

## Akut koroner sendromlu hastalarda neden tedaviye uyuma dikkat etmeliyim?

### Why should I pay attention for treatment compliance in patients with acute coronary syndrome?

Dr. Cihangir Kaymaz

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

**Özet**– Akut koroner sendromlu olgularda gerçekleştirilmiş antitrombosit çalışmalarından elde edilen mevcut veriler antitrombosit tedaviye direncin stent trombozu ve diğer iskemik olayların gelişme riskiyle ilişkili olduğunu, aşırı trombosit inhibisyonunun ise kanama riskini artırdığını ortaya koymuştur. Bu koşullarda bireyselleştirilmiş tedavi algoritmalarının yarar ve riskin iyi dengelendiği, açık olarak tanımlanmış tedavi pencereleri üzerine kurulması gerekmektedir.

Akut koroner sendromlu (AKS) olgularda, perkütan koroner girişim (PKG) sonrasında tekrarlayan iskemik olaylar, özellikle stent trombozu yıllar boyu, aspirin ve klopidogrel ile ikili antitrombosit tedavi (İATT) altında dahi önemli bir tehdit oluşturmaya devam etmiştir.<sup>[1-8]</sup> Genel olarak, AKS'li olgularda çıplak metal stent (ÇMS) yerleştirilmesi sonrasındaki ilk ay içinde stent trombozu görülme sıklığı %0.5 ile %2.5 arasında bildirilmektedir.<sup>[1-8]</sup> Bunların %80'inin ilk iki gün içinde oluştuğu, ilk haftadan sonra sıklığının azaldığı bildirilmektedir.<sup>[1-8]</sup> Bununla birlikte, ilaç salınlı stent (İSS) sonrasında stent trombozu görülme riskinin yıllar içinde devam edebildiği de gösterilmiştir.<sup>[1,2]</sup> Bunda en büyük nedenin, klopidogrel ile elde edilen P2Y12 inhibisyonunun öngörülemez ve kişiden kişiye değişiklikler gösteren doğası olduğu zamanla anlaşılmıştır. Bir prodrog olan klopidogrelin emilim sonrası %85–90 kadarı karboksilaz enzimiyle inaktif karboksilik asid metaboliti olan SR26334 maddesine hidrolize olmaktadır. Kalan yaklaşık %15'lik bir bölümünün de, P2Y12 reseptörlerine ulaşarak, inhibisyonu sağlayan etkin tiol metabolitlerine dönüşebilmesi için, karaciğerde sitokrom P450 sisteminde iki aşamalı etkin-

**Summary**– Current data obtained from antiplatelet studies performed in patients with acute coronary syndrome demonstrate that antiplatelet resistance is associated with increased risk for stent thrombosis and other ischemic events whereas overinhibition increases the bleeding risk. Individualized treatment algorithms in this setting should be based on clearly defined treatment windows in which benefits and risks are well-balanced.

leşmeden geçmesi gerekmektedir.<sup>[1,2]</sup> Bu iki aşamalı dönüşüm silsilesinin %45'ini sağlayan CYP2C19 enziminin polimorfizminin klopidogrel doz –cevap ilişkisindeki değişiklikten büyük ölçüde sorumludur. Yine bu enzim aynı zamanda ilk kuşak proton pompa inhibitörlerinin de etkileştiği bir aşama olması nedeniyle inhibisyonu halinde daha düşük tiol etkinleşmesi ve dolayısıyla daha yetersiz P2Y12 inhibisyonu riskini davet etmektedir.<sup>[1,2]</sup>

Antitrombosit tedavilerle elde edilen trombosit inhibisyonu düzeyini nicel olarak tanımlamak için, farklı trombosit fonksiyon testleriyle (TFT) agonistlere karşı elde edilen trombosit reaktivitesi değerleri tanımlanmıştır.<sup>[1,2]</sup> Trombosit fonksiyon testi olarak

#### Kısaltmalar:

ADP	Adenozin difosfat
AKS	Akut koroner sendrom
CI	Confidence interval
ÇMS	Çıplak metal stent
ESC	European Society of Cardiology
HDB	Hedef damar başarısızlığı
HR	Hazard ratio
İATT	İkili antitrombosit tedavi
İSS	İlaç salınlı stent
LTA	Light transmittance aggregometry
ME	Miyokart enfarktüsü
PKG	Perkütan koroner girişim
RKÇ	Randomize klinik çalışmalar
TFT	Trombosit fonksiyon testleri
VASP	Vasodilatör stimule edilmiş fosfoprotein
YTR	Yüksek trombosit reaktivitesi

ilk kullanılan ve oldukça zahmetli, uzun işlemler gerektiren bir yöntem olan ışık ileti agregometrisi (light transmittance aggregometry, LTA), flow-cytometry esasına dayanan vasodilatör stimulated phosphoprotein (VASP) fosforilasyonu, agositlerle trombosit-fibrin pıhtısının oluşumunu ölçen trombelastografi ve tam kandan çalışılan yatak başı testleri olarak, VerifyNow P2Y12 (Accumetrics, San Diego, California) ve multiple electrode impedance aggregometry (MEIA, Dynabyte, Munich, Germany) yöntemleri geliştirilmiştir. Seçilen TFT'lerine göre farklılıklar gösteren alt ve üst trombosit eşik değerleri ve tedavi pencereleri tanımlanmıştır. Bunlara göre, sırasıyla, TFT'lerde tedavi altında adenosin difosfata (ADP'ye) karşı yüksek trombosit reaktivitesi (YTR) kavramı yetersiz trombosit inhibisyonu için, düşük trombosit reaktivitesi DTR) kavramı ise aşırı trombosit inhibisyonu için kullanılmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Yani, YTR pıhtılaşma, DTR ise kanama riskinin arttığı durumlar olarak tanımlanmaktadır. Özellikle, PKG uygulanan AKS'li olgularda, klopidogrel ve aspirin tedavileri altında YTR ile iskemik olaylar ve stent trombozu gelişme riski arasındaki yakın ilişki bir dizi çalışmada ortaya konulmuştur.<sup>[1,8]</sup> Bu nedenle, bu tedavilerde kılavuzların öngördüğü sabit dozlarla tedavilerin “her bedene uyan” genelleştirici yaklaşımları yerine, kişiye özel, bireyselleştirilmiş yaklaşım algoritmaları önerilmiştir.<sup>[1,2]</sup> Consensus and Future Directions on the Definition of HighOn-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate 2010 belgesi tedavi altındaki trombosit direncinin tanımı ve klinik öneme vurgu yapan bir ortak görüş birliğinin ifadesi olarak yayımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Farklı TFT'lerde klopidogrel altında YTR eşik değerleri olarak sırasıyla; VASP-PRI için PRI >%50, Verify Now: 235–240 PRU, LTA: ADP ile uyarılan agregasyon (5-mol/l ADP ile >%46, 20-mol/l ADP ile >%59), Multiplate için 468 AU.min (46 U) olarak kabul edilmiştir.<sup>[1]</sup> Aynı grubun üç yıl sonra yayımladığı Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to ADP Associated with Ischemia and Bleeding 2013 belgesinde ise YTR'nin yanı sıra, DTR'nin, yeni ve güçlü antitrombosit tedaviler çağında kanama riski de göz önünde tutulmuştur.<sup>[2]</sup> Bu son metne göre, aspirin ve tiklopidin/klopidogrel ile İATT çağında, antitrombosit tedavilerin değerlendirilmesi büyük ölçüde iskemik olayın tekrarını sınırlamaya yani etkinliğin araştırılmasına odaklanmıştır. Kanama riski yani ilaçların güvenlik boyutu ise genellikle kaçınılmaz ve kabul

edilebilir bir komplikasyon olarak görülmüştür. Ancak, daha etkin P2Y12 reseptör inhibitörleri çağında, kanama riskinde artışlar da söz konusudur. Daha etkin ajanlar ile sağlanan iskemik olaylar bakımından mutlak risk azalışı ile kanama riskinde artış arasındaki denge hassasiyetini korumaktadır.<sup>[2]</sup> Buna göre, yeni senaryoda odak noktası iskemik/trombotik olay riskinde azalma sağlarken, aşırı kanama riskinden de kaçınmaya yönelik yaklaşımları bulmaya kaymaktadır. Bu paradigma evriminin, ayrıca, “net adverse clinical events (NACE)” gibi yeni klinik sonuç noktalarının da sürmekte olan veya gelecekte yapılacak çalışmalarda kullanıma girmesine de yol açtığı belirtilmektedir.<sup>[2]</sup> Gözden geçirilmiş Amerikan ve Avrupa uygulama kılavuzlarında TFT rutin olarak önerilmemiş (Class III), seçilmiş yüksek riskli PKG uygulanan hastalarda P2Y12 tercihini kolaylaştırmak amacıyla, Class IIB öneri düzeyinde tanımlanmıştır.<sup>[3,8]</sup> En son yapılan ileriye dönük randomize klinik çalışmalar (RKÇ) TFT'nin klinik yararını ortaya koyamamış, böylelikle mevcut TFT platformlarına dayalı tedavi değişikliklerinin klinik seyre etkisini sorgulamaya açmıştır. Ancak, bu RKÇ'lerin önemli kısıtlamalarının olduğu belirtilmektedir.<sup>[2]</sup>

American College of Cardiology, American Heart Association ve Society for Coronary Angiography and Intervention (ACC/AHA/SCAI) PKG Kılavuzu AKS varlığında en az 12 ay İATT önermekte, AKS bulunmayanlarda (Sınıf I; Kanıt Düzeyi B) veya kanama riski yüksek olanlarda AKS olup, olmadığına bakılmaksızın (Sınıf IIA; Kanıt Düzeyi C) daha kısa süreli İATT için izin vermektedir.<sup>[5]</sup> Aynı kılavuz, 12 aydan daha uzun süreli İATT için (Sınıf IIB; Kanıt Düzeyi C) öneri sunmaktadır.<sup>[5]</sup> European Society of Cardiology (ESC), stabil koroner arter hastalarında PKG sonrası İATT süresini 6 ay (Sınıf I; Kanıt Düzeyi B) olarak önerirken, kanama riski yüksek olanlarda daha kısa süreli İATT (Sınıf IIB; Kanıt Düzeyi A), kanama riski düşük ve iskemik riski yüksek olanlarda ise daha uzun süreli İATT (Sınıf IIB; Kanıt Düzeyi C) için izin vermektedir.<sup>[6]</sup> Buna karşılık, ESC AKS/ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (ME) kılavuzu revaskülarizasyon durumu veya stent türüne bakılmaksızın 12 ay İATT kullanımını önermektedir (Sınıf I; Kanıt Düzeyi A).<sup>[7]</sup> Yani, Amerikan ve Avrupa kılavuzları AKS sonrası PKG için en az 12 aylık İATT için uzlaşırlarken, elektif PKG sonrası İATT süresinde farklı görüşler sunmaktadırlar.<sup>[3-7]</sup>

Literatürde, İSS sonrası İATT süreleriyle ilişkili gözlemsel çalışmalar ve RKÇ'lerden kaynaklanan önemli veriler mevcuttur.<sup>[8-28]</sup> Eisenstein ve ark.nın, PKG uygulanan 4666 olguda ÇMS (n=3165) veya ilk-kuşak İSS (n=1501) sonrası seyri incelediği çalışmada, İSS'li olgularda ilk 6 ay içinde iskemik olay bulunmayışı halinde İATT'nin sürdürülmesi sadece aspirin tedavisine göre 24 ayda daha düşük ölüm oranı için (%2.0 vs %5.3, p=0.03) ve daha düşük ölüm veya ME için (%3.1 vs %7.2, p=0.02) bağımsız ön gördürücü olarak bulunmuştur.<sup>[8]</sup> Veterans Administration kayıt çalışmasında, PKG'li 1445 olguda (%34 İSS) iki yıllık İATT, daha kısa süreli İATT karşısında anlamlı olarak düşük mortalite sağlamıştır. Ayrıca, İSS grubunda ilk 6 ayı olaysız geçirenlerde de İATT kesilmesinin daha yüksek ölüm riski getirdiği gösterilmiştir (hazard ratio [HR]=3.57; %95 güven aralığı [GA], 1.13–11.3; p=0.01).<sup>[9]</sup> Brar ve ark.nın diabetes mellitus çalışmasında, İSS (n=491) ve ÇMS (n=251) sonrasında, ilk 6 ayı olaysız geçirenlerde ölüm veya ME insidensi, sırasıyla İATT süreleri > 9 ay, 6–9 ay ve <6 aylık olanlarda %3.2, %9.4 ve %16.5 olarak bildirilmiştir (p<0.001). Daha uzun İATT süreleri gerek İSS (HR=0.22; %95 GA, 0.08–0.62; p=0.005), gerekse ÇMS uygulanmış (HR=0.25; %95 GA, 0.08–0.81; p=0.02) olgularda daha düşük ölüm veya ME oranları için bağımsız ön gördürücü olarak bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Swedish Heart Registry (SWEDEHEART) kayıt çalışmasında 28680 olguda, 1000 hasta-yıl başına ölüm, ME tekrarı veya inme sıklığı İATT süresi <3 ay olanlarda 65.2, İATT süresi 6 ay olanlarda 29.4 ve İATT süresi > 6 ay olanlarda 20.4 olarak bildirilmiştir (p<0.0001).<sup>[12]</sup> İskemik olaylarda azalma, bekleneneği gibi, kanama riskinde artışla seyretmektedir (uyarlanmış HR=1.45; %95 GA, 1.14–1.86; p=0.003).<sup>[12]</sup>

Gözlemsel çalışmaların ötesinde, İSS sonrası uzun (>12 ay) veya kısa süreli İATT uygulamaları, 9 RKÇ'de incelenmiştir.<sup>[13-26]</sup> Bunlardan, The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss in Stent (EXCELLENT) RKÇ'de kısa ve uzun süreli İATT gruplarında birincil sonlanım olan 1. yılda hedef damar başarısızlığı (HDB) (kardiyak ölüm, ME veya iske mi nedeniyle hedef damar revaskülarizasyonu birleşik sonlanımı) benzer bulunurken (p=NS), stent trombozu kısa süreli İATT ile anlamlı oranda yükselmiştir (%0.9 vs %0.1, p=0.10).<sup>[13]</sup> Yüksek riskli diyabetik alt grupta da kısa süreli İATT ile HDB artmıştır (HR=3.16; p=0.005).<sup>[13]</sup> The Real Safety and

Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation (RESET) RKÇ'de çok kısa süreli İATT ile 12 aylık İATT kıyaslanmış, iskemik sonlanım noktaları arasında fark bulunmamıştır.<sup>[14]</sup> The Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRO DIGY) RKÇ'de ÇMS veya İSS sonrasında ilk 30 günü olaysız geçirenlerde 6 aylık ve 24 aylık İATT kıyaslaması yapılmış, kardiyovasküler ölüm, ME veya inme birleşik sonlanımı bakımından fark gözlenmemiştir (p=0.91).<sup>[16,18,19]</sup> Buna karşılık, Bleeding Academic Research Consortium tip II, III ve V kanama uzamış İATT ile artmıştır (%7.4 ve %3.5, p=0.0002). İlk kuşak İSS (paclitaxel-eluting stent) grubunda ise 6 aylık İATT halinde kesin veya olası stent trombozu anlamlı artmıştır. Ayrıca, stent içi restenoz (n=224) nedeniyle yeniden PKG uygulananlarda uzun İATT ile kardiyovasküler ölüm, ME veya inme birleşik sonlanımında anlamlı yarar (%7.3 ve %16.7, p=0.034) gözlenmiş, bu yarar büyük ölçüde ölüm veya ME azalışından (%6.5 ve %15.5, p=0.03) kaynaklanmıştır.<sup>[16,18,19]</sup> The Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent in the Real World Clinical Practice (OPTIMIZE) RKÇ'de stabil koroner arter hastalığı veya düşük riskli AKS bulunan olgularda zotarolimus-eluting Endeavor İSS sonrası kısa ve standart süreli İATT kıyaslanmıştır. Ölüm, ME, inme veya ciddi kanama birleşik sonlanımı 1 yılda farklı bulunmamış (p=0.84), stent trombozu ilk 3 ay içinde sırasıyla %0.6 ve %0.7, sonrasında ise %0.3 ve %0.1 olarak bulunmuştur.<sup>[20]</sup> The Second Generation Drug-Eluting Stents Implantation Followed by Six Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy (SECURITY) RKÇ'de 2. kuşak İSS sonrası kısa ve uzun süreli İATT ile birleşik sonlanım (kardiyak ölüm, ME, inme, kesin veya olası stent trombozu veya Bleeding Academic Research Consortium tip III/V majör kanama) benzer bulunmuştur (p=0.47).<sup>[21]</sup> The Safety and Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE), ilk 6 ayında olaysız seyreden PKG'li olgularda kısa ve standart süreli İATT kıyaslaması için yola çıkmış, ancak düşük sayıda hasta alımı ve beklenenden az olay sıklığı nedeniyle erken sonlandırılmıştır.<sup>[22]</sup> Birleşik sonlanım noktaları gruplar arasında benzer bulunmuştur (p=0.59).<sup>[22]</sup> Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel (ITALIC) RKÇ'de everolimus-salımlı 2. kuşak İSS sonrasında benzer bir kıyaslama-

yı amaçlamış, ancak ISAR-SAFE çalışmasındakine benzer nedenlerle çalışma erken sonlandırılmıştır. Bu RKÇ’de de İATT süresi birleşik sonlanımı etkilememiştir ( $p=0.85$ ).<sup>[23]</sup> İki RKÇ’nin, the Correlation of Clopidogrel Therapy Discontinuation in Real-World Patients Treated With Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coronary Arterial Thrombotic Events (REAL-LATE) ve Evaluation of the Long-Term Safety After Zotarolimus-Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Coronary Lesions–Late Coronary Arterial Thrombotic Events (ZEST-LATE), birleşik analizinde, İATT altında ilk 12 ayda olaysız seyreden olgularda, ikinci 12 ayda İATT ile aspirin tekli tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışma da önceki iki RKÇ’deki gibi, düşük hasta alımı ve beklenenden az olay sıklığı nedeniyle erken sonlandırılmıştır.<sup>[24]</sup> İATT grupları arasında kardiyak ölüm, ME veya stent trombozu bakımından fark bulunmazken ( $p=0.17$  ve  $p=0.76$ ), ölüm, ME veya inme uzamış İATT grubunda, aspirin grubuna göre daha yüksek olma eğilimindeydi (%3.2 ve %1.8,  $p=0.05$ ). Kanama ise her iki grupta düşük ve benzer bulunmuştur.<sup>[24]</sup> The DAPT Study, PKG sonrası ilk 12 ayda olaysız seyreden 9961 olguda 12 ay ve 30 aylık İATT (%65 klopidogrel, %35 prasugrel) kıyaslamasını amaçlayan bir RKÇ olup, uzun süreli İATT ile ölüm, ME veya inmede anlamlı azalma (%4.3 ve %5.9; HR=0.71; %95 GA, 0.59–0.85;  $p<0.001$ ) sağlanmıştır.<sup>[25]</sup> Bu yarar büyük ölçüde, ME, stent trombozu ve stent ile ilişkisiz ME azalışından ( $p<0.001$ ) kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, orta veya ciddi kanama (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries [GUSTO] scale) oranı uzamış İATT ile daha yüksektir (%2.5 karşı %1.6;  $p=0.001$ ).

Yine, 33 aylık ölüm oranı uzamış İATT ile artmıştır (%2.3 ve %1.8; HR=1.36; %95 CI, 1.02–1.82;  $p=0.04$ ). Bu fark, kardiyovasküler olmayan ölümlerde (%1.0 ve %0.5,  $p=0.002$ ), özellikle de uzamış İATT kolunda önceden var olan kanser oranının yüksekliğinin de bir sonucudur. Bununla birlikte, kanamayla ilişkili kardiyovasküler olmayan ölümler de uzamış İATT süresiyle artış göstermiştir.<sup>[25]</sup> Uzamış İATT kullanımı daha çok erkek ve diyabetik olmayanlarda yararlı görünmektedir. Sonuçları henüz yayınlanmamış olan yeni bir RKÇ ise, GLOBAL LEADERS: A Clinical Study Comparing Two Forms of Anti-platelet Therapy After Stent Implantation yaklaşık 20.000

AKS’li hastada PKG sonrası 12 aylık İATT veya 1 aylık aspirin ve tikagrelor sonrasında 23 aylık tikagrelor tekli tedavisini karşılaştırmıştır.

Kendi klinik pratiğimizden yola çıkarak, 614 olguluk çalışmada, ST yükselmeli ME, ST yükselmez AKS/kararsız angina ve kararlı angina gruplarında, ÇMS ve İSS sonrası Multiplate TFT ile aspirin ve klopidogrel altında YTR ve DTR varlığıyla klinik olay seyri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.<sup>[26,27]</sup> Takip süresi 805+257 gün olan bu çalışmada, kesin stent trombozu %0.9 oranında görülmüş ve tümü ilk 22 gün içinde toplanmıştır. Yine takip süresi içinde ME, TVR, kardiyovasküler ölüm, ölüm, bunların birleşik noktaları sırasıyla, %1.3, %2.6, %0.8, %0.7 ve %4.7, TIMI büyük ve küçük kanama ise %1.3 ve %3.1 oranlarında bulunmuştur. İnme ise hiçbir olgumuzda gözlenmemiştir. Kesin stent trombozu sıklığı ikili YTR halinde %5.1, klopidogrel ve aspirine karşı YTR halinde sırasıyla %4 ve %2.4 olup, ikili yeterli cevap halinde ise gözlenmemiştir. Klopidogrel için YTR stent trombozunu 20 kat (%4 vs %0.2,  $p=0.001$ ), aspirin için YTR ise 4 kat (%2.4 ve %0.6,  $p=0.001$ ) artırmakla birlikte, multiplate ile YTR ve DTR klinik olay seyriyle bağımsız ilişki göstermemektedir.

Sonuç olarak, mevcut Amerikan ve Avrupa kılavuzlarının AKS’li olgularda PKG sonrası İATT ile ilişkili önerileri, esasında özellikle İATT süresine yönelik olarak tasarlanmamış olan RKÇ ve gözlemsel verilere dayanmaktadır.<sup>[8–28]</sup> Gözlemsel veriler İSS sonrası uzamış ve daha etkin İATT ile iskemik olayların özellikle yüksek aterotrombotik yüke sahip olgularda (AKS, diyabet veyastent içi restenoz) azalırken, kanama riskinin artabileceğini telkin etmektedir.<sup>[28]</sup> Bu nedenle, özellikle tikagrelor ve prasugrel gibi yeni ve daha güçlü antitrombosit ilaçların kullanımında İATT ile ilişkili yarar/zarar dengesinin, her bir olgunun kendi özel koşullarında dikkate alınması gerekmektedir. Antitrombosit tedaviye direncin stent trombozu ve diğer iskemik olaylarla, aşırı trombosit inhibisyonunun ise kanama riskiyle ilişkisine dair yeterince ikna edici kanıtlarımız mevcut durumdadır. Bu bakımdan, her iki riskin de kontrol edilebildiği tedavi pencerelerinin oluşturulması ve günlük uygulamalarımızda dikkate alınması bireyselleştirilmiş tedavinin ana ilkesi olarak görülmelidir.

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

## KAYNAKLAR

- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919–33. [Crossref](#)
- Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261–73. [Crossref](#)
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28–e292. [Crossref](#)
- Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619. [Crossref](#)
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574–651. [Crossref](#)
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003. [Crossref](#)
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054. [Crossref](#)
- Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159–68. [Crossref](#)
- Ho PM, Fihn SD, Wang L, Bryson CL, Lowy E, Maynard C, et al. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;154:846–51. [Crossref](#)
- Brar SS, Kim J, Brar SK, Zedegan R, Ree M, Liu IL, et al. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2220–7. [Crossref](#)
- Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Juni P, Vaina S, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1134–40. [Crossref](#)
- Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T, Sundström A, Hasvold P, Held C, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2014;35:969–78. [Crossref](#)
- Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–13. [Crossref](#)
- Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–8. [Crossref](#)
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.
- Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–26. [Crossref](#)
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47. [Crossref](#)
- Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R; PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study Investigators. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the Prolonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart J* 2013;34:909–19. [Crossref](#)
- Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, Biscaglia S, Tumscitz C, Ferrari R, 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;63:506–12. [Crossref](#)
- Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–22. [Crossref](#)

21. Colombo A, Chieffo A, Frasher A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086–97. [Crossref](#)
22. Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, Iijima R, Massberg S, Neumann FJ, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J* 2009;157:620-4.e2. [Crossref](#)
23. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:777–86. [Crossref](#)
24. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374–82. [Crossref](#)
25. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–66. [Crossref](#)
26. Kaymaz C, Tanboga IH, Tokgoz Demircan HC, Poci N, Can MM, Kirca N, et al. Clinical, procedural, cardiometabolic and laboratory correlates of platelet reactivity to clopidogrel and aspirin on multiplate analyser in patients with coronary stenting. *European Heart Journal* 2011;32(Supplement):752–3.
27. Kaymaz C, Poci N, Aktemur T, Tanboga IH, Tokgoz Demircan HC, Ozturk S, et al. On-treatment platelet reactivity as assessed by multiplate analyser in relation to early and long-term risks for ischemic and bleeding events following the stent placement. *European Heart Journal* 2012;33(Abstract Supplement):311.
28. Brener SJ. Are at least 12 months of dual antiplatelet therapy needed for all patients with drug-eluting stents? All patients with drug-eluting stents need at least 12 months of dual antiplatelet therapy. *Circulation* 2015;131:2001–9. [Crossref](#)