά την τυχαιοποίηση τικαγρελόρη και ασπιρίνη/ ασπιρίνη μονοθεραπεία	από 1-12m μετά από την αγγειοπλαστική ή	3.3 έτη
Bonaca et al. (TRA 2P-TIMI 50) ²²	32 χώρες, 1032 κέντρα	προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας σε διπλά τυφλή, superiority RCT	09/2007 - 11/2009	Αρχική αγωγή σύμφωνα με θερράπων ιατρό. Προσθήκη vorapaxar στην αγωγή vs placebo	Μέσος χρόνος από PCI μέχρι τυχαιοποίηση 3 μήνες	μέσος χρόνος 2.5 έτη
Ono et al. (GLOBAL LEADERS post hoc) ²³	διεθνής, πολυκεντρική	μη προκαθορισμένη ανάλυση της ανοιχτού τύπου, superiority RCT	07/2013 - 11/2015	Αρχική (αγωγή 1m DAPT και 11m τικαγρελόρη/ 12m DAPT με κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη).	κατά τη νοσηλεία για διενέργεια αγγειοπλαστικής ής	24 μήνες συνολικά

				Μετά τους 12m τικαγρελόρη/ ASA		
--	--	--	--	--------------------------------------	--	--

Παρουσιάζονται τα στοιχεία στη στήλη αρχικής-μακροχρόνιας θεραπείας με μορφή ομάδα επέμβασης/ομάδα ελέγχου, m months, RCT Randomized Clinical Trial, ASA aspirin, DAPT Dual Antiplatelet Therapy, PCI Percutaneous Coronary Intervention, ΔΑ Δεν Αναφέρεται.

1 - ARCTIC-Interruption

Οι Collet et al. δημοσίευσαν το 2014 την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ARCTIC-Interruption η οποία αποσκοπούσε να δείξει πιθανό όφελος από την παράταση της DAPT έως 18 μήνες συνολικά σε σύγκριση με DAPT 12 μηνών η οποία ακολουθείται από μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη αγγειοπλαστική σύμφωνα με τα εκάστοτε guidelines.¹⁰ Το 90% των ασθενών λάμβαναν κλοπιδογρέλη ενώ το 10% πρασουγρέλη στα πλαίσια της DAPT και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στις ομάδες συνέχισης DAPT ή διακοπής της. Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 1259 ασθενείς με τυχαιοποίηση 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική των ασθενών που δεν εμφάνισαν ισχαιμικό ή αιμορραγικό σύμβαμα κατά τη διάρκεια της τυπικής DAPT. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε από τους μελετητές ως το σύνθετο του θανάτου από όλα τα αίτια, OEM, IAE, επείγουσας αγγειοπλαστικής, θρόμβωσης stent και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν οι 18 μήνες.

Αποτέλεσμα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε σε 24 ασθενείς στην ομάδα συνέχισης της DAPT (4%) και σε 27 ασθενείς στην τυπική DAPT (4%) (HR, 1.17; 95% CI, 0.68–2.03, p=0.58) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Στο ίδιο πλαίσιο δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεμονωμένα στον κίνδυνο θανάτου από όλα τα αίτια (HR, 1.32; 95% CI, 0.49-3.55, p=0.58) και στην εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (HR, 1.04; 95% CI, 0.41-2.62, p=0.94). Επίσης, η μείζων αιμορραγία με βάση τα κριτήρια STEEPLE εμφανίστηκε σε μικρότερο ποσοστό στην ομάδα τυπικής DAPT, αλλά δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (HR, 0.15; 95% CI 0.02-1.20, p=0.07). Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι η συνέχιση της DAPT έως 18 μήνες δεν εμφάνισε υπεροχή έναντι της τυπικής DAPT 12 μηνών σε ασθενείς που έλαβαν DES.

Ανάλυση υποομάδων της μελέτης. Οι μελετητές δημιούργησαν προκαθορισμένες ομάδες με βάση την ηλικία (άνω ή κάτω των 75 ετών), το φύλο, το BMI, το σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα, τον αριθμό stent (1 ή περισσότερα) που τοποθετήθηκαν, ωστόσο σε καμία υποομάδα δεν φάνηκε σημαντικό όφελος από την παράταση της DAPT.

Περιορισμοί. Οι περιορισμοί της μελέτης αυτής είναι ότι συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με προγραμματισμένη αγγειοπλαστική και ότι μόνο οι μισοί ασθενείς ήταν διαθέσιμοι για τυχαίοποίηση ένα έτος μετά την αγγειοπλαστική οι οποίοι αντιπροσωπεύουν αυτούς που δεν είχαν εμφανίσει ισχαιμικό ή αιμορραγικό σύμβαμα εντός του πρώτου έτους DAPT. Επομένως, ασθενείς υψηλού κινδύνου πιθανώς να μην συμπεριλήφθηκαν.

2 - ITALIC trial

Οι Didier et al. δημοσίευσαν το 2017 τα αποτελέσματα της προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης ITALIC όπου συνέκριναν την τυπική DAPT 6 μηνών (n=926) έναντι 24 μηνών (n=924) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση 2ης γενιάς DES, με οποιαδήποτε ένδειξη για αγγειοπλαστική εκτός από πρωτογενή PCI για STEMI ή επέμβαση στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία.¹¹ Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στους 6 μήνες μετά την αγγειοπλαστική και παρακολούθηθηκαν για 2 έτη. Στα πλαίσια της DAPT έλαβαν κλοπιδογρέλη (98.4%) ή τικαγρελόρη (1.6%). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το σύνθετο θάνατο από όλα τα αίτια, OEM, TVR, IAE, μείζων αιμορραγία βάση τα κριτήρια TIMI.

Αποτέλεσμα. Το αθροιστικό καταληκτικό σημείο στα 2 έτη παρατηρήθηκε στην ομάδα συνέχισης DAPT σε 34 (3.7%) ασθενείς έναντι 32 (3.5%) στη (HR, 0.939; 95% CI 0.580-1.522, p=0.799), χωρίς σημαντική διαφορά. Ομοίως, τα μεμονωμένα καταληκτικά σημεία καρδιαγγειακού θανάτου, OEM και θρόμβωσης stent δεν είχαν σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (HR, 1.002; 95% CI, 0.29-3.46, p=0.998), (HR, 1.335; 95% CI, 0.562-3.167, p=0.513), (HR, 1.995; 95% CI, 0.499-7.976, p=0.329) αντίστοιχα. Το καταληκτικό σημείο του θανάτου από όλα τα αίτια ήταν αυξημένο στην ομάδα συνέχισης της DAPT έναντι της τυπικής (2.2% έναντι 1.2%) ωστόσο δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (HR, 0.549; CI 95%, 0.263-1.146, p=0.11). Σημαντική αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 4 (0.4%) ασθενείς της ομάδας συνέχισης της DAPT, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα

τυπικής DAPT, επομένως δεν ήταν δυνατή η σύγκριση. Ως αποτέλεσμα αναδείχθηκε η μη κατωτερότητα της DAPT 6 μηνών έναντι των 24 μηνών στους ασθενείς της μελέτης (95% CI; -1.04% to 1.26%, $p=0.0002$).

Ανάλυση υποομάδων της μελέτης. Σε προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων της μελέτης δεν φάνηκε σημαντικό όφελος από την παράταση της DAPT σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν με ΟΣΣ, με ιστορικό εμφράγματος, με σακχαρώδη διαβήτη, με τοποθέτηση πολλαπλών stent (2 ή περισσότερα) ή ηλικιωμένους άνω των 75.

Περιορισμοί. Στους περιορισμούς της μελέτης συγκαταλέγονται ότι χρησιμοποιήθηκε μόνο κλοπιδογρέλη και ότι δεν έγινε σύγκριση σημαντικών αιμορραγιών διότι δεν καταγράφηκαν καθόλου στην ομάδα της τυπικής DAPT.

3 - OPTIDUAL trial

Οι Helft et al. δημοσίευσαν το 2016 τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης OPTIDUAL.¹² Συμπεριέλαβαν συνολικά 1385 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με 1ης ή 2ης γενιάς DES για οξύ ή χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο και δεν παρουσίασαν αιμορραγικά ή ισχαιμικά συμβάματα στο διάστημα των 12 ± 3 μηνών μετά την αγγειοπλαστική όταν και τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες τυπικής DAPT με διακοπή κλοπιδογρέλης ($n=690$) ή συνέχισης DAPT έως συνολικά 48 μήνες ($n=695$). Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν έως τους 48 μήνες συνολικά και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το σύνθετο θνητότητας από όλα τα αίτια, μη θανατηφόρου OEM, IAE, μείζων αιμορραγία βάσει τα κριτήρια ISTH.

Αποτέλεσμα. Το αθροιστικό πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε λιγότερους ασθενείς ($n=40$, 5.8%) στην ομάδα συνέχισης DAPT και σε 52 ασθενείς (7.5%) στην τυπική DAPT (HR, 0.75; 95% CI, 0.5-1.28, $p=0.17$), ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ομοίως, τα μεμονωμένα καταληκτικά σημεία του καρδιαγγειακού θανάτου (HR, 0.69; 95% CI, 0.31–1.56, $p=0.37$), μη θανατηφόρου OEM (HR, 0.67; 95% CI, 0.31–1.44, $p=0.31$) και θρόμβωσης stent (HR, 2.97; 95% CI, 0.31–28.53, $p=0.35$) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Η σημαντική αιμορραγία βάσει ISTH παρουσιάστηκε χωρίς διαφορά σε 14 ασθενείς στην ομάδα συνέχισης (2%) και σε 14 ασθενείς στην ομάδα διακοπής (2%) (HR, 0.98; 95% CI, 0.47–2.05, $p=0.95$). Συνολικά, στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά μη σημαντική μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων με την

συνέχιση της DAPT για 48 μήνες χωρίς διαφορά στα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα.

Ανάλυση υποομάδων : δεν έγινε ανάλυση υποομάδων στη συγκεκριμένη μελέτη.

Περιορισμοί. Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς χωρίς αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα για τους πρώτους 12 μήνες DAPT. Επίσης, είναι ανοιχτού τύπου μελέτη και συγκρίθηκε μόνο η κλοπιδογρέλη στα πλαίσια DAPT.

4 - HOST-EXAM Extended trial

Οι Kang et al. δημοσίευσαν το 2023 την προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη HOST-EXAM Extended η οποία ήταν η επέκταση σε παρακολούθηση ασθενών της HOST-EXAM για συνολικά μέση παρακολούθηση 5.78 ετών σε 5438 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με κυρίως 2ης γενιάς DES (97%) για οξύ ή χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο.^{13,24} Οι ασθενείς έλαβαν για 12±6 μήνες DAPT και όσοι δεν παρουσίασαν αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα έως τους 12±6 μήνες τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση με κλοπιδογρέλη (n=2431) ή ασπιρίνη (n=2286) για μακροχρόνια θεραπεία. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το σύνθετο θάνατο από όλα τα αίτια, μη θανατηφόρου OEM, ΙΑΕΕ, επανεισαγωγής για ΟΣΣ, μείζονος αιμορραγίας.

Αποτελέσματα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε 311 (12.8%) ασθενείς που συνέχισαν την αγωγή με κλοπιδογρέλη έναντι 387 (16.9%) που συνέχισαν με ασπιρίνη και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (HR, 0.74; 95% CI, 0.63–0.86, p<0.001). Στο μεμονωμένο καταληκτικό σημείο του θανάτου από όλα τα αίτια (HR, 1.04; 95% CI, 0.82–1.31, p=0.742) παρατηρήθηκε μειωμένη θνητότητα με ασπιρίνη, ενώ στο καρδιαγγειακού θανάτου (HR, 0.92; 95% CI, 0.66–1.28, p=0.602), μη θανατηφόρου OEM (HR, 0.71; 95% CI, 0.47–1.07, p=0.102), θρόμβωσης stent 12 (0.5%)/ 17 (0.7%) (HR, 0.67; 95% CI, 0.32–1.39, p=0.28) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Στατιστικά σημαντικό όφελος με την κλοπιδογρέλη παρατηρήθηκε στον κίνδυνο για ΙΑΕΕ, στην επανεισαγωγή για ΟΣΣ και στην επαναγγείωση του αγγείου στόχου, (HR, 0.53; 95% CI, 0.35–0.79, p= 0.002), (HR, 0.59; 95%CI, 0.47–0.75, p<0.001), (HR, 0.73; 95% CI, 0.54–0.98, p=0.039) αντίστοιχα. Ένα ακόμη σημείο με στατιστικά σημαντική διαφορά με όφελος της κλοπιδογρέλης ήταν η αιμορραγία βάση BARC τύπου 3 ή 5 σε 62 (2.6%) ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη έναντι 90 (3.9%) υπό ασπιρίνη (HR, 0.65;

95% CI, 0.47–0.90, $p=0.008$). Επομένως, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος της κλοπιδογρέλης με μείωση κατά 26% του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και μείωση των αιμορραγιών BARC τύπου 3 ή 5.

Αναλύσεις υποομάδων της μελέτης. Στις προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων της ίδιας της μελέτης παρατηρήθηκε διατήρηση του οφέλους της κλοπιδογρέλης σε όλες τις υποομάδες που δημιουργήθηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία (άνω ή κάτω των 65, το BMI, την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, χρόνιας νεφρικής νόσου, στεφανιαίας πολυαγγειακής νόσου, παρουσίας με OEM, σύνθετης αγγειοπλαστικής, χωρίς σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Στην ανάλυση από τους Rhee et al. φάνηκε σημαντικό όφελος στην μακροχρόνια χορήγηση κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (σύνθετο θάνατο, OEM, IAE, επανεισαγωγή για ΟΣΣ και σημαντική αιμορραγία BARC 3 ή 5) με εμφάνιση 6.3% αντί 9.2% με ασπιρίνη ($p=0.03$) και NNT 37, ενώ παρουσιάστηκε στο 5.3% των ασθενών με κλοπιδογρέλη χωρίς διαβήτη και 7% με ασπιρίνη ($p=0.046$) και NNT 63.²⁵

Περιορισμοί. Η μελέτη ήταν επέκταση παρακολούθησης των ασθενών της αρχικής μελέτης HOST EXAM και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε σε μικρότερο βαθμό από αυτό που αναμενόταν από τους μελετητές.²⁴ Επίσης, ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν εξ ολοκλήρου από την ανατολική Ασία και δεν περιλαμβάνει ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα κατά τη διάρκεια της αρχικής DAPT.

5 - DAPT trial (ασθενείς με BMS μόνο)

Το 2015 οι Kereiakes et al. δημοσίευσαν την διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη DAPT η οποία συμπεριέλαβε 1687 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για οξύ ή χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο με BMS.¹⁴ Μετά τους 12 μήνες DAPT οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση με DAPT ($n=842$) για 18 ακόμη μήνες (112 πρσασουγρέλη, 730 κλοπιδογρέλη) και 845 σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη. 397 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για σταθερή στηθάγχη και 1146 για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το σύνθετο θάνατο από όλα τα αίτια, OEM, IAE και σίγουρη/πιθανή θρόμβωση stent.

Αποτέλεσμα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε σε 33 (4.04%) ασθενείς που συνέχισαν την DAPT έναντι 38 (4.69%) που τη διέκοψαν στους 12 μήνες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (HR, 0.92; 95% CI, 0.57 to 1.47, $p=0.72$). Δεν παρατηρήθηκε, επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά στα επιμέρους καταληκτικά σημεία OEM (HR, 0.91; 95% CI, 0.51 to 1.65, $p=0.74$), IAE (HR, 1.22; 95% CI, 0.37 to 4.01, $p=0.74$) και σίγουρης θρόμβωσης stent (HR, 0.49; 95% CI, 0.49 to 1.64, $p=0.24$). Όσον αφορά τη σημαντική αιμορραγία βάση τα κριτήρια GUSTO (HR, 0.27; 95% CI, -0.04 to 0.57, $p=0.09$) και την θανατηφόρα BARC τύπου 5 (HR, 0.04; 95% CI, -0.09 to 0.16, $p=0.58$) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη έναντι παράτασης DAPT για 18 μήνες στις GUSTO μέτριες ή σοβαρές αιμορραγίες (HR, 0.98; 95% CI, 0.46 to 1.50, $p<0.001$) και στις BARC τύπου 2,3 ή 5 (HR, 2.65; 95% CI, 1.91 to 3.4, $p<0.001$).

Ανάλυση υποομάδων : δεν έγινε ανάλυση υποομάδων.

Περιορισμοί. Δεν περιλαμβάνει ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγικά ή ισχαιμικά συμβάματα κατά την περίοδο της αρχικής DAPT. Το δείγμα ασθενών BMS ήταν μικρό και για να είχε σημαντική ισχύ θα έπρεπε να συμπεριληφθούν τουλάχιστον ακόμη 8000 ασθενείς. Η μελέτη DAPT συμπεριέλαβε και ασθενείς με DES, ωστόσο τα αποτελέσματα για DES παρουσιάζονται ξεχωριστά στην μελέτη των Mauri et al. που περιλαμβάνει DES μόνο.¹⁵ Όσον αφορά συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα για DES και BMS ασθενείς δεν παρατηρήθηκε όφελος από την προσθήκη κλοπιδογρέλης ή πρασουγρέλης στον κίνδυνο θρόμβωσης stent, μέτριας ή σημαντικής αιμορραγίας και IAE, OEM, θνητότητα.

6 - DAPT Study (ασθενείς με DES μόνο)

Στην διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή DAPT οι Mauri et al. συνέκριναν την συνέχιση της DAPT έως 30 μήνες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με DES, έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη μετά τους 12 μήνες, αφού τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες με την προϋπόθεση ότι δεν είχαν υποστεί αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα τους πρώτους 12 μήνες υπό DAPT.¹⁵ Η μελέτη συμπεριέλαβε 9961 ασθενείς εκ των οποίων από την αρχή λάμβαναν κλοπιδογρέλη οι 6505 και πρασουγρέλη οι 3456. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως

το σύνθετο θανάτου από όλα τα αίτια, OEM, IAEΕ και πιθανή/σίγουρη θρόμβωση stent.

Αποτέλεσμα. Παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στην ομάδα συνέχισης της DAPT αφού το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε 211 (4.3%) ασθενείς της συνέχισης DAPT έναντι 285 (5.9%) της μονοθεραπείας με ασπιρίνη (HR, 0.71; 95% CI, 0.59–0.85, $p < 0.001$). Αντιθέτως, ο θάνατος από όλα τα αίτια ήταν σημαντικά αυξημένος στη συνέχιση της DAPT (HR, 1.36; 95% CI, 1.00–1.85, $p = 0.05$), ενώ ο καρδιαγγειακός θάνατος δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ο κίνδυνος OEM ήταν σημαντικά μειωμένος στην ομάδα συνέχισης της DAPT (HR, 0.47; 95% CI, 0.37–0.61, $p < 0.001$), όπως και η πιθανή ή σίγουρη θρόμβωση stent (HR, 0.29; 95% CI 0.17–0.48, $p < 0.001$). Η σοβαρή αιμορραγία βάση GUSTO (HR, 0.2; 95% CI, -0.1 to 0.6, $p = 0.15$) και η θανατηφόρος βάση BARC τύπου 5 (HR, 0.1; 95% CI, -0.1 to 0.2, $p = 0.38$) ήταν αυξημένες στην ομάδα συνέχισης της DAPT χωρίς ωστόσο να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, ο συνδυασμός GUSTO μέτριας ή σοβαρής αιμορραγίας ήταν σημαντικά αυξημένος στην ομάδα συνέχισης της DAPT (HR, 1; 95% CI, 0.4 to 1.5, $p = 0.001$), όπως και η αιμορραγία βάση BARC τύπου 2,3 ή 5 (HR, 2.6; 95% CI, 1.8 to 3.5, $p < 0.001$). Επομένως, φάνηκε υπεροχή της συνέχισης DAPT με κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη, σε ασθενείς που έλαβαν DES, για τη μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων, αλλά με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Αναλύσεις υποομάδων της μελέτης. Στις προκαθορισμένες αναλύσεις των υποομάδων της ίδιας της μελέτης (βάση φύλου, ηλικίας- άνω ή κάτω των 75 ετών, BMI, παρουσίαση με ACS, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα) δεν φάνηκε κάποια ομάδα ασθενών που να αντλεί περισσότερο όφελος από την παράταση της DAPT. Σε άλλη προκαθορισμένη ανάλυση των 3391 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη φάνηκε μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (6.6% έναντι 7% σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη, $p = 0.55$), της θρόμβωσης stent (0.5% έναντι 1.1% σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη, $p = 0.06$) και του κινδύνου για εμφάνιση OEM (3.5% έναντι 4.8%, $p = 0.058$) με την παράταση της DAPT, ωστόσο οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.²⁶ Στην ανάλυση των Yeh et al. της υποομάδας που παρουσιάστηκε με OEM παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένος κίνδυνος σίγουρης ή πιθανής θρόμβωσης του stent με την παράταση της DAPT (0.7% έναντι 1.2% σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη, $p = 0.01$) αλλά και του κινδύνου εμφάνισης OEM με μικρή, μη σημαντική αύξηση των σοβαρών αιμορραγιών.²⁷ Σε άλλη υποανάλυση από τους

Yeh et al. δεν φάνηκε διαφορά με βάση την ύπαρξη σύνθετης νόσου των στεφανιαίων αγγείων με παράταση της DAPT αντί για μονοθεραπεία με ασπιρίνη.²⁸ Περιορισμοί. Συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που δεν υπέστησαν αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα τους πρώτους 12 μήνες DAPT.

7 - DES LATE trial

Το 2014 οι Lee et al. δημοσίευσαν την προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, ανοιχτού-τύπου DES LATE που έλαβε χώρα σε 24 κέντρα στην Κορέα και συμπεριέλαβε 5045 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με DES, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στους 12 μήνες DAPT, αφού δεν είχαν υποστεί αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα, σε συνέχιση DAPT για 24 μήνες (n=2531) ακόμη έναντι μονοθεραπείας με ασπιρίνη (2514).¹⁶ Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για οξύ ή χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο, παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 42 μήνες και το πιο συχνό αγγείο που αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση stent ήταν ο πρόσθιος κατιόν κλάδος (n=3549), ακολουθούμενος από δεξιά στεφανιαία αρτηρία (n=1948), περισπώμενη (n=1366) και τέλος την αριστερή κύρια στεφανιαία αρτηρία (n=202). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το σύνθετο θανάτου από καρδιακά αίτια, OEM και ΙΑΕΕ.

Αποτέλεσμα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά σε 61 (2.6%) ασθενείς στην ομάδα συνέχισης, έναντι 57 (2.4%) στην ομάδα τυπικής DAPT (HR, 0.94; 95% CI, 0.66-1.35, p=0.75). Ο θάνατος από όλα τα αίτια παρουσίασε μικρή αύξηση στην ομάδα συνέχισης αλλά όχι στατιστικά σημαντική (HR, 0.71; 95% CI, 0.45-1.1, p=0.12), όπως και η καρδιαγγειακή θνητότητα (HR, 0.68; 95% CI, 0.38-1.23, p=0.2). Ο κίνδυνος εμφάνισης OEM παρουσίασε μη σημαντικό όφελος στην ομάδα συνέχισης (HR, 1.43; 95% CI, 0.80-2.58, p=0.23), ομοίως και η σίγουρη θρόμβωση του stent (HR, 1.59; 95% CI (0.61-4.09), p=0.34). Η σημαντική αιμορραγία βάση TIMI παρουσίασε μικρό όφελος στην ομάδα μονοθεραπείας με ασπιρίνη (n=24), έναντι της ομάδας συνέχισης (n=34), ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR, 0.71; 95% CI, 0.42 to 1.20, p=0.20). Συμπερασματικά, δεν φάνηκε όφελος από την επέκταση της DAPT.

Ανάλυση υποομάδων της μελέτης. Οι μελετητές δεν παρατήρησαν όφελος από την παρατεταμένη DAPT σε υποομάδες ασθενών με χαρακτηριστικά αυξημένου

ισχαιμικού ρίσκου όπως νόσο αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, νόσο στον διχασμό της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, πολυαγγειακή νόσο ή σε ασθενείς με παρουσίαση με ΟΣΣ ή με σακχαρώδη διαβήτη.

Περιορισμοί. Η μελέτη ήταν ανοιχτού-τύπου και η θεραπευτική αγωγή ήταν γνωστή σε ιατρούς και ασθενείς. Συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που δεν είχαν αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα τους πρώτους 12 μήνες.

8 - NIPPON trial

Οι Nakamura et al. δημοσίευσαν το 2017 την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού-τύπου μελέτη NIPPON όπου οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση DES για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στεφανιαία νόσο στην Ιαπωνία.¹⁷ Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής σε DAPT με κλοπιδογρέλη (98%) ή τικλοπιδίνη (2%) για 18 μήνες (n=1653) συνολικά έναντι διακοπή της στους 6 μήνες και συνέχεια με ασπιρίνη (n=1654). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το σύνθετο θάνατο από όλα τα αίτια, OEM, ΙΑΕΕ, μείζονος αιμορραγίας βάσει τα κριτήρια REPLACE-2 και BARC τύπου 3 και 5.

Αποτέλεσμα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε σε 24 (1.5%) ασθενείς στην ομάδα συνέχισης έναντι 34 (2.1%) στην ομάδα μονοθεραπείας με ασπιρίνη, η διαφορά ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR, -0.6; 95% CI, (-1.5 to 0.3, p=0.24). Επίσης, ο κίνδυνος θανάτου από όλες τις αιτίες ήταν μειωμένος με την συνέχιση θεραπείας, όχι όμως αρκετά για να είναι στατιστικά σημαντική η μείωση (HR, -0.5; 95% CI, -1.2 to 0.0, p=0.09), ομοίως και ο κίνδυνος OEM και θρόμβωσης stent. Η σημαντική αιμορραγία παρουσιάστηκε σε παρόμοια επίπεδα μεταξύ των δύο ομάδων (HR, -0.1; 95% CI, -0.6 to 0.7, p=0.84). Τέλος, παρατηρήθηκε μη κατωτερότητα της DAPT για 6 μήνες έναντι 18 μηνών με Nobori DES.

Ανάλυση υποομάδων της μελέτης. Οι μελετητές δημιούργησαν προκαθορισμένες ομάδες ασθενών για να δουν εάν υπάρχει όφελος σε κάποια υποομάδα εκ των ηλικιωμένων άνω των 75, γυναικών ή αντρών, παρουσίαση με ΟΣΣ, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτατικούς και με βάση των αριθμό stent που τοποθετήθηκαν κατά την αγγειοπλαστική. Σημαντικό όφελος στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε μόνο στους 505 ασθενείς που έλαβαν DAPT 18m αντί των 477 για 6m όταν τοποθετήθηκαν 2 ή περισσότερα stent κατά την αγγειοπλαστική, αφού αυτό παρουσιάστηκε στο 1.2% αντί του 3.4% της κάθε ομάδας αντίστοιχα (p=0.02).

Περιορισμοί. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν σύμφωνα με τους μελετητές σχετικά χαμηλού κινδύνου ασθενείς με συνολικό μήκος stent περίπου 20mm και 66% των stent ήταν άνω των 3mm. Δεν συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα ασθενείς που είχαν ισχαιμικό ή αιμορραγικό σύμβαβα κατά την τυπική DAPT.

9 - REAL-LATE & ZEST-LATE trial

Το 2010 οι Park et al. δημοσίευσαν την ανοιχτού-τύπου μελέτη τους για τη συνέχιση της DAPT έως 24 μήνες έναντι διακοπή της στους 12 μήνες και συνέχιση με ασπιρίνη σε ασθενείς που έλαβαν DES.¹⁸ Τα στοιχεία δύο τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών στη Νότια Κορέα (REAL-LATE & ZEST-LATE), οι οποίες αποφασίστηκε από τις επιτροπές τους ότι είχαν σημαντικές ομοιότητες και χαμηλότερη από την προσδοκούμενη συμμετοχή ασθενών, συγχωνεύτηκαν στη μελέτη των Park et al. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 12 μήνες μετά από την αγγειοπλαστική εφόσον δεν είχαν εμφανίσει αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα, 1537 στην ομάδα συνέχισης DAPT (με κλοπιδογρέλη) και 1344 στη συνέχιση με ασπιρίνη και παρακολουθήθηκαν για συνολικά 28 έως 37 μήνες. Συνολικά 1687 υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και 1014 για χρόνια, ενώ πιο συχνά αντιμετωπίστηκε βλάβη στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (n=1833) ακολουθούμενη από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (n=1079). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως η πρώτη εμφάνιση OEM ή καρδιακού θανάτου αφού τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες οι ασθενείς.

Αποτέλεσμα. Παρατηρήθηκε στατιστικά μη σημαντική αύξηση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (HR, 1.65; 95% CI, (0.8-3.36, p=0.17) στην ομάδα συνέχισης. Επίσης, δεν υπήρξε όφελος της συνέχισης της DAPT στον κίνδυνο εμφάνισης OEM (HR, 1.41; 95% CI, 0.54-3.71, p=0.49), ΙΑΕΕ (HR, 2.22; 95% CI, 0.68-7.20, p=0.19), σίγουρης θρόμβωσης stent (HR, 1.23; 95% CI, 0.33-4.58, p=0.76) και η σημαντική αιμορραγία βάσει τα κριτήρια TIMI ήταν αυξημένη στην ομάδα συνέχισης, χωρίς όμως να είναι σημαντική η διαφορά (HR, 2.96; 95% CI, 0.31-28.46, p=0.35). Επομένως, η συνέχισης της DAPT μετά τους 12 μήνες φάνηκε ότι δεν προσδίδει όφελος στη μείωση κινδύνου για OEM ή στο θάνατο από καρδιακά αίτια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με DES.

Ανάλυση υποομάδων. Δεν έγινε ανάλυση υποομάδων.

Περιορισμοί. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς χωρίς αιμορραγικό ή ισχαιμικό σύμβαμα τους πρώτους 12 μήνες. Επίσης, επειδή ο ρυθμός εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν μικρότερος από το αναμενόμενο, η μελέτη δεν έχει αρκετή στατιστική ισχύ για να εντοπίσει κλινικά σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα.

10 - PRODIGY trial

Οι Valgimigli et al. δημοσίευσαν την ανοιχτού-τύπου μελέτη PRODIGY όπου τυχαιοποίησαν 1970 ασθενείς για τη λήψη τεσσάρων τύπων stent και για τη λήψη DAPT με κλοπιδογρέλη για 6 μήνες (n=983) ή τη συνέχιση της έως 24 μήνες (n=987).¹⁹ Η τυχαιοποίηση έγινε στον 1 μήνα μετά την αγγειοπλαστική και συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ισχαιμικό ή αιμορραγικό σύμβαμα εντός των πρώτων 6 μηνών DAPT. Η πλειοψηφία των ασθενών υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (n=1465) και λιγότεροι για σταθερή στηθάγχη (n=507). 492 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3ης γενιάς BMS, 494 σε Everolimus DES, 500 σε Paclitaxel DES, 495 σε Zotarolimus DES και αυτοί οι ασθενείς ανάλογα με το stent τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε DAPT 6 ή 24 μηνών. Οι μελετητές παρακολούθησαν τους ασθενείς για 2 έτη μετά την αγγειοπλαστική. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε το σύνθετο του θανάτου από όλα τα αίτια, OEM, IAE.

Αποτέλεσμα. Στα 2 έτη το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε στο 10.1% των ασθενών της ομάδας συνέχισης DAPT, ενώ στην ομάδα διακοπής σε ποσοστό 10% (HR, 0.98; 95% CI, 0.74-1.29, p=0.91) και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στα μεμονωμένα καταληκτικά σημεία θανάτου από όλα τα αίτια (HR, 1.00; 95% CI, 0.72-1.40, p=0.98), OEM (HR, 1.06; 95% CI, 0.69-1.63, p=0.80) και σίγουρης θρόμβωσης stent (HR, 0.88; 95% CI, 0.32-2.42, p=0.80). Μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκε στατιστικά μη σημαντική αύξηση στη θανατηφόρο αιμορραγία τύπου 5 κατά BARC (HR, 0.56; 95% CI, 0.19-1.66, p=0.29) και στατιστικά σημαντική αύξηση στην αιμορραγία τύπου 2,3 ή 5 κατά BARC (HR, 0.46; 95% CI, 0.31-0.69, p=0.00018) και στην σημαντική αιμορραγία κατά TIMI (HR, 0.38; 95% CI, 0.15-0.97, p=0.041) στην ομάδα συνέχισης DAPT. Συμπερασματικά, η επέκταση της DAPT για 24 μήνες δεν μείωσε το ρίσκο για ισχαιμικά συμβάματα, αλλά αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία.

Αναλύσεις υποομάδας της μελέτης. Οι μελετητές δημιούργησαν προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, παρουσίας με ΟΣΣ ή όχι, 1 ή περισσότερα stent, κάθαρση κρεατινίνης άνω ή κάτω των 60 ml/min στις οποίες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της DAPT 24m αντί της τυπικής. Σε ανάλυση από τους Adamo et al. της υποομάδας των 222 καπνιστών που έλαβαν 24m DAPT δεν φάνηκε όφελος της παράτασης σε καπνιστές ή παραπάνω κίνδυνος αιμορραγίας.²⁹ Σε άλλη ανάλυση υποομάδας από τους Campo et al. φάνηκε υπεροχή της επέκτασης της DAPT στους 110 ασθενείς με επαναστένωση εντός του stent (in stent restenosis) έναντι των 114 που έλαβαν τυπική DAPT στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο με εμφάνιση στο 7.3% αντί στο 16.7% της κάθε ομάδας αντίστοιχα με $p=0.034$, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των αιμορραγιών.³⁰ Στην προκαθορισμένη ανάλυση από τους Costa et al. δεν βρέθηκε όφελος από την παράταση της DAPT σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν με ΟΣΣ ούτε σε αυτούς με σταθερή στεφανιαία νόσο, ωστόσο ο κίνδυνος αιμορραγίας από την παράταση αποδείχτηκε πολύ μεγαλύτερος στους τελευταίους, αλλά ήταν σημαντικά αυξημένος και στις δύο ομάδες.³¹ Οι Costa et al. έδειξαν επίσης ότι η παράταση της DAPT έχει σημαντικό όφελος στην θρόμβωση stent σε αυτούς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική για τουλάχιστον 30% στένωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ή/και του εγγύς τμήματος του πρόσθιου κατιόντα κλάδου αφού η πιθανή ή σίγουρη θρόμβωση stent παρατηρήθηκε στο 28% της ομάδας παράτασης αντί 5.6% των ασθενών της ομάδας ελέγχου με HR 0.45, 95% CI 0.23-0.89 και $p=0.02$, αλλά με αύξηση των αιμορραγιών BARC τύπου 3, 5.³² Οι Franzone et al. παρατήρησαν σημαντικά μικρότερο ρίσκο πρωτογενούς καταληκτικού σημείου σε ασθενείς με PAD οι οποίοι θα λάβουν παράταση της DAPT έναντι τυπικής DAPT (16.1% έναντι 27.3%, HR 0.54, 95% CI 0.31-0.95, $p=0.03$), χωρίς αύξηση της αιμορραγίας BARC 2,3 ή 5.³³ Περιορισμοί. Η μελέτη είχε σχεδίαση ανοιχτού τύπου.

11 - PEGASUS-TIMI 54 (prespecified analysis)

Οι Bergmark et al. δημοσίευσαν το 2021 την προκαθορισμένη ανάλυση της μελέτης PEGASUS-TIMI 54 η οποία αφορούσε την μακροχρόνια θεραπεία με DAPT με τικαγρελόρη σε δόση 90mg ή 60mg δις ημερησίως αντί μονοθεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με ιστορικό OEM προ 1-3 ετών με επιπλέον έναν παράγοντα κινδύνου όπως ηλικία άνω των 65, σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή, πάνω από 1

προηγούμενα OEM, πολυαγγειακή στεφανιαία, χρόνια νεφρική νόσος με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 60 ml/min.^{20,34} Η προκαθορισμένη ανάλυση αφορούσε αποκλειστικά τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για OEM προ 1-3 ετών και τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε τικαγρελόρη 90mg δις ημερησίως, 60mg δις ημερησίως και placebo, ενώ όλοι λάμβαναν ταυτόχρονα χαμηλή δόση ασπιρίνης. Ο μέσος χρόνος από την αγγειοπλαστική μέχρι την ένταξη στη μελέτη ήταν 1.6 έτη. 8294 ασθενείς έλαβαν DES, ενώ 8597 BMS και παρακολουθήθηκαν συνολικά για μέση διάρκεια 33 μηνών. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό ΙΑΕΕ. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου, OEM και ΙΑΕΕ.

Αποτέλεσμα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε στο 7.13% των ασθενών DAPT με 90mg τικαγρελόρης έναντι 7.98% αυτών με μονοθεραπεία με ασπιρίνη (HR, 0.86; 95% CI, 0.75– 0.99, $p=0.042$) και στο 6.8% των ασθενών DAPT με τικαγρελόρη 60mg έναντι του 7.98% μονοθεραπείας ασπιρίνης: (HR, 0.84; 95% CI, 0.73-0.97, $p=0.016$). Επομένως, παρουσιάστηκε σημαντικό ισχαιμικό όφελος στους ασθενείς της μελέτης από την παράταση της DAPT και με τις δύο δόσεις τικαγρελόρης με Number Needed to Treat 118 για τη δόση των 90mg και 85 για τη δόση των 60mg. Επίσης, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο OEM με τις δύο δόσεις τικαγρελόρης [για 90mg (HR, 0.79; 95% CI, 0.66-0.95, $p=0.012$) και για 60mg (HR, 0.84; 95% CI, 0.7-1.0, $p=0.046$)] . Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στην αποτελεσματικότητα της DAPT με τικαγρελόρη και των δύο δόσεων έναντι της ασπιρίνης σε καρδιαγγειακό θάνατο ή ΙΑΕΕ και στη σίγουρη θρόμβωση του stent (για 90mg (HR, 0.6; 95% CI, 0.35-1.01, $p=0.055$) και για 60mg (HR, 0.94; 95% CI, 0.59-1.49, $p=0.793$). Ενώ, για τη δόση 90mg τικαγρελόρης μόνο, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της οποιασδήποτε θρόμβωσης stent (any stent thrombosis) (HR, 0.63; 95% CI, 0.4-0.99, $p=0.045$). Η σημαντική αιμορραγία με βάση τα κριτήρια TIMI αυξήθηκε σημαντικά με την τικαγρελόρη στα 90mg (HR, 2.86; 95% CI, 2.01-4.08) αλλά και με την δόση των 60mg (HR, 2.45; 95% CI, 1.71-3.50, $p<0.001$), ωστόσο σε μικρότερο βαθμό με τη μικρότερη δόση, ομοίως αυξήθηκε και η ελάσσων αιμορραγία με τη δόση 90mg (HR, 5.42; 95% CI, 2.83-10.39, $p<0.001$) και 60mg (HR, 4.11; 95% CI 2.12-7.98, $p<0.001$). Παρά ταύτα, δεν αυξήθηκε σημαντικά η θανατηφόρος αιμορραγία ή η ενδοκράνια αιμορραγία με την προσθήκη της τικαγρελόρης. Τέλος, δεν

παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των τύπων των stent που χρησιμοποιήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα της παράτασης της DAPT με τικαγρελόρη.

Περιορισμοί. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1-3 έτη μετά το OEM που υπέστησαν και δεν είναι γνωστή η πορεία τους μέχρι την τυχαιοποίηση, ούτε τα αγγεία που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική. Δεν αναφέρεται αν οι ασθενείς έχουν ιστορικό ισχαιμικού ή αιμορραγικού συμβάματος κατά την αρχική DAPT.

12 - THEMIS-PCI (prespecified analysis)

Το 2019 δημοσιεύτηκε από τους Bhatt et al. η μελέτη THEMIS-PCI η οποία είναι προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική της μελέτης THEMIS που συμπεριέλαβε ασθενείς από 42 χώρες με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπό αγωγή για τουλάχιστον 6 μήνες και σταθερή στεφανιαία νόσο.^{21,35} Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες η μία λάμβανε τικαγρελόρη μαζί με ασπιρίνη και η άλλη μόνο ασπιρίνη. Η τικαγρελόρη δινόταν σε δόση 90mg δις ημερησίως μέχρι τα μέσα της μελέτης όπου δημοσιεύτηκε η μελέτη PEGASUS-TIMI 54 που έδειξε ότι η δόση 60mg μαζί με ασπιρίνη ήταν καλύτερα ανεκτή με παρόμοια αποτελεσματικότητα.³⁴ Ο χρόνος από την πιο πρόσφατη αγγειοπλαστική του ασθενή ήταν προκαθορισμένος σε 3 ομάδες, λιγότερο από ένα χρόνο, 1-3 έτη και παραπάνω από 3 έτη. Κατά την αγγειοπλαστική τοποθετήθηκαν 3371 DES και 1730 BMS στην ομάδα της τικαγρελόρης και 3437 DES και 1757 BMS στην άλλη ομάδα. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 3.3 έτη και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου, OEM, IAE.

Αποτέλεσμα. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε 404 (7.3%) από τους 5558 ασθενείς της ομάδας της τικαγρελόρης έναντι 480 (8.6%) από τους 5596 της ομάδας της μονοθεραπείας με ασπιρίνη. Το όφελος ήταν στατιστικά σημαντικό με HR, 0.85; 95% CI, 0.74-0.97, $p=0.013$, από την προσθήκη τικαγρελόρης με Number Needed to Treat 84, ομοίως και στον κίνδυνο εμφάνισης OEM (HR, 0.80; 95% CI, 0.65-0.97, $p=0.027$). Ωστόσο, όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (HR, 0.96; 95% CI, 0.78-1.18, $p=0.68$) ή θανάτου από όλα τα αίτια (HR, 0.88; 95% CI, 0.75-1.03, $p=0.11$) παρουσιάστηκε στατιστικά μη σημαντικό όφελος της προσθήκης τικαγρελόρης. Η προσθήκη τικαγρελόρης δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική

αύξηση των θανατηφόρων BARC τύπου 5 αιμορραγιών (HR, 1.13; 95% CI, 0.36-3.50, $p=0.83$), ούτε των ενδοκράνιων αιμορραγιών (HR, 1.21; 95% CI, 0.74-1.97, $p=0.45$), αλλά παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των αιμορραγιών BARC τύπου 3,4 ή 5 (HR, 2.21; 95% CI, 1.74-2.81, $p<0.0001$), TIMI major bleeding (HR, 2.03; 95% CI, 1.48-2.76, $p<0.0001$) και PLATO major bleeding (HR, 2.22; 95% CI, 1.72-2.86, $p<0.0001$). Τέλος, οι μελετητές παρατήρησαν ότι η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο διατηρείται ανεξάρτητα από τον χρόνο διενέργειας της αγγειοπλαστικής εντός 12 μηνών (HR 0.58), ενός έτους μέχρι 3 έτη (HR 0.82) και μετά τα 3 έτη (HR 0.86). Περιορισμοί. Αυτή η μελέτη είναι προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας άλλης μελέτης. Δεν αναφέρεται το αγγείο που υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική και περιλαμβάνει ασθενείς που δεν εμφάνισαν αιμορραγία ή ισχαιμικό σύμπτωμα κατά την αρχική περίοδο DAPT.

13 - TRA 2P-TIMI 50 (prespecified analysis)

Οι Bonaca et al. δημοσίευσαν το 2014 την προκαθορισμένη ανάλυση της υποομάδας ασθενών με ιστορικό εμφράγματος από την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη TRA 2P-TIMI 50 που πραγματοποιήθηκε σε 1032 κέντρα 32 χωρών. Όλοι οι ασθενείς ήταν σταθεροί και λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία από τον θεράπων ιατρό τους σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.^{22,36} Η τυχαιοποίηση στην ομάδα προσθήκης vorapaxar ($n=6.813$) ή placebo ($n=6.846$) γινόταν κατά μέσο όρο 3 μήνες μετά την αγγειοπλαστική και η πιθανή συνέχιση της θειενοπυριδίνης αποφασίστηκε πριν την τυχαιοποίηση. Η παρακολούθηση έγινε περίπου για 2 έτη με μέγιστη παρακολούθηση τους 49 μήνες. Η πλειοψηφία των ασθενών (83%) στην αρχή ήταν υπό DAPT με κλοπιδογρέλη.

Αποτέλεσμα. Η προσθήκη vorapaxar μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για σίγουρη θρόμβωση stent κατά 30% (HR, 0.70; 95% CI, 0.50-0.98, $p=0.039$) με ακόμη μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Επιπρόσθετα, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος (καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, ΙΑΕΕ) έναντι του placebo (HR, 0.79; 95% CI, 0.70-0.89, $p<0.001$) και μεμονωμένα της εμφάνισης OEM (HR, 0.81; 95% CI, 0.70-0.93, $p=0.002$). Ωστόσο, η προσθήκη vorapaxar στην αγωγή αύξησε σημαντικά τις μέτριες βαρύτητας κατά GUSTO αιμορραγίες (HR, 1.76; 95% CI, 1.33-2.34, $p<0.001$), αλλά όχι τις σοβαρές

κατά GUSTO (HR, 1.15; 95% CI, 0.79-1.66, $p=0.46$), τις ενδοκράνιες (HR, 1.25; 95% CI, 0.71-2.19, $p=0.44$) και τις θανατηφόρες αιμορραγίες (HR, 1.69; 95% CI, 0.62-4.66, $p=0.31$). Η μείωση κινδύνου σίγουρης θρόμβωσης stent παρέμεινε ανεξάρτητα από την χρήση ή όχι της κλοπιδογρέλης στο αντιαιμοπεταλιακό σχήμα. Για το όφελος της προσθήκης vorapaxar στην αγωγή το NNT είναι 56, ενώ για την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας, ενδοκράνιας ή θανατηφόρας το NNH είναι 939, 1.334 και 1.691 αντίστοιχα.

Ανάλυση υποομάδων της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων ασθενών με ή χωρίς ΣΔ, ιστορικό ΙΑΕΕ, OEM εντός 3 μηνών, καπνιστές ή μη. Στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ παρατηρήθηκε μείωση των σίγουρων θρομβώσεων stent με την χρήση vorapaxar στο 0.6% των ασθενών αντί 1.57% χωρίς την χρήση vorapaxar με HR 0.38, 95% CI 0.17-0.85 και $p=0.019$ ωστόσο δεν φάνηκε σημαντική αλληλεπίδραση σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών χωρίς ΣΔ με p for interaction 0.092.

Περιορισμοί. Δεν χρησιμοποιήθηκαν ισχυρές θειενοπυριδίνες και δεν είναι διαθέσιμοι οι τύποι DES. Επίσης, βάση FDA υπάρχει αντένδειξη στην χρήση του vorapaxar σε ασθενείς με εγκεφαλικό, επομένως χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα ασθενών χωρίς ΙΑΕΕ. Δεν αναφέρεται αν οι ασθενείς είχαν ιστορικό ισχαιμικού ή αιμορραγικού συμβάματος με την αρχική DAPT και δεν υπάρχουν λεπτομέρειες για το πότε οι ασθενείς κατά τη διάρκεια των 2.5 ετών παρακολούθησης άλλαξαν από DAPT σε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ή χωρίς προσθήκη vorapaxar.

14 - GLOBAL LEADERS (post hoc analysis)

Οι Ono et al. δημοσίευσαν το 2022 την post-hoc ανάλυση της μελέτης GLOBAL LEADERS η οποία ωστόσο δεν ήταν προκαθορισμένη.^{23,37} Στην πρωτότυπη μελέτη GLOBAL LEADERS συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι έλαβαν για 1 μήνα DAPT με ασπιρίνη και τικαγρελόρη και στη συνέχεια για 23 μήνες τικαγρελόρη ως μονοθεραπεία και στην ομάδα ελέγχου (control) οι ασθενείς έλαβαν για ΟΣΣ 12 μήνες DAPT με τικαγρελόρη, ενώ για ΧΣΣ 12 μήνες DAPT με κλοπιδογρέλη, ακολουθούμενη και στις δύο ομάδες από 12 μήνες ασπιρίνη. Στην ανάλυση των Ono et al. συγκρίθηκαν 5.308 ασθενείς μετά τους 12 μήνες που λαμβάνουν τικαγρελόρη έναντι των 5.813 που λαμβάνουν ασπιρίνη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο

ορίστηκε ως το σύνθετο θανάτου από όλα τα αίτια, OEM, IAEΕ κατά τη χρονική διάρκεια 13-24 μηνών.

Αποτέλεσμα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκε με σημαντική μείωση στην ομάδα τικαγρελόρης 1.9% έναντι 2.6% στην ομάδα ασπιρίνης (HR, 0.73; 95% CI, 0.57-0.94, $p=0.014$) κυρίως λόγω της μείωσης του κινδύνου για OEM 0.7% έναντι 1.2% (HR, 0.57; 95% CI, 0.38-0.85, $p=0.006$). Η μακροχρόνια θεραπεία με τικαγρελόρη αύξησε τις αιμορραγίες BARC τύπου 3 ή 5 (0.5% έναντι 0.3%), ωστόσο χωρίς στατιστικά σημαντική σημασία (HR, 1.8; 95% CI, 0.99-3.30, $p=0.055$), ενώ οι αιμορραγίες BARC τύπου 2 αυξήθηκαν με στατιστική σημασία (HR, 1.44; 95% CI, 1.00-2.06, $p=0.05$).

Ανάλυση υποομάδων της μελέτης. Οι μελετητές προσπάθησαν να βρουν κάποια υποομάδα ασθενών που θα οφελούνταν περισσότερο η μακροχρόνια θεραπεία με τικαγρελόρη, επομένως δημιούργησαν προκαθορισμένες ομάδες ανάλογα με το φύλο, ηλικία άνω ή κάτω των 75, την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, χρόνιας νεφρικής νόσου και παρουσίαση με οξύ ή χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο, ωστόσο δεν ανευρέθει κάποια ομάδα με περισσότερο όφελος και σημαντική αλληλεπίδραση με την άλλη υποομάδα. Βρέθηκε μόνο ότι η μακροχρόνια αγωγή με ασπιρίνη είναι ευνοϊκότερη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο λόγω αυξημένης πιθανότητας αιμορραγίας εν γένει σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Περιορισμοί. Η μελέτη αποτελεί μη προκαθορισμένη ανάλυση πρωτότυπης κλινικής μελέτης. Επίσης, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που παρουσίασαν ισχαιμικό ή αιμορραγικό σύμβαμα τους πρώτους 12 μήνες

Στον πίνακα 6 παρουσιάζεται ο ορισμός του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και τα μεμονωμένα καταληκτικά σημεία των δύο ομάδων για τον θάνατο από όλα τα αίτια και τον καρδιαγγειακό θάνατο μαζί με ένα συνοπτικό συμπέρασμα της μελέτης.

Πίνακας 6. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο, θάνατος από όλα τα αίτια, καρδιαγγειακός θάνατος και συμπέρασμα μελέτης

Μελέτη	Ορισμός πρωτογενούς καταληκτικού σημείου	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο [Hazard ratio (95% CI)]	Θάνατος από όλα τα αίτια [Hazard	CV θάνατος [Hazard ratio (95% CI)]	Συμπέρασμα
--------	--	---	----------------------------------	------------------------------------	------------

			ratio (95% CI)]		
Collet et al. (ARCTIC-Interruption) ¹⁰	θάνατος από όλα τα αίτια, OEM, ΙΑΕΕ, επείγουσα αγγειοπλαστική, θρόμβωση stent,	24 (4%) / 27 (4%) [1.17 (0.68–2.03) p=0.58]	7 (1%) / 9 (1%). [1.32 (0.49-3.55) p=0.58]	ΔΑ	Δεν έδειξε υπεροχή της παράτασης DAPT μετά τους 12m έως 18m σε σχέση με μονοθεραπεία με ασπιρίνη
Didier et al. (ITALIC) ¹¹	θάνατος από όλα τα αίτια, OEM, ΙΑΕΕ, επείγουσα αγγειοπλαστική, θρόμβωση stent, TVR, major bleeding TIMI criteria	34 (3.7%) / 32 (3.5%) [0.939 (0.580-1.522) p=0.799]	20 (2.2%) / 11 (1.2%). [0.549 (0.263-1.146), p=0.11]	5 (0.5%) / 5 (0.5%). [1.002 (0.29-3.46) p=0.998]	Έδειξε μη κατωτερότητα 6m DAPT έναντι 24m DAPT
Helft et al. (OPTIDUAL) ¹²	θάνατος από όλα τα αίτια, OEM, ΙΑΕΕ, μείζων αιμορραγία	40 (5.8%) / 52 (7.5%) [0.75 (0.5-1.28) p=0.17]	16 (2.3%) / 24 (3.5%) [0.65 (0.34–1.22) p=0.18]	10 (1.4%) / 14 (2%) [0.69 (0.31–1.56) p=0.37]	Δεν έδειξε υπεροχή της παράτασης DAPT 18-48m συνολικά σε σχέση με μονοθεραπεία με ασπιρίνη
Kang et al. (HOST-EXAM Extended) ¹³	θάνατος από όλα τα αίτια, μη θανατηφόρο OEM, ΙΑΕΕ, επανεισαγωγή για ΟΣΣ, μείζων αιμορραγία	311 (12.8%) / 387 (16.9%) [0.74 (0.63–0.86) p<0.001]	150 (6.2%) / 136 (6%) [1.04 (0.82–1.31) p=0.742]	69 (2.8%) / 71 (3.1%) [0.92 (0.66–1.28) p=0.602]	υπεροχή πρωτογενούς καταληκτικού σημείου με κλοπιδογρέλη έναντι μακροχρόνιας μονοθεραπείας με ασπιρίνη για τη διάρκεια παρακολούθησης 5.8 ετών.

Kereiakis et al. (DAPT BMS) ¹⁴	θάνατος από όλα τα αίτια, OEM, IAEE (MACCE) και definite/probable stent thrombosis	MACCE (θάνατος, OEM, IAEE) 33 (4.04%)/ 38 (4.69%) [0.92 (0.57 to 1.47) p=0.72]	8 (0.99%)/ 10 (1.24%) [0.90 (0.35 to 2.33) p=0.83]	ΔΑ	Δεν έδειξε υπεροχή της παράτασης DAPT για 30m με κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη στα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία. Παρατηρήθηκε αύξηση BARC 5 αιμορραγιών μη στατιστικά σημαντική, σημαντική αύξηση BARC 2,3 ή 5
Mauri et al. (DAPT DES) ¹⁵	θάνατος από όλα τα αίτια, OEM, IAEE (MACCE) και definite/probable stent thrombosis	MACCE (θάνατος, OEM, IAEE) 211 (4.3%)/ 285 (5.9%) [0.71 (0.59–0.85) p<0.001]	98 (2%)/ 74 (1.5%) [1.36 (1.00–1.85) p=0.05]	45 (0.9%)/ 47 (1%) [1.00 (0.66–1.52) p=0.98]	Υπεροχή συνέχισης DAPT μετά τους 12m έως 30m στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, σημαντική αύξηση θνητότητας από όλα τα αίτια με παράταση DAPT. Παρατηρήθηκε αύξηση BARC 5 αιμορραγιών μη στατιστικά σημαντική, σημαντική αύξηση BARC 2,3 ή 5
Lee et al. (DES LATE) ¹⁶	θάνατος από καρδιακά αίτια, OEM, IAEE.	61 (2.6%)/ 57 (2.4%) [0.94 (0.66-1.35) p=0.75]	46 (2%)/ 32 (1.4%) [0.71 (0.45-1.10) p=0.12]	28 (1.2%)/ 19 (0.8%) [0.68 (0.38-1.23) p=0.2]	Δεν έδειξε όφελος από την παράταση της DAPT για 24m έναντι της ασπιρίνης στο πρωτογενές

					καταληκτικό σημείο. Λιγότερες TIMI μείζονες αιμορραγίες με μονοθεραπεία ASA αλλά μη στατιστικά σημαντική διαφορά.
Nakamura et al. (NIPPON) ¹⁷	net adverse clinical and cerebrovascular events (NACCE) δηλαδή, θάνατος από όλα τα αίτια, OEM, ΙΑΕΕ, μείζων αιμορραγία	24 (1.5)/ 34 (2.1%) [-0.6 (-1.5 to 0.3) p=0.24]	7 (0.4%)/ 16 (1%) [-0.5 (-1.2 to 0) p=0.09]	4 (0.2%)/ 8 (0.5%) [-0.2 (-0.7 to 0.2) p=0.39]	Έδειξε μη κατωτερότητα 6m DAPT έναντι 18m DAPT. Δεν υπήρξε διαφορά στις αιμορραγίες μεταξύ των δύο ομάδων
Park et al. (REAL-LATE and ZEST-LATE) ¹⁸	OEM, θάνατος από καρδιακά αίτια	στα 2 έτη : 20 (1.8%) / 12 (1.2%) [1.65 (0.8 to 3.36) p=0.15]	20 (1.6%)/ 13 (1.4%) [1.52 (0.75 to 3.5) p=0.24]	NS	Δεν έδειξε όφελος από την παράταση DAPT έως τους 24m για μείωση OEM ή θάνατο από όλα τα αίτια. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά σε TIMI μείζονες αιμορραγίες
Valgimigli et al. (PRODIGY) ¹⁹	θάνατος από όλα τα αίτια, μη θανατηφόρο OEM, ΙΑΕΕ	100 (10.1%)/ 98 (10%) [0.98 (0.74-1.29) p=0.91]	65 (6.6%)/ 65 (6.6%) [1.00 (0.72–1.40) p=0.98]	36 (3.7%)/ 37 (3.8%) [1.03 (0.66–1.61) p=0.89]	Δεν έδειξε όφελος από τη συνέχιση DAPT για 24m αντί για 6m στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Αυξήθηκαν σημαντικά οι μείζονες αιμορραγίες TIMI με τη συνέχιση DAPT,

					αλλά όχι σημαντική αύξηση σε θανατηφόρες BARC 5
Bergmark et al. (PEGASUS-TIMI 54) (prespecified) ²⁰	καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, IAE	τικαγρελόρη 90mg vs placebo : (7.13%)/(7.98%) [0.86 (0.75–0.99) p=0.042]. τικαγρελόρη 60mg vs placebo : (6.8%)/(7.98%) [0.84 (0.73-0.97) p=0.016]	NS	τικαγρελόρη 90mg vs placebo : (2.19%)/(2.28%) [0.94 (0.72-1.23) p=0.656]. τικαγρελόρη 60mg vs placebo : (1.9%)/(2.28%) [0.82 (0.62-1.08) p=0.154].	Και οι 2 δόσεις τικαγρελόρης μείωσαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο με NNT 118 (90mg), NNT 85 (60mg). Αύξησαν τις σημαντικές αιμορραγίες (περισσότερο η δόση 90mg), ωστόσο όχι τις ενδοκράνιες ή θανατηφόρες)
Bhatt et al. (THEMIS-PCI) ²¹	καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, IAE	Stented pts 367 (7.2%)/ 457 (8.8%) [0.81 (0.71-0.93) p=0.003]	Stented pts 253 (5%)/ 304 (5.9%) [0.84 (0.71-1.00) p=0.046]	Stented pts 153 (3%)/ 172 (3.3%) [0.9 (0.73-1.13) p=0.37]	Σημαντικό όφελος με την προσθήκη τικαγρελόρης στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Δεν υπήρξε αύξηση θανατηφόρων ή ενδοκράνιων αιμορραγιών με την τικαγρελόρη
Bonaca et al. (TRA 2P-TIMI 50) ²²	καρδιαγγειακός θάνατος, OEM, IAE	χωρίς τους ασθενείς με ιστορικό IAE 479 (8.1%)/ 604 (9.9%) [0.79	ΔΑ	χωρίς τους ασθενείς με ιστορικό IAE 105 (1.8%)/ 117 (2.1%)	Η προσθήκη vorapaxar μείωσε σημαντικά τη θρόμβωση stent. Αυτή η μείωση

		(0.70–0.89) p<0.001]		[0.91 (0.70–1.18) p=0.47]	διατηρήθηκε και σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη και σε DAPT. Αύξησε σημαντικά τις μέτριες αιμορραγίες αλλά όχι τις θανατηφόρες ή ενδοκράνιες
Ono et al. (GLOBA L LEADE RS post hoc) ²³	θάνατος από όλα τα αίτια, OEM, IAEE (μετά τους πρώτους 12 μήνες)	101 (1.9%)/ 151 (2.6%) [0.73 (0.57 to 0.94) p=0.014]	51 (1%)/ 66 (1.1%) [0.85 (0.59-1.22) p=0.368]	ΔΑ	Η μονοθεραπεία τικαγρελόρης το διάστημα 12 έως 24m έναντι της ασπιρίνης μείωσε σημαντικά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, τον κίνδυνο OEM, αλλά αύξησε όχι σημαντικά τις αιμορραγίες BARC 3 ή 5

Παρουσιάζονται τα στοιχεία στη στήλη αρχικής-μακροχρόνιας θεραπείας με μορφή ομάδα επέμβασης/ ομάδα ελέγχου. OEM Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, IAEE Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, DAPT Dual Antiplatelet Therapy, pts patients, MACCE Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, m months.

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης για την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και της πιθανής/σίγουρης θρόμβωσης stent.

Πίνακας 7. Πιθανότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και θρόμβωσης stent.

Μελέτη	OEM [Hazard ratio (95% CI)]	p OEM	θρόμβωση stent (σίγουρη ή πιθανή). [Hazard ratio (95% CI)]	p stent
--------	--------------------------------	-------	---	---------

Collet et al. (ARCTIC-Interrupt ion) ¹⁰	9 (1%) / 9 (1%). [1.04 (0.41-2.62)]	p=0.94	0 / 3(1%)	-
Didier et al. (ITALIC) ¹¹	9 (1%) / 12 (1.3%). [1.335 (0.562-3.167)]	p=0.513	3 (0.3%) / 6 (0.6%). [1.995 (0.499-7.976)]	p=0.329
Helft et al. (OPTIDUAL) ¹²	11 (1.6%) / 16 (2.3%) [0.67 (0.31–1.44)]	p=0.31	3 (0.4%) / 1 (0.1%) [2.97 (0.31–28.53)]	p=0.35
Kang et al. (HOST-EXAM Extended) ¹³	μη θανατηφόρο, 40 (1.6%)/ 53 (2.3%) [0.71 (0.47–1.07)]	p=0.102	12 (0.5%)/ 17 (0.7%) [0.67 (0.32–1.39)]	p=0.28
Kereiakes et al. (DAPT BMS) ¹⁴	22 (2.7%)/ 25 (3.1%) [0.91 (0.51 to 1.62)]	p=0.74	σίγουρη 4 (0.5%)/ 9(1.11%) [0.49 (0.15 to 1.64)]	p=0.24
Mauri et al. (DAPT DES) ¹⁵	99 (2.1%)/ 198 (4.1%) [0.47 (0.37–0.61)]	p<0.001	19 (0.4%)/ 65 (1.4%) [0.29 (0.17–0.48)]	p<0.001
Lee et al. (DES LATE) ¹⁶	19 (0.8%)/ 27 (1.2%) [1.43 (0.80-2.58)]	p=0.23	σίγουρη 7 (0.3%)/ 11 (0.5%) [1.59 (0.61-4.09)]	p=0.34
Nakamura et al. (NIPPON) ¹⁷	μη θανατηφόρο 1 (0.1%)/ 4 (0.2%) [-0.2 (-0.6 to 0.1)]	p=0.37	1 (0.1%)/ 2 (0.1%) [-0.1 (-0.4 to 0.2)]	p=1.00
Park et al. (REAL-LATE and ZEST-LATE) ¹⁸	10 (0.8%)/ 7 (0.7%) [1.41 (0.54 to 3.71)]	p=0.49	σίγουρη : 5 (0.4%)/ 4(0.4%) [1.23 (0.33 to 4.58)]	p=0.76
Valgimigli et al. (PRODIGY) ¹⁹	39 (4.0%)/ 41 (4.2%) [1.06 (0.69–1.63)]	p=0.80	σίγουρη 8 (0.8%)/ 7 (0.7%) [0.88 (0.32–2.42)]	p=0.80
Bergmark et al. (PEGASUS-TIMI 54) (prespecified) ²⁰	τικαγρελόρη 90mg vs placebo : (4.33%)/(5.18%) [0.79 (0.66-0.95)] τικαγρελόρη 60mg vs placebo :	90mg vs placebo : p=0.012 60mg vs placebo : p=0.046	σίγουρη τικαγρελόρη 90mg vs placebo : (0.5%)/(0.71%) [0.6 (0.35-1.01) p=0.055] τικαγρελόρη 60mg vs placebo : (0.64%)/(0.71%) [0.94 (0.59-1.49)	σίγουρη : 90mg : p=0.055 60mg : p=0.793 σίγουρη ή

	(4.47%)/(5.18%) [0.84 (0.7-1.0)]		p=0.793 σίγουρη/πιθανή τικαγρελόρη 90mg vs placebo : (0.57%)/(0.74%) [0.65 (0.4-1.07) p=0.09] τικαγρελόρη 60mg vs placebo : (0.69%)/(0.74%) [0.92 (0.59-1.44) p=0.712]	πιθανή : 90mg : p=0.09 60mg : p=0.712
Bhatt et al. (THEMIS-PCI) ²¹	Stented pts 155 (3%)/ 208 (4%) [0.76 (0.61-0.93)]	p=0.008	NS	-
Bonaca et al. (TRA 2P-TIMI 50) ²²	χωρίς τους ασθενείς με ιστορικό ΙΑΕΕ 370 (6.3%)/ 459 (7.6%) [0.81 (0.70–0.93)]	p=0.002	σίγουρη 59 (1.1%)/ 84 (1.4%) [0.70 (0.50–0.98)]	p=0.039
Ono et al. (GLOBAL LEADERS post hoc) ²³	37 (0.7%)/ 71 (1.2%) [0.57 (0.38-0.85)]	p=0.006	10 (0.2%) 16 (0.3%) [0.68 (0.31-1.51)]	p=0.347

Παρουσιάζονται τα στοιχεία στη στήλη αρχικής-μακροχρόνιας θεραπείας με μορφή ομάδα επέμβασης/ομάδα ελέγχου. OEM Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Στον πίνακα 8 παρουσιάζεται ο ορισμός της αιμορραγίας σε κάθε μελέτη και οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην πιθανότητα αιμορραγίας.

Πίνακας 8. Αιμορραγία

Μελέτη	TIMI μείζονες αιμορραγίες [Hazard ratio (95% CI)]	GUSTO σημαντικές αιμορραγίες [Hazard ratio (95%	BARC τύπου 2,3 or 5 events[Hazard ratio (95% CI)]	Άλλα κριτήρια αιμορραγίας	p αιμορραγίας
--------	---	---	--	------------------------------	---------------

		CI)]			
Collet et al. (ARCTIC-Interruption) ¹⁰	-	-	-	STEEPLE major 7 (1%)/ 1 ($<0.5\%$) [HR 0.15, 95% CI (0.02-1.20), p=0.07]	STEEPLE major p=0.07
Didier et al. (ITALIC) ¹¹	4 (0.4%) / 0	-	-		-
Helft et al. (OPTIDUAL) ¹²	4 (0.6%) / 4 (0.6%) [p=1.00]	3 (0.4%) / 4(0.6%) [p=0.72]	18 (2.6%) / 20 (2.9%) [p=0.72]	ISTH: 14 (2%)/ 14 (2%) [HR 0.98, 95% CI (0.47–2.05), p=0.95]	χωρίς σημαντική διαφορά ανεξάρτητα των κριτηρίων που χρησιμοποιήθη- καν
Kang et al. (HOST-EXAM Extended) ¹³	-	-	62 (2.6%)/ 90 (3.9%) [0.65 (0.47–0.90) p=0.008]	-	BARC 3 or 5 p=0.008 σημαντικά λιγότερες με- κλοπιδογρέλη
Kereiakes et al. (DAPT BMS) ¹⁴	-	6 (0.76%)/ 3 (0.39%) [0.37 (–0.37 to 1.12) p=0.33]	36 (4.56%)/ 14 (1.8%) [2.75 (1.02 to 4.48) p=0.002]. Type 5 fatal 0/1 (p=0.31)	-	BARC 2,3 or 5 : p=0.002. BARC 5 : p=0.31
Mauri et al. (DAPT DES) ¹⁵	-	38 (0.8%)/ 26 (0.6%) [0.2 (–0.1 to 0.6) p=0.15]	263 (5.6%)/ 137 (2.9%) [2.6 (1.8 to 3.5) p<0.001]. Type 5 fatal 7	-	GUSTO major : p=0.15 BARC 2,3 or 5 : p<0.001

			(0.1%)/ 4 (0.1%) [0.1 (-0.1 to 0.2) p=0.38]		BARC 5 : p=0.38
Lee et al. (DES LATE) ¹⁶	34 (1.4%)/ 24 (1.1%) [0.71 (0.42-1.2) p=0.2]. Fatal 1 (0.04%)/ 4(0.2%) [p=0.21]	-	-	-	TIMI major p=0.2 Fatal p=0.21
Nakamura et al. (NIPPON) ¹⁷	-	-	BARC type 5 : 2 (0.1%)/ 0. BARC type 3 : 10/11. BARC type 3 5 : 12 (0.7%)/ 11 (0.7%) [0.1 (-0.6 to 0.7) p=0.83]	-	BARC 5 : - BARC 3, 5 p=0.83
Park et al. (REAL-LAT E and ZEST-LATE) ¹⁸	3 (0.2%)/ 1 (0.1%) [2.96 (0.31-28.46) p=0.35]	-	-	-	TIMI major p=0.35
Valgimigli et al. (PRODIGY) ¹⁹	16 (1.6%)/ 6 (0.6%) [0.38 (0.15–0.97) p=0.041]	-	Type 3: 25 (2.5%)/ 14 (1.4%) [0.56 (0.29–1.07) p=0.075]. Type 5: 9 (0.9%)/ 5 (0.5%) [0.56 (0.19–1.66) p=0.29]	-	TIMI major : p=0.041 BARC 3 : p=0.075 BARC 5 : p=0.29

Bergmark et al. (PEGASUS -TIMI 54) (prespecified) ²⁰	τικαγρελόρη 90mg vs placebo : (2.7%)/(1.05%) [2.86 (2.01-4.08) p<0.001] τικαγρελόρη 60mg vs placebo : (2.46%)/(1.05%) [2.45 (1.71-3.5) p<0.001]	-	-	-	TIMI major 90mg p<0.001 60mg p<0.001 Χωρίς σημαντική διαφορά σε ενδοκράνια ή θανατηφόρο αιμορραγία
Bhatt et al. (THEMIS-PCI) ²¹	stented pts : 122/84 [1.51 (1.14-1.99) p<0.05]	-	-	-	TIMI major p<0.05
Bonaca et al. (TRA 2P-TIMI 50) ²²	-	60 (1.1%)/ 53 (0.9%) [1.15 (0.79–1.66) p=0.46] moderate : 130 (2.4%)/ 75 (1.3%) [1.76 (1.33–2.34) p<0.001]		-	GUSTO moderate : p<0.0001 GUSTO severe : p=0.46
Ono et al. (GLOBAL LEADERS post hoc) ²³	-	-	type 3 or 5 : 28 (0.5%)/ 17 (0.3%) [1.80 (0.99-3.30) p=0.055] type 2,3 or 5 : 94 (1.8%)/ 68 (1.2%) [1.52 (1.11-2.08) p=0.009]	-	BARC 3, 5 : p=0.055 BARC 2, 3 or 5 : p=0.009

Παρουσιάζονται τα στοιχεία στη στήλη αρχικής-μακροχρόνιας θεραπείας με μορφή ομάδα επέμβασης/ομάδα ελέγχου. OEM Οξύ έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ΙΑΕΕ Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο,

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Ο στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι να διερευνήσει πότε δεν αρκεί η ασπιρίνη και τις πιθανές εναλλακτικές ισχυρότερες μακροχρόνιες θεραπείες που θα προσφέρουν όφελος σε ασθενείς αυξημένου θρομβωτικού φορτίου με χρόνια στεφανιαία νόσο και ιστορικό αγγειοπλαστικής.

Παρατεταμένη DAPT με τικαγρελόρη

Οι δύο μελέτες, που παρακολούθησαν ασθενείς αυξημένου ισχαιμικού κινδύνου με μακροχρόνια, τριετή, DAPT με τικαγρελόρη έναντι μονοθεραπείας με ασπιρίνη, έδειξαν σημαντικό όφελος στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο και στην πιθανότητα εμφάνισης OEM, χωρίς να αυξήσουν σημαντικά τις ενδοκράνιες ή θανατηφόρες αιμορραγίες αλλά αυξάνοντας σημαντικά τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI. Σημειώνεται ότι από τις δύο αυτές μελέτες, η THEMIS-PCI των Bhat et al. αφορά αποκλειστικά ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη, ενώ η PEGASUS-TIMI 54 των Bergmark et al. συμπεριέλαβε ασθενείς με ιστορικό OEM και ακόμη έναν παράγοντα κινδύνου όπως ιστορικό τουλάχιστον δύο OEM, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 60 mg/ml.^{21,20}

Παρατεταμένη μονοθεραπεία με P2Y αναστολέα

Η ανάλυση της GLOBAL LEADERS από τους Ono et al. έδειξε όφελος της παρατεταμένης μονοθεραπείας με τικαγρελόρη, για 12 μήνες μετά την αρχική DAPT, αντί ασπιρίνης στο σύνολο των ασθενών που συμπεριέλαβαν στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο και στην πιθανότητα εμφάνισης OEM, χωρίς να φανεί σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των υποομάδων που ανέλυσαν, ωστόσο αυξάνοντας σημαντικά τις αιμορραγίες BARC τύπου 2,3 ή 5 αλλά όχι τις σημαντικότερες 3 ή 5.²³ Παρομοίως, η μελέτη HOST-EXAM extended η οποία έδειξε όφελος της μονοθεραπείας με κλοπιδογρέλη για 5.8 έτη στο σύνολο των ασθενών που

συμπεριέλαβε στο αθροιστικό πρωτογενές καταληκτικό σημείο θανάτου, OEM, ΙΑΕΕ επανεισαγωγής για ΟΣΣ και μείζονος αιμορραγίας, αυτό διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες όπως ηλικιωμένους, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, με παρουσίαση με OEM, με σύνθετη αγγειοπλαστική, χωρίς να φανεί και εδώ σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των υποομάδων, και ταυτόχρονα η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη μείωσε τις σημαντικές αιμορραγίες BARC τύπου 3 ή 5. Σημειώνεται ότι οι μελετητές συνεχίζουν την παρακολούθηση των ίδιων ασθενών για 10 έτη συνολικά και αναμένονται τα αποτελέσματα.¹³

Χρονικό διάστημα χορήγησης θεραπείας

Στο σύνολο των ασθενών των μελετών, η χορήγηση παρατεταμένης DAPT με κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη από 18 έως 48 μήνες συνολικά φάνηκε να έχει θετικά αποτελέσματα μείωσης των ισχαιμικών συμβαμάτων μόνο σε μία μελέτη από τις 9 στην οποία χορηγήθηκε για 30 μήνες και παρατηρήθηκε αύξηση των ελασσόνων αιμορραγιών. Η χορήγηση παρατεταμένης DAPT για έως και 3 έτη με τικαγρελόρη φάνηκε να παρέχει σημαντικότερη προστασία, ωστόσο με αύξηση των σημαντικών αλλά μη θανατηφόρων αιμορραγιών. Η μακροχρόνια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη για έως και 5.8 έτη φαίνεται να παρέχει σημαντικότερη προστασία από την ασπιρίνη και ταυτόχρονα μειωμένη πιθανότητα αιμορραγίας, ενώ η ισχυρότερη τικαγρελόρη για 12 μήνες μετά την αρχική DAPT παρατηρείται ότι προσφέρει ισχαιμικό όφελος, όμως με αύξηση των μη σημαντικών αιμορραγιών. Επιπρόσθετα, σε σταθερούς ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος η προσθήκη νογαραχατ περίπου 3 μήνες μετά την αγγειοπλαστική και η συνέχιση του για περίπου δύο έτη φάνηκε να μειώνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης stent και εμφάνισης OEM, με αύξηση μόνο των μέτριων αιμορραγιών, αλλά όχι των σοβαρών με το όφελος να είναι ακόμη μεγαλύτερο σε ασθενείς με ΣΔ.

Όφελος σε υποομάδες αλλά όχι στο σύνολο των ασθενών

Αξιοσημείωτο είναι ότι στη μελέτη NIPPON παρότι δεν αναδείχθηκε όφελος από την παρατεταμένη DAPT με κλοπιδογρέλη για συνολικά 18 μήνες αντί της μονοθεραπείας με ασπιρίνη στο σύνολο των ασθενών, αλλά ούτε και αύξηση αιμορραγιών BARC 3 ή 5, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στο πρωτογενές

καταληκτικό σημείο μόνο στην υποομάδα στην οποία τοποθετήθηκαν δύο ή περισσότερα stent (1.2% με παράταση DAPT έναντι 3.4%, $p=0.02$), το οποίο ορίστηκε ως ο συνδυασμός θανάτου από όλα τα αίτια, εμφάνισης OEM, IAEΕ και μείζονος αιμορραγίας.¹⁷ Καθώς και στην PRODIGY που δεν φάνηκε συνολικά πλεονέκτημα με την παρατεταμένη, 24 μηνών, DAPT με κλοπιδογρέλη αλλά αύξηση των σημαντικών κατά TIMI αιμορραγιών, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στα καταληκτικά σημεία του θανάτου και εμφάνισης OEM σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική λόγω επαναστένωσης εντός του stent, χωρίς να αυξάνονται οι αιμορραγίες στους ασθενείς αυτούς.³⁰ Επίσης, στους ασθενείς της PRODIGY που είχαν 30% ή μεγαλύτερη στένωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ή/και του εγγύς τμήματος του πρόσθιου κατιόντα κλάδου υπήρξε σημαντική μείωση στην πιθανότητα σίγουρης ή πιθανής θρόμβωσης του stent, όμως με σημαντική αύξηση των αιμορραγιών τύπου 3 ή 5 κατά BARC.³² Και, τέλος, στους 246 ασθενείς με PAD της PRODIGY, έναντι των 1.724 χωρίς PAD, υπήρξε σημαντικό όφελος στον θάνατο από όλα τα αίτια, στην πιθανότητα εμφάνισης OEM, αλλά και στην σίγουρη ή πιθανή θρόμβωση stent, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των αιμορραγιών.³³ Στη μελέτη DAPT που παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος της παράτασης της DAPT για συνολικά 30 μήνες στο αθροιστικό πρωτογενές καταληκτικό σημείο του θανάτου από όλα τα αίτια, της πιθανότητας εμφάνισης OEM και θρόμβωσης stent, με κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη, χωρίς αύξηση των σοβαρών αιμορραγιών κατά GUSTO, στις υποομάδες που δημιουργήθηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, το BMI, το σακχαρώδη διαβήτη και το κάπνισμα, δεν φάνηκε σημαντική αλληλεπίδραση στο όφελος από την παρατεταμένη θεραπεία σε αυτές.¹⁵ Οι υπόλοιπες μελέτες οι οποίες δεν έδειξαν όφελος στα ισχαιμικά σημεία της παρατεταμένης DAPT, για συνολικά 18 έως 48 μήνες, έναντι της μακροχρόνιας μονοθεραπείας με ασπιρίνη αλλά ούτε και σημαντική αύξηση των σοβαρών αιμορραγιών, δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια υπομάδα, εκ των ηλικιωμένων ή μη, ανδρών ή γυναικών, με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, με ή χωρίς παρουσίαση με ΟΣΣ ή σε καπνιστές, που ίσως επωφελοούνταν. Επομένως, ασθενείς με υψηλότερο θρομβωτικό φορτίο, όπως αυτοί με περιφερική αρτηριακή νόσο, με αθηρωματικές βλάβες σε μεγαλύτερους στεφανιαίους κλάδους, με τοποθέτηση δύο ή περισσότερων stent και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό OEM πιθανώς να ωφεληθούν περισσότερο από ισχυρότερες θεραπείες αντί της ασπιρίνης για μακροχρόνια θεραπεία.

Μελέτες παρατήρησης

Έχουν δημοσιευτεί διάφορες μελέτες παρατήρησης οι οποίες διερευνούν τις ομάδες ασθενών με βάση τα αγγειογραφικά τους ευρήματα ή τα κλινικά τους χαρακτηριστικά που θα έχουν πιθανό όφελος από την παρατεταμένη DAPT. Οι Cho et al., Cho et al. και Choi et al. έδειξαν ότι η DAPT με κλοπιδογρέλη για μεγαλύτερη περίοδο από 12 μήνες είχε όφελος σε ασθενείς με αγγειοπλαστική στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία, ενώ οι De Filippo et al., Jang et al., Khelimskii et al., παρατήρησαν όφελος στα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία σε αγγειοπλαστική στον διχασμό της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας με την παράταση της DAPT.^{38,39,40,41,42,43} Παρόμοια αποτελέσματα παρατήρησαν οι Wang et al., σε σύνθετη αγγειοπλαστική, ενώ οι Lee et al., σε ασθενείς με χρόνια ολική απόφραξη στεφανιαίων αρτηριών δεν παρατήρησαν όφελος από την παράταση της DAPT.^{44,45}

Άλλες μελέτες αξιολόγησαν το πιθανό όφελος με βάση τις συννοσηρότητες των ασθενών, όπως για παράδειγμα οι Wang et al. και οι Lee et al. παρατήρησαν καλύτερα αποτελέσματα με την παρατεταμένη DAPT σε διαβητικούς ασθενείς, ενώ αντιθέτως, η παράταση της DAPT δεν σχετίστηκε με ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς με αναιμία ή χρόνια νεφρική νόσο υπό αιμοδιάλυση.^{46,47,48,49} Επίσης, δεν παρατηρήθηκε όφελος με την παρατεταμένη DAPT άνω των 12 μηνών σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν με ΟΣΣ, αλλά οι Cui et al. παρατήρησαν σημαντικό όφελος χωρίς αύξηση της αιμορραγίας σε ασθενείς με αυξημένη λιποπρωτεΐνη (α) που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.^{50,51,52} Παρότι οι παραπάνω μελέτες είναι παρατήρησης, δηλαδή παρουσιάζουν αρνητικά στοιχεία όπως έλλειψη τυχαιοποίησης των δειγμάτων, κίνδυνο μεροληψίας επιλογής δείγματος (selection bias), ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων (confounding variables), αδυναμία απόδειξης αιτιώδους συνάφειας μεταξύ επέμβασης και αποτελέσματος, προσφέρουν στην πρόοδο καθώς δίνουν το έναυσμα για την εκτέλεση μεγάλων, τυχαιοποιημένων μελετών οι οποίες μέλλεται να δείξουν την εκάστοτε ομάδα ασθενών που θα επωφεληθεί από την παράταση της DAPT ή την αλλαγή της ασπιρίνης σε άλλο, πιο ισχυρό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, βάσει κλινικών χαρακτηριστικών, συννοσηροτήτων ή αγγειογραφικών ευρημάτων των ασθενών.

Αποτελέσματα άλλων μελετών και εξατομίκευση

Γίνεται αντιληπτό ότι δεν υπάρχει ξεκάθαρη πληροφορία για το ποιοι ακριβώς ασθενείς με ιστορικό αγγειοπλαστικής θα ωφεληθούν περισσότερο από ισχυρότερη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αντί της ασπιρίνης και για ποια διάρκεια. Τα αποτελέσματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης συμφωνούν με την μετα-ανάλυση των Elliott et al. οι οποίοι κατέληξαν στο γεγονός ότι υπάρχουν πιθανές υποομάδες που θα έχουν όφελος από ισχυρότερη παρατεταμένη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και μερικές από αυτές είναι οι ασθενείς με ιστορικό OEM, νεότεροι από 75 ετών και αυτοί που παρουσιάστηκαν με ΟΣΣ.⁷ Ωστόσο, καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα ότι χρειάζεται προσεκτική επιλογή ασθενών που θα χορηγηθεί ισχυρότερη μακροχρόνια θεραπεία. Σημαντική είναι η εξατομίκευση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με βάση τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή και λαμβάνοντας υπόψη τον ισχαιμικό αλλά και τον αιμορραγικό κίνδυνο του, γιατί η ανατιολόγητη παράταση της DAPT ισούται με περισσότερη αιμορραγία.⁵³ Για αυτό το λόγο έχουν δημιουργηθεί διάφορα σκορ με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που προσπαθούν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς θα έχουν όφελος από την παράταση της DAPT.⁵ Μερικά από αυτά που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι τα PRECISE-DAPT, DAPT και PARIS risk scores, ώστε να αποφασιστεί η πιθανή συνέχιση της DAPT.⁹ Για παράδειγμα το σκορ PRECISE-DAPT, το οποίο απαιτεί για τον υπολογισμό του την ηλικία, την κάθαρση κρεατινίνης, την αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και προηγούμενη αυτόματη αιμορραγία, έδειξε ότι η παράταση της DAPT σε ασθενείς με ΟΣΣ επιφέρει αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας σε ασθενείς με σκορ 25 και άνω, ενώ σε αυτούς με λιγότερο από 25 είχε σημαντικό ισχαιμικό όφελος.⁵⁴ Η χρήση των σκορ αυτών δεν αποτελεί πανάκεια γιατί παρότι έχει αναδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους σε δυτικούς πληθυσμούς, φαίνεται ότι πιθανώς να μην έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε πληθυσμούς όπως αυτός της Κίνας ή της Σουηδίας.^{55,56}

Προς το παρόν η απόφαση για εναλλακτική μακροχρόνια θεραπεία αποτελεί αντικείμενο προς διερεύνηση.⁵⁷ Αδιαμφισβήτητος θεωρείται ο ρόλος της ασπιρίνης στην δευτερογενή πρόληψη και απαιτούνται σημαντικά αποτελέσματα από μεγάλες, τυχαιοποιημένες, διεθνείς, διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες για να καταστεί δυνατή η βέλτιστη μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με βάση τον ασθενή. Σύντομα

αναμένονται τα αποτελέσματα της ολοκληρωμένης κλινικής μελέτης SMART-CHOICE 3 που περιλαμβάνει ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου και συγκρίνει την μακροχρόνια θεραπεία με κλοπιδογρέλη έναντι ασπιρίνης σε 5000 ασθενείς 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική, η οποία θα προσφέρει μερικές απαντήσεις.⁵⁸

Περιορισμοί

Οι περιορισμοί αυτής της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας αποτελούνται από τους επιμέρους περιορισμούς των μελετών που περιλαμβάνει. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους από την χώρα που πραγματοποιήθηκαν, τις συννοσηρότητες των ασθενών, την ένδειξη για αγγειοπλαστική μέχρι την μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προς σύγκριση με την ασπιρίνη, τη χρονική διάρκεια χορήγησης της και τον ορισμό των πρωτογενών καταληκτικών σημείων. Εκτός της PRODIGY, συμπεριέλαβαν μόνο ασθενείς χωρίς ισχαιμικό ή αιμορραγικό σύμβαμα τους μήνες της τυπικής DAPT, επομένως συμπεριέλαβαν ασθενείς χαμηλότερου ρίσκου και απέκλεισαν άλλους υψηλότερου ρίσκου. Επίσης, τα δεδομένα για τις αναλύσεις των υποομάδων των τυχαιοποιημένων μελετών είναι περιορισμένα. Επιπρόσθετα, η κάθε μελέτη χρησιμοποίησε διαφορετική κατηγοριοποίηση των αιμορραγιών. Τέλος, οι περισσότερες μελέτες είναι ανοιχτού τύπου και περιλαμβάνουν ετερογενείς πληθυσμούς.

Κεφάλαιο 5. Συμπέρασμα

Η μακροχρόνια ενισχυμένη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε χρόνιο στεφανιαίο ασθενή με ιστορικό αγγειοπλαστικής μπορεί να έχει σημαντικό όφελος σε υποομάδες ασθενών με αυξημένο θρομβωτικό φορτίο, όπως με ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, σακχαρώδη διαβήτη, περιφερική αρτηριακή νόσο ή σύνθετη στεφανιαία αγγειακή νόσο ή νόσο σε μεγάλα αγγεία όπως η αριστερή στεφανιαία αρτηρία και το εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντος κλάδου, αλλά χωρίς αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Η ανάγκη για εξατομίκευση είναι εξαιρετικά σημαντική.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Landi A, De Servi S, De Luca L. Aspirin-free strategies after percutaneous coronary intervention: Old habits, consolidated evidence and future perspectives. *Eur J Intern Med.* 2025 Mar;133:35-38. doi: 10.1016/j.ejim.2025.01.012. Epub 2025 Jan 18. PMID: 39828444.
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025 Feb 21;ehaf079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079. PMID: 39210710.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3. PMID: 8918275.
4. Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M. Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Aug;15(8):480-496. doi: 10.1038/s41569-018-0049-1. PMID: 29973709.
5. Cao D. et al., Evolution of antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a 40-year journey. *Eur Heart J.* 2021 Jan 21;42(4):339-351. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa824. PMID: 33367641.
6. Costa F, Valgimigli M. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after coronary stent implantation: to go too far is as bad as to fall short. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Oct;8(5):630-646. doi: 10.21037/cdt.2018.10.01. PMID: 30498687; PMCID: PMC6232356.
7. Elliott J et al., Extended dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention in clinically important patient subgroups: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open.* 2023 Feb 7;11(1):E118-E130. doi: 10.9778/cmajo.20210119. PMID: 36750248; PMCID: PMC9911127.
8. Lawton JS et al., 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jan 18;79(2):e21-e129. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 19;79(15):1547. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.330. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2024 Aug 20;84(8):771. doi: 10.1016/j.jacc.2024.07.010. PMID: 34895950.
9. Virani SS et al., 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the

- Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023 Aug 29;148(9):e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168. Epub 2023 Jul 20. Erratum in: *Circulation*. 2023 Sep 26;148(13):e148. doi: 10.1161/CIR.0000000000001183. Erratum in: *Circulation*. 2023 Dec 5;148(23):e186. doi: 10.1161/CIR.0000000000001195. PMID: 37471501.
10. Collet JP et al., ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1577-85. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60612-7. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25037988.
 11. Didier R et al., 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: Final Results of the ITALIC Trial (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jun 26;10(12):1202-1210. doi: 10.1016/j.jcin.2017.03.049. PMID: 28641840.
 12. Helft G et al., OPTImal DUAL Antiplatelet Therapy Trial Investigators. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 21;37(4):365-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehv481. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26364288.
 13. Kang J et al., Aspirin Versus Clopidogrel for Long-Term Maintenance Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation*. 2023 Jan 10;147(2):108-117. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062770. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36342475.
 14. Kereiakes DJ et al., Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Mar 17;313(11):1113-21. doi: 10.1001/jama.2015.1671. Erratum in: *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2185. doi: 10.1001/jama.2015.4806. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jul 5;316(1):105. doi: 10.1001/jama.2016.8640. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jul 5;316(1):105. doi: 10.1001/jama.2016.8646. PMID: 25781440; PMCID: PMC4481320.
 15. Mauri L et al., ; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399658; PMCID: PMC4481318.
 16. Lee JY et al., Comparison of biolimus A9-eluting (Nobori) and everolimus-eluting (Promus Element) stents in patients with de novo native long coronary artery lesions:

- a randomized Long Drug-Eluting Stent V trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Jun;7(3):322-9. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000841. Epub 2014 May 13. PMID: 24823426.
17. Nakamura M et al., NIPPON Investigators. Dual Antiplatelet Therapy for 6 Versus 18 Months After Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Jun 26;10(12):1189-1198. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.019. PMID: 28641838.
 18. Park SJ et al., Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1374-82. doi: 10.1056/NEJMoa1001266. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231231.
 19. Valgimigli M et al., Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation.* 2012 Apr 24;125(16):2015-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22438530.
 20. Bergmark BA et al., Long-Term Ticagrelor in Patients With Prior Coronary Stenting in the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 7;10(17):e020446. doi: 10.1161/JAHA.120.020446. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34423649; PMCID: PMC8649257.
 21. Bhatt DL et al., THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2019 Sep 28;394(10204):1169-1180. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31484629.
 22. Bonaca MP et al., Coronary stent thrombosis with vorapaxar versus placebo: results from the TRA 2° P-TIMI 50 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 9;64(22):2309-17. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.037. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25465416.
 23. Ono M et al., Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention.* 2022 Aug 5;18(5):e377-e388. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00870. PMID: 35260381.
 24. Koo BK et al., Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2021 Jun 26;397(10293):2487-2496. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01063-1. Epub 2021 May 16. PMID: 34010616.
 25. Rhee TM et al., Aspirin vs Clopidogrel for Long-term Maintenance After Coronary

- Stenting in Patients With Diabetes: A Post Hoc Analysis of the HOST-EXAM Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 June 1;8(6):535-544. doi: 10.1001/jamacardio.2023.0592. PMID: 37043192; PMCID: PMC10099092.
26. Meredith IT et al., DAPT Study Investigators. Diabetes Mellitus and Prevention of Late Myocardial Infarction After Coronary Stenting in the Randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *Circulation.* 2016 May 3;133(18):1772-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016783. Epub 2016 Mar 18. Erratum in: *Circulation.* 2016 May 31;133(22):e671. doi: 10.1161/CIR.0000000000000430. PMID: 26994121.
 27. Yeh RW et al., DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015 May 26;65(20):2211-21. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.003. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25787199; PMCID: PMC4678101.
 28. Yeh RW et al., DAPT Study Investigators. Lesion Complexity and Outcomes of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 31;70(18):2213-2223. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.011. PMID: 29073947; PMCID: PMC7754792.
 29. Adamo M et al., Does smoking habit affect the randomized comparison of 6 versus 24-month dual antiplatelet therapy duration? Insights from the PRODIGY trial. *Int J Cardiol.* 2015;190:242-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.159. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25935615.
 30. Campo G et al., Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 18;63(6):506-12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.043. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161321.
 31. Costa F, Valgimigli M. Impact of Clinical Presentation on Dual Antiplatelet Therapy Duration: Let's Re-Evaluate Our Priorities. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 8;66(10):1203-4. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.080. PMID: 26338004.
 32. Costa F et al., Left main or proximal left anterior descending coronary artery disease location identifies high-risk patients deriving potentially greater benefit from prolonged dual antiplatelet therapy duration. *EuroIntervention.* 2016 Feb;11(11):e1222-30. doi: 10.4244/EIJY15M08_04. PMID: 26342472.
 33. Franzone A et al., Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016 Oct 1;1(7):795-803. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2811. PMID:

27572001.

34. Bonaca MP et al., Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (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). *Circulation*. 2016 Sep 20;134(12):861-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024637. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27576775.
35. Steg PG et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019; published online Sept 1. DOI:10.1056/NEJMoa1908077.
36. Morrow DA et al., TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1404-13. doi: 10.1056/NEJMoa1200933. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22443427.
37. Vranckx P et al., GLOBAL LEADERS Investigators. 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 Sep 15;392(10151):940-949. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30166073.
38. Cho S et al., Long-Term Efficacy of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Left Main Coronary Artery Bifurcation Stenting. *Am J Cardiol*. 2020 Feb 1;125(3):320-327. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.046. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31780076.
39. Cho S et al., Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023 Apr;76(4):245-252. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.07.007. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35907438.
40. Choi J et al., Optimal Duration for Dual Antiplatelet Therapy After Left Main Coronary Artery Stenting. *Circ J*. 2020 Dec 25;85(1):59-68. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0362. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33281141.
41. De Filippo O et al., Benefit of Extended Dual Antiplatelet Therapy Duration in Acute Coronary Syndrome Patients Treated with Drug Eluting Stents for Coronary Bifurcation Lesions (from the BIFURCAT Registry). *Am J Cardiol*. 2021 Oct 1;156:16-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.07.005. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34353628.
42. Jang WJ et al., Benefit of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stent for Coronary Bifurcation Lesions: Results From the Coronary Bifurcation Stenting Registry II. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Jul;11(7):e005849. doi:

- 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005849. PMID: 30006330.
43. Khelimskii D et al., Impact of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Bifurcation Percutaneous Coronary Intervention in Patients with High Ischemic Risk. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2024 Jul;24(4):577-588. doi: 10.1007/s40256-024-00657-1. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38871947.
 44. Wang HY et al., Risk/Benefit Tradeoff of Prolonging Dual Antiplatelet Therapy More Than 12 Months in TWILIGHT-Like High-Risk Patients After Complex Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2020 Oct 15;133:61-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.033. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32811654.
 45. Lee SH et al., Duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion. *PLoS One*. 2017 May 5;12(5):e0176737. doi: 10.1371/journal.pone.0176737. PMID: 28475584; PMCID: PMC5419557.
 46. Wang HY et al., Benefits and Risks of Prolonged Duration Dual Antiplatelet Therapy (Clopidogrel and Aspirin) After Percutaneous Coronary Intervention in High-Risk Patients With Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2021 Mar 1;142:14-24. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.043. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33285091.
 47. Lee SJ et al., Prolonged dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 11;9:954704. doi: 10.3389/fcvm.2022.954704. PMID: 36035946; PMCID: PMC9403781.
 48. Kim HT et al., Long-Term Safety and Efficacy of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy according to Baseline Anemia after Percutaneous Coronary Intervention. *Yonsei Med J*. 2022 Mar;63(3):211-219. doi: 10.3349/ymj.2022.63.3.211. PMID: 35184423; PMCID: PMC8860942.
 49. Asami M et al., Impact of stent type and prolonged dual antiplatelet therapy on long-term clinical outcomes in hemodialysis patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018 Jan;33(1):84-94. doi: 10.1007/s12928-016-0447-4. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27905013.
 50. Christensen DM et al., Outcomes of prolonged dual anti-platelet therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A nationwide registry-based study. *Am Heart J*. 2022 Mar;245:81-89. doi: 10.1016/j.ahj.2021.11.018. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34902311.
 51. D'Ascenzo F et al., Long versus short dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor and coronary revascularization: Insights from the RENAMI registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 May;27(7):696-705. doi: 10.1177/2047487319836327. Epub 2019 Mar 12. PMID:

30862233.

52. Cui K et al., Benefit and Risk of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents in Patients With Elevated Lipoprotein(a) Concentrations. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 20;8:807925. doi: 10.3389/fcvm.2021.807925. PMID: 34988134; PMCID: PMC8720964.
53. Palmerini T et al., Bleeding-Related Deaths in Relation to the Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 25;69(16):2011-2022. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.029. PMID: 28427576.
54. Costa F et al., PRECISE-DAPT Study Investigators. 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 Mar 11;389(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5. PMID: 28290994.
55. Song L et al., Validation of contemporary risk scores in predicting coronary thrombotic events and major bleeding in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Feb 15;91(S1):573-581. doi: 10.1002/ccd.27468. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29322612.
56. Ueda P et al., External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 4;72(10):1069-1078. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.023. PMID: 30158058.
57. Capranzano P, Moliterno D, Capodanno D. Aspirin-free antiplatelet strategies after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2024 Feb 21;45(8):572-585. doi: 10.1093/eurheartj/ehad876. PMID: 38240716.
58. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04418479>.