

## PIONEER AF-PCI çalışması

### PIONEER AF-PCI trial

Dr. Murat Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet**– Koroner stentleme yapılmış ve bu nedenle ikili antiplatelet tedavi gereksinimi olan olgularda atriyal fibrilasyon (AF) nedeniyle oral antikoagülan (OAK) kullanılması gerektiğinde ne yapılması gerektiği çoktandır tartışılmaktadır. OAK ile birlikte ikili antiplatelet tedavi kullanımı (yani üçlü tedavi), yüksek kanama oranları nedeniyle uzak durulması ya da mümkün olan en kısa süre uygulanması gerekli olan bir yöntemdir. Konuyla ilgili randomize prospektif veri eksikliği yakın zamanda yayınlanmış olan PIONEER AF-PCI isimli çalışma ile önemli ölçüde giderilmiş bulunmaktadır. Bu yazıda PIONEER AF-PCI çalışması özetlenmeye çalışılmıştır.

**K**oroner arter hastalığı (KAH) ve atriyal fibrilasyon (AF) sık rastlanan durumlardır. Günümüzde, perkütan koroner girişim uygulanan KAH olgularının yaklaşık %5’inde birlikte AF da bulunmaktadır.<sup>[1]</sup>

Koroner arter hastalığının neredeyse her aşamasında antiplatelet tedavi (kimi zaman tekli, kimi zaman ikili) yer almaktadır. Atriyal fibrilasyonun da temel tedavi unsurlarının başında antitrombotik tedavi gelmekte, ancak bu durumda antiplatelet değil, antikoagülan tedavi gerekmektedir. Güncel kılavuzlarda AF’na bağlı inme korunmasında antiplatelet tedavinin neredeyse tamamen terk edildiği görülmektedir.<sup>[2,3]</sup>

Bu durumda, KAH için antiplatelet tedavi, AF için ise antikoagülan tedavinin vazgeçilmez olduğu durumlarla karşılaşabilmektedir. Bu iki tedavi birlikte uygulandığı zaman ise kanama oranları belirgin şekilde artmakta ve 1 yılda %10’lara varan majör kanama oranları izlenmektedir.<sup>[4,5]</sup> Son 10 yılda KAH ve AF birlikteliğinde antitrombotik tedavinin nasıl yönetilmesi gerektiğine ilişkin hem Avrupa, hem de Kuzey Amerika kökenli raporlar yayınlanmıştır.<sup>[1,6]</sup> Bu raporlarda ortak taraf, stabil koroner arter hastalığı (bir koroner stentleme ve/veya akut koroner sendrom olayının üzerinden en az 1 sene geçmiş olması) varlığında tek başına antikoagülan tedavinin yeteceği, birlikte antiplatelet tedavi kullanımının, özel bazı haller dışında çok da gerekemeyeceği bilgisidir. Bu durumda sorun, koroner stentleme ve/veya akut koroner sendrom sonrasındaki 1 sene ile kısıtlı gibi durmaktadır.

**Summary**– The approach to patients with an indication for oral anticoagulation (OAC) for atrial fibrillation (AF) who undergo coronary stenting and thus need dual antiplatelet therapy has long been debated. Dual antiplatelet therapy accompanied by OAC (so called “triple therapy”) carries a high bleeding risk and thus should either be avoided or used for a limited period. The lack of relevant prospective randomised trial data have largely been overcome by the recently published PIONEER AF-PCI trial, the results of which will be summarized in this article.

Bu süre içinde AF için antikoagülan tedavi mi, KAH için antiplatelet tedavi mi, ya da her ikisi birlikte mi verilmesi, daha da ötesi antiplatelet tedavi tekli mi, yoksa ikili mi (aspirin + bir P2Y12i) ve ne kadar süre ile uygulanmalı soruları yıllardır tartışıla gelmektedir. Kılavuzların genelde mutabık kaldığı nokta antikoagülan + antiplatelet tedavinin birlikte kullanıldığı sürenin en aza indirilmesi gerektiği yönündedir. Bütün kılavuzlarda genel bir yaklaşım çerçevesi çizilse de, neredeyse tümünde bireyselleştirilmiş (hastaya özgü) bir tedavi şeması çizilmesi gerektiği, ve bu yapılırken kanama ihtimalini en aza indirmeye çalışılması tavsiye olunmaktadır.

Bugüne dek yazılmış kılavuzların tümündeki tavsiyeler kısıtlı veri ışığında oluşmuştu. Nihayet yakın zamanda, koroner stentleme sonrasındaki bu kritik 1 yıllık süre içerisinde 3 farklı antitrombotik tedavi stratejisinin güvenliğini test eden randomize ve prospektif bir çalışma yapıldı ve yayınlandı.<sup>[7]</sup> Sonuçlarının kılavuzları ne şekilde etkileyeceği merak edile dursun, bu yazıda PIONEER AF-PCI isimli bu çalışmanın bulguları özetlenmeye çalışılacaktır.

### PIONEER AF-PCI Çalışması<sup>[7]</sup>

#### Olgular

PIONEER AF-PCI, uluslararası, çok-merkezli, randomize açık etiketli bir çalışmadır. Non-valvüler AF’nu (paroksizmal, persistan veya kalıcı) olup, intrakoroner



stentleme işlemi yapılmış olgular dahil edilmiştir. İnme/geçici iskemik atak öyküsü, son 1 yılda geçirilmiş ciddi gastrointestinal kanama öyküsü, kreatinin klirensi <30 ml/dak ve hemoglobin <10 gr/dL olan olgular dışlanmıştır.

### Yöntem (Şekil 1)

Koroner stentleme sonrası, kılıflar çekildikten sonraki 72 saat içinde, INR 2.5'un altına indiğinde randomizasyon yapılmıştır. Randomizasyon öncesinde araştırıcı ikili antiplatelet tedavi süresi (1, 6 veya 12 ay) ve kullanımı hedeflenen P2Y12i'nü (klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel) belirlemiştir. Katılımcılar bu 2 unsura göre katmanlandırıldıktan sonra 3 tedavi grubuna randomize edilmişlerdir.

Grup 1 olgularda 1 yıl boyunca rivaroksaban 15 mg 1x1 (kreatinin klirensi <30 mL/dk ise 10 mg 1x1) + tekli antiplatelet (klopidogrel 75 mg 1x1 veya katılımcıların %15'ini aşmayacak biçimde tikagrelor 90 mg 2x1 veya prasugrel 10 mg 1x1) kullanılmıştır. Randomizasyon sonrasında aspirin kullanımına izin verilmemiştir. Dolayısıyla grup 1 olgularda rivaroksaban ile birlikte ikili antiplatelet kullanımı yoktur.

Grup 2 olgularda baştan belirlenmiş süre ile (1, 6 veya 12 ay) rivaroksaban 2.5 mg 2x1 ile birlikte aspirin 75–100 mg 1x1 ve klopidogrel 75 mg 1x1 veya katılımcıların %15'ini aşmayacak biçimde tikagrelor 90 mg 2x1 veya prasugrel 10 mg 1x1) kullanılmıştır. Baştan belirlenmiş sürenin (1 veya 6 ay) sonundan 12. ayın sonuna dek rivaroksaban 15 mg 1x1 (kreatinin klirensi <30 mL/dk ise 10 mg 1x1) ile birlikte aspirin 75–100 mg 1x1 kullanılmıştır.

Grup 3 olgularda ise baştan belirlenmiş süre (1, 6

veya 12 ay) boyunca warfarin (hedef INR 2.0–3.0 olacak biçimde) ile birlikte aspirin 75–100 mg 1x1 ve klopidogrel 75 mg 1x1 veya katılımcıların %15'ini aşmayacak biçimde tikagrelor 90 mg 2x1 veya prasugrel 10 mg 1x1) kullanılmıştır. Baştan belirlenmiş sürenin (1 veya 6 ay) sonundan 12. ayın sonuna dek warfarin (hedef INR 2.0–3.0 olacak biçimde) ile birlikte aspirin 75–100 mg 1x1 kullanılmıştır.

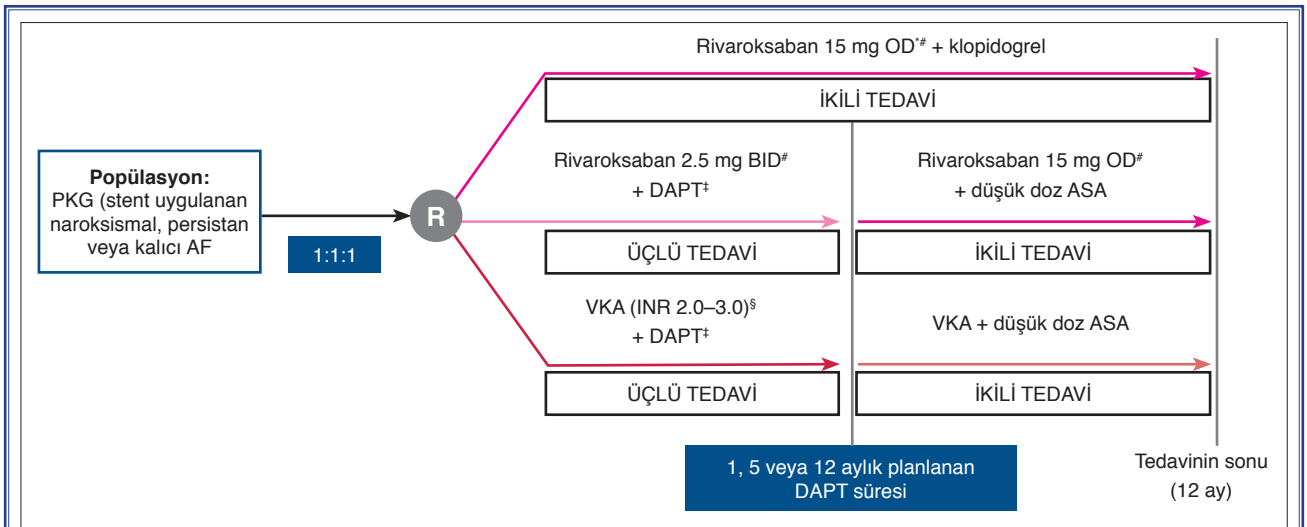
Çalışmanın birincil güvenlik sonlanım noktası tedavi süresince gözlenen "klinik önemi olan kanama"dır (TIMI majör veya TIMI minör kanama veya tıbbi yardım gerektiren kanama).

Sekonder sonlanım noktaları ise majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya inme) ve stent trombozudur.

### Bulgular

Çalışmaya 2124 olgu dahil edilmiştir. Bunların 1049'u başlangıçta 12 ay süreyle ikili antiplatelet tedavi planlanmış olgulardan oluşmaktadır. Her tedavi grubunda yaklaşık 710 olgu bulunmaktadır. Olguların yaklaşık %50'sinde koroner stentlemeyi gerektiren indeks olay bir akut koroner sendromdur. %65 olguda ilaç salınımlı stent kullanılmıştır. P2Y12i olarak sıklıkla (%95) klopidogrel kullanılmıştır. Çalışma ilacının kalıcı olarak erken bırakılması oranı tedavi gruplarında sırasıyla %21, %21.2 ve %29.4 olarak gerçekleşmiştir ve Grup 3'de diğer iki gruba kıyasla anlamlı biçimde fazladır. Warfarinin kullanılmış olduğu bu grupta INR'nin terapötik aralıkta kalma oranı %65'tir.

On iki ayda, birincil güvenlik sonlanım noktası Grup 1 ve 2'de Grup 3'e kıyasla anlamlı biçimde az gözlen-



**Şekil 1.** Çalışma tasarımı. \*CrCl 30–49 mL/dak: 10 mg OD; #İlk doz kılıf çıkarıldıktan 72–96 saat sonra; †ASA (günde 75–100 mg) + klopidogrel (günde 75 mg) (alternatif olarak prasugrel veya tikagrelora izin verilmiş, ancak %15 ile sınırlandırılmıştır); §İlk doz kılıf çıkarıldıktan 12–72 saat sonra.

miştir (%16.8, %18 ve %26.7, sırasıyla) (Tablo 1). TIMI majör ve TIMI minör kanama oranları her 3 grupta da benzerdir. Tıbbi yardım gerektiren kanama oranı ise Grup 1 ve Grup 2'de Grup 3'e kıyasla, sırasıyla %39 ve %33 oranında daha az görülmüştür.

Majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar her 3 grupta da benzer oranda izlenmiştir (%6.5, %5.6 ve %6.0, sırasıyla) (Tablo 2). Stent trombozu da her 3 grupta %1'in altında ve benzer sıklıkla kaydedilmiştir. 6 ay süreyle ikili antiplatelet ilaç alan grupla sınırlı olmak kaydıyla, Grup 2'de Grup 3'e kıyasla daha fazla inme sıklığı kaydedilmiştir (%2.7'ye karşı %0, p=0.02).

### Tartışma ve yorum

PIONEER AF-PCI çalışmasında AF'nu olup, koroner stentleme nedeniyle antiplatelet tedavi ihtiyacı olan olgularda 3 tedavi stratejisi emniyet bakımından karşılaştırılmış ve rivaroksaban barındıran 2 farklı strateji warfarin içeren ve standart tedavi diyebileceğimiz stratejiye kıyasla daha emniyetli bulunmuştur. Bu çalışmanın temel amacı, koroner stentleme sonrası ilk 12 aylık

dönemde kanama açısından en emniyetli antitrombotik tedavi stratejisini saptamaktır. Çalışmanın başlığı da bu amacı açık biçimde yansıtmaktadır. Etkinlik sonlanım noktası (majör kardiyovasküler olaylar) her 3 strateji ile benzer bulunmuş olsa da, geniş güvenlik aralıkları bu bağlamda yorum yapmayı sağlıklı kılmaktadır; niçin bu husus çalışmanın özetinin son cümlesinde de araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Hal böyle iken, inme sıklığı ile ilgili olarak sadece 6 aylık ikili antiplatelet kullanımı olan grupta gözlenmiş olan daha yüksek oranı ihtiyatla karşılamak ve bu bulgunun tip 1 hata veya tesadüfi olabileceğini değerlendirmekte fayda vardır. Etkinlik anlamında bu stratejiler arasında anlamlı bir fark saptayabilecek güçte bir çalışmada her 3 tedavi kolunda yaklaşık 13.500 olguya ihtiyaç vardır ki, böyle bir çalışmanın tamamlanabilmesi çok güç görünmektedir. Dolayısı ile PIONEER AF-PCI çalışmasını değerlendirirken, çalışmanın birincil amacı olan emniyet verilerine odaklanmakta fayda vardır.

Warfarinin kullanıldığı ve terapötik aralıkta geçen

**Tablo 1. Birincil güvenlik sonlanım noktası**

	Grup 1 (n=696)	Grup 2 (n=706)	Grup 3 (n=697)	Grup 1 vs Grup 3		Grup 2 vs Grup 3	
				HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Klinik önemi olan kanama	109 (16.8)	117 (18)	167 (26.7)	0.59 (0.47–0.76)	<0.001	0.63 (0.50–0.80)	<0.001
Majör kanama	14 (2.1)	12 (1.9)	20 (3.3)	0.66 (0.33–1.31)	0.23	0.57 (0.28–1.16)	0.11
Minör kanama	7 (1.1)	7 (1.1)	13 (2.2)	0.51 (0.20–1.28)	0.14	0.50 (0.20–1.26)	0.13
Tıbbi bakım gerektiren kanama	93 (14.6)	102 (15.8)	139 (22.6)	0.61 (0.47–0.80)	<0.001	0.67 (0.52–0.86)	0.002

HR: Zarar oranı; GA: Güven aralığı.

**Tablo 2. Sekonder sonlanım noktaları**

	Grup 1 (n=694)	Grup 2 (n=704)	Grup 3 (n=695)	Grup 1 vs Grup 3		Grup 2 vs Grup 3	
				HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Majör istenmeyen KV olay	41 (6.5)	36 (5.6)	36 (6.0)	1.08 (0.69–1.68)	0.75	0.93 (0.59–1.48)	0.76
KV ölüm	15 (2.4)	14 (2.2)	11 (1.9)	1.29 (0.59–2.80)	0.52	1.19 (0.54–2.62)	0.66
Miyokard infarktüsü	19 (3.0)	17 (2.7)	21 (3.5)	0.86 (0.46–1.59)	0.62	0.75 (0.40–1.42)	0.37
İnme	8 (1.3)	10 (1.5)	7 (1.2)	1.07 (0.39–2.96)	0.89	1.36 (0.52–3.58)	0.53
Stent trombozu	5 (0.8)	6 (0.9)	4 (0.7)	1.20 (0.32–4.45)	0.79	1.44 (0.40–5.09)	0.57

KV: Kardiyovasküler; HR: Zarar oranı; GA: Güven aralığı.

süre oranının bir hayli yüksek (%65) olduğu bu çalışmada rivaroksaban içeren 2 tedavi stratejisinin kanama açısından daha emniyetli bulunmuş olması kayda değer bir veridir. Standart diyebileceğimiz ve warfarin ile birlikte bir süre ikili, daha sonra tekli antiplateletten oluşan tedaviden daha emniyetli olduğu gösterilmiş 2 farklı rivaroksaban stratejisine biraz daha yakından bakmakta fayda vardır.

Bu stratejilerden ilki (Grup 1), koroner stentleme sonrası (ki bu olguların yaklaşık %50'sinde koroner stentlemeyi gerektiren olay bir akut koroner sendromdur) ilk 12 ayda rivaroksaban 15 mg 1x1 (veya kreatinin klirensi 30–50 mL/dk ise 10 mg 1x1) + tekli antiplatelet (klopidogrel (yaklaşık %95'inde), tikagrelor veya prasugrel) kullanımını içermektedir. Dikkat edilirse burada hiç “üçlü” tedavi (oral antikoagülan + ikili antiplatelet) yoktur. Kimileri bu stratejiye “WOEST-benzeri” strateji adını vermektedir. WOEST çalışmasında,<sup>[8]</sup> antikoagülan tedavi endikasyonu bulunan ve koroner stentlemeye giden olgularda “ikili” tedavi (Vitamin K antagonisti (VKA) + klopidogrel) ile “üçlü” tedavi (VKA + aspirin + klopidogrel) kıyaslanmış ve “ikili” tedavinin kanama bakımından daha emniyetli olduğu gösterilmiştir. PIONEER AF-PCI'dan farklı olarak, WOEST çalışmasındaki hastalarda oral antikoagülan endikasyonu sadece AF'dan oluşmaktadır; olguların yaklaşık %70'inde AF vardır ve kullanılan oral antikoagülan tümünde VKA'dır. Önemli olan bir diğer husus da, Grup 1'de kullanılan stratejideki rivaroksaban dozu aslında AF'na bağlı inme/sistemik emboliden korunmada test edilmiş dozdan daha düşük bir dozdur. Hatırlanacak olursa, bu endikasyonda test edilmiş ve onaylanmış olan rivaroksaban dozu 20 mg 1x1 (veya kreatinin klirensi 30–49 mL/dk ise 15 mg 1x1)'dir.<sup>[9]</sup> Kreatinin klirensi 50 mL/dk üzerinde olan nonvalvüler AF olgularında rivaroksaban 15 mg 1x1 test edilmiş bir doz olmamakla birlikte, eşlik eden antiplatelet tedavi gereksinimi nedeniyle artmış kanama ihtimalinin yükseldiği bu kritik 12 aylık dönemde böyle bir rivaroksaban dozlaması akla yatkın durmaktadır. Gerçek hayattan alınan verilerde de, muhtemelen hekimlerdeki kanama kaygısı sonucu, olması gerekenin üstünde bir sıklıkta 15 mg 1x1 rivaroksaban kullanımı izlenmektedir.<sup>[10]</sup> Her ne kadar etkinliği kanıtlanmamış olsa da, PIONEER AF PCI çalışmasında kanıtlanmış emniyeti nedeniyle koroner stentleme sonrasındaki bu 12 aylık döneme kısıtlı olmak kaydıyla, klopidogrel ile birlikte rivaroksaban 15 mg 1x1 (kreatinin klirensi 30–50 mL/dk ise 10 mg 1x1) klinisyenlerin ilgisini çekecek gibi durmaktadır. Bu yaklaşımın kılavuzlara ne şekilde yansıtacağını zaman gösterecektir.

Grup 2'de kullanılmış stratejide, birlikte ikili antiplatelet kullanılan dönemde rivaroksaban dozunun çok düşük (2.5 mg 2x1) tutulduğunu, antiplatelet ilaç sayısı bire indikten sonra ise Grup 1'de kullanılan rivaroksa-

ban dozuna (15/10 mg 1x1) geçildiğini görüyoruz. Üçlü tedavi döneminde uygulanan yöntem kimilerince “ATLAS-benzeri” olarak tanımlanmaktadır. Hatırlanacak olursa ATLAS ACS-2 TIMI 51 çalışmasında,<sup>[11]</sup> akut koroner sendromlu olgularda ikili antiplatelet tedaviye eklenen düşük doz rivaroksaban (2.5 mg 2x1) kabul edilebilir bir kanama yan etkisi profili ile birlikte, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve inmeden oluşan bileşik sonlanım noktasında anlamlı azalmaya yol açmış ve kılavuza girmişti.<sup>[12]</sup> ATLAS ACS-2 TIMI 51 bir AF çalışması değildi ve doğrusu kullanılan doz (2.5 mg 2x1), rivaroksabanın AF'ye bağlı inme profilaksisinde onay aldığı dozun bir hayli altında duruyor ve hatta yeterince koruyucu olamayacağı endişesi yaratıyor. Tüm bu nedenlerden ötürü, PIONEER AF PCI çalışmasının bu kolundaki stratejinin klinik pratikte kendisine yer bulabilmesi olasılığı zayıf durmakla birlikte bu stratejinin de kılavuzlara yansıtıp yansımayacağını yakın zamanda göreceğimizi düşünüyorum.

Sonuç olarak, nonvalvüler AF'nu olan KAH olgularında, koroner stentleme sonrasındaki 1 yıllık dönemde rivaroksabanın farklı dozlarını içeren 2 strateji de, warfarin içeren ve standart kabul edilen antitrombotik tedavi stratejisine kıyasla “klinik önemi olan kanama” bakımından daha emniyetli bulunmuştur. Etkinlik bakımından her 3 strateji benzer olsa da, geniş güvenlik aralıkları nedeniyle bu bağlamda net bir sonuca varmak mümkün değildir.

**İlgi çakışması (conflict of interest):** Yazar çeşitli platformlarda Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.'ne profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

### Kaynaklar

1. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311–8. [\[CrossRef\]](#)
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609–78. [\[CrossRef\]](#)
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071–104. [\[CrossRef\]](#)
4. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with sing-

- le, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433–41. [\[CrossRef\]](#)
5. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation* 2010;121:2067–70. [\[CrossRef\]](#)
  6. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:522–34. [\[CrossRef\]](#)
  7. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–34. [\[CrossRef\]](#)
  8. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–15. [\[CrossRef\]](#)
  9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. [\[CrossRef\]](#)
  10. Başaran Ö, Dogan V, Beton O, Tekinalp M, Aykan AC, Kalaycıoğlu E, et al; Collaborators. Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4672. [\[CrossRef\]](#)
  11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19. [\[CrossRef\]](#)
  12. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315. [\[CrossRef\]](#)