

# Il rischio emorragico nei pazienti candidati ad angioplastica coronarica: come definire, identificare e trattare i pazienti ad alto rischio

Luigi Fimiani<sup>1</sup>, Giulia Laterra<sup>1</sup>, Alessandro Caracciolo<sup>1</sup>, Enrico Cerrato<sup>2</sup>, Fabrizio D'Ascenzo<sup>3</sup>, Raffaele Piccolo<sup>4</sup>, Davide Capodanno<sup>5</sup>, Francesco Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "G. Martino", Università degli Studi, Messina

<sup>2</sup>Unità Funzionale Interaziendale di Emodinamica, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO) e ASL TO3 Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)

<sup>3</sup>Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Città della Salute e della Scienza, Torino

<sup>4</sup>Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli "Federico II", Napoli

<sup>5</sup>Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Università degli Studi, Catania

A significant proportion of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) is deemed at high bleeding risk. Definition and identification of high bleeding risk patients at the time of PCI is extremely important to inform decision-making regarding antithrombotic treatment selection and optimize the balance between ischemic and bleeding risk. The recent introduction of standardized definitions and tools to identify and treat patients at high bleeding risk is promising to improve evidence-based care in this subgroup of patients.

**Key words.** Bleeding risk; Dual antiplatelet therapy; Percutaneous coronary intervention; PRECISE-DAPT; Score; Stent.

G Ital Cardiol 2020;21(2 Suppl 1):55-135

## INTRODUZIONE

L'introduzione di terapie antitrombotiche più efficaci e potenti ha consentito la progressiva riduzione degli eventi ischemici associata, tuttavia, ad un sostanziale aumento delle complicanze emorragiche<sup>1</sup>. Di conseguenza è stato necessario aumentare il livello di attenzione nei riguardi di questi eventi potenzialmente fatali e identificare tempestivamente i pazienti ad alto rischio emorragico (*high-bleeding risk*, HBR). Individuare preventivamente questi pazienti, oltre la mera stratificazione prognostica, può supportare l'utilizzo di specifiche pratiche per ottimizzare il trattamento medico. Recentemente sono state proposte diverse definizioni e strumenti per valutare in maniera oggettiva e riproducibile il rischio emorragico nel singolo paziente. L'utilizzo appropriato di questi elementi è supportato dalle linee guida internazionali e può rappresentare un utile alleato per informare il trattamento antitrombotico più appropriato, ottimizzando il bilancio rischio/beneficio dopo angioplastica coronarica (PCI)<sup>2,3</sup>. In questa rassegna abbiamo esplorato le attuali evidenze scientifiche sulla PCI nei pazienti HBR focalizzando la nostra attenzione su quattro quesiti fondamentali:

- Qual è la rilevanza clinica degli eventi emorragici nei pazienti sottoposti a PCI?

- Quali sono le definizioni cliniche standardizzate per gli eventi emorragici?
- Come definire e identificare i pazienti HBR?
- Quali misure attuare per ridurre il rischio di sanguinamento dopo PCI nei pazienti HBR?

## QUAL È LA RILEVANZA CLINICA DEGLI EVENTI EMORRAGICI NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD ANGIOPLASTICA CORONARICA?

Nel 2018 in Italia sono stati effettuati 158689 interventi di PCI<sup>4</sup>. In questo contesto la duplice terapia antiaggregante (DAPT), costituita dall'associazione di aspirina ed un inibitore del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, rappresenta il trattamento standard dopo PCI ed impianto di stent medicato<sup>3,5</sup> con l'obiettivo di ridurre il rischio di trombosi coronarica, sia a livello del segmento sottoposto a stenting, sia a livello di altri segmenti inizialmente non trattati<sup>6-9</sup>. Gli agenti antitrombotici sono però associati a un aumento del rischio di complicanze emorragiche, la cui entità è in genere proporzionale alla loro potenza e al tempo di esposizione<sup>10,11</sup>. Negli ultimi 20 anni, gli eventi emorragici in cardiologia sono raddoppiati: un rapporto del registro svedese SWEDEHEART ha evidenziato un aumento assoluto delle emorragie intraospedaliere dell'1% e un aumento delle emorragie extraospedaliere del 2.3%<sup>12</sup>.

Oggi si stima che in Italia circa il 30% dei pazienti sottoposti a DAPT dopo PCI sia ad alto rischio di sanguinamento<sup>13</sup>. È importante sottolineare come l'impatto clinico degli eventi emorragici sia notevole in quanto, come dimostrato da vari studi, gli eventi emorragici durante trattamento antitromboti-

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Costa Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico "G. Martino", Università degli Studi, Via Consolare Valeria 1, 98124 Messina  
e-mail: dottfrancescocosta@gmail.com

co sono associati ad un aumento significativo della mortalità (Figura 1). In un'analisi dello studio TRACER, che ha esplorato l'impatto prognostico degli eventi emorragici di varia gravità dopo una sindrome coronarica acuta, è stato osservato che le emorragie minori non associate all'attivazione di un percorso medico (*nuisance bleeding* – Bleeding Academic Research Consortium [BARC] classe 1) non aumentavano il rischio di mortalità<sup>14</sup>. Al contrario sanguinamenti minori che portavano all'attivazione di un percorso medico (BARC classe 2) erano associati ad un aumento significativo del 70% della mortalità per tutte le cause a 2 anni. L'impatto prognostico è risultato ancora maggiore per i sanguinamenti maggiori che portavano a una riduzione significativa dell'emoglobina o all'emotrasfusione (BARC classe 3), dove il rischio di mortalità aumentava da 2.7 a 28.2 volte. Questo rischio è risultato sovrapponibile o addirittura superiore rispetto all'impatto prognostico di un nuovo infarto miocardico (IM) durante il follow-up<sup>14</sup>.

Oltre al loro impatto prognostico, gli eventi emorragici sono spesso causa di scarsa compliance al trattamento e di un peggioramento della qualità di vita<sup>15-17</sup>.

In considerazione di questi argomenti, si è sviluppata negli ultimi anni una maggiore attenzione alla prevenzione degli eventi emorragici nei pazienti sottoposti a PCI. Questa è basata sulla maggiore consapevolezza di questi eventi clinici, attraverso l'uso di definizioni standardizzate per gli eventi emorragici frutto dell'esperienza derivata dai trial clinici, e infine dallo sviluppo di definizioni oggettive e condivise che

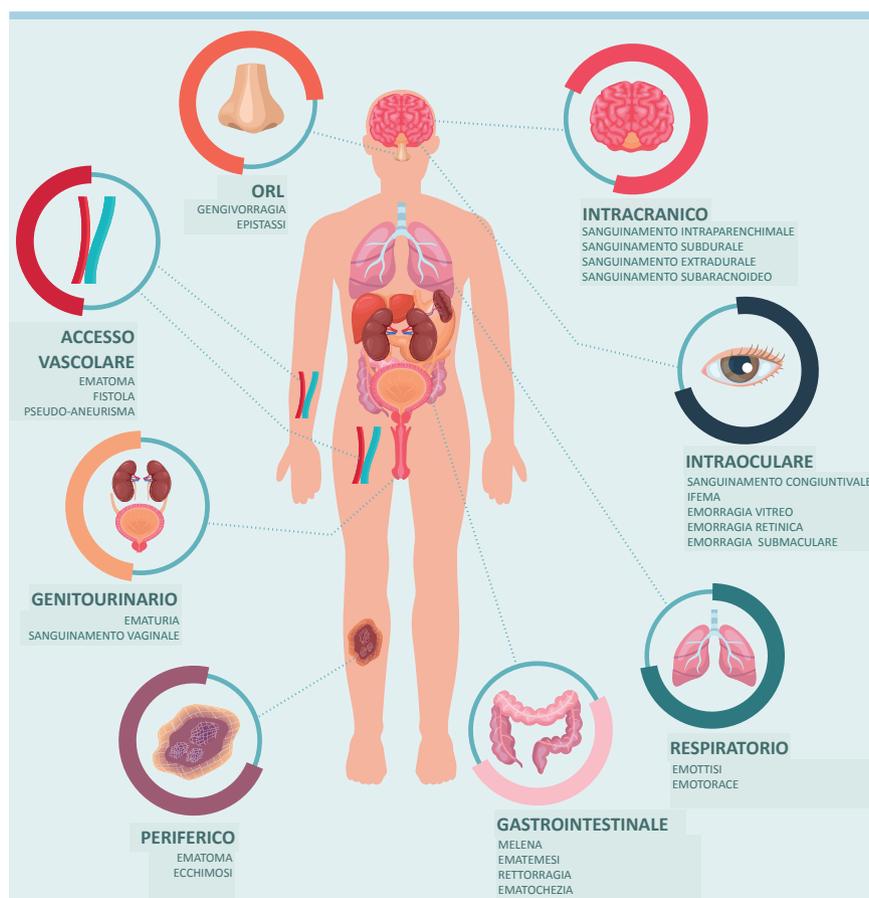
hanno permesso di identificare con maggiore precisione il sottogruppo di pazienti HBR su cui focalizzare le strategie di prevenzione.

## QUALI SONO LE DEFINIZIONI CLINICHE STANDARDIZZATE PER GLI EVENTI EMORRAGICI?

Uno dei fattori che in passato ha rallentato la valutazione sistematica degli eventi emorragici in corso di trattamento antitrombotico è l'eterogeneità delle definizioni usate per qualificarli<sup>18,19</sup>, rendendo poi difficile l'interpretazione del significato clinico di questi eventi e la loro comparazione con altri trattamenti proposti<sup>20</sup>.

Le prime definizioni standardizzate per l'aggiudicazione degli eventi emorragici sono state proposte dai gruppi TIMI e GUSTO oltre 30 anni fa, per definire e classificare eventi emorragici in pazienti sottoposti a fibrinolisi, e risultano tuttora in uso (Tabella 1). Mentre la definizione GUSTO si basa soprattutto su criteri clinici (es. la necessità di emotrasfusioni, il sanguinamento intracranico o quello associato ad instabilità emodinamica), i criteri TIMI includono parametri laboratoristici quantitativi come la riduzione di emoglobina dopo il sanguinamento.

Più recentemente gruppi accademici indipendenti hanno sviluppato delle definizioni e dei criteri per l'aggiudicazione degli eventi emorragici specifici.



**Figura 1.** Localizzazione e presentazione clinica dei sanguinamenti extraospedalieri nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica.

**Tabella 1.** Definizioni di sanguinamento utilizzate nei maggiori trial clinici.

BARC 1	Sanguinamento che non richiede l'attenzione medica o l'ospedalizzazione
BARC 2	Sanguinamento che non soddisfa i criteri BARC 3-4-5, ma ha almeno uno dei seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> <li>– necessità di intervento medico non chirurgico,</li> <li>– necessità di ospedalizzazione,</li> <li>– valutazione clinica immediata.</li> </ul>
BARC 3a	Sanguinamento associato a perdita di emoglobina tra 3-5 g/dl, o che necessita di emotrasfusione
BARC 3b	Sanguinamento associato a perdita di emoglobina $\geq 5$ g/dl, tamponamento cardiaco, necessità di intervento chirurgico per l'emorragia, necessità di farmaci vasoattivi
BARC 3c	Sanguinamento intracranico (esclusi i microsanguinamenti o infarcti emorragici; sono inclusi i sanguinamenti intraspinali), emorragia intraoculare con compromissione del visus
BARC 4	Sanguinamento correlato a bypass aortocoronarico: sanguinamento intracranico perioperatorio entro 48 h; reintervento dopo chiusura di sternotomia per controllare il sanguinamento; trasfusione di più di 5 sacche di emoderivati entro 48 h; drenaggio ematico maggiore di 2 L in 24 h dopo chirurgia
BARC 5	Sanguinamento fatale
TIMI minimo	Qualunque emorragia clinicamente evidente associata ad una diminuzione di meno di 3 g/dl di emoglobina o 9% dell'ematocrito
TIMI minore	Perdita di sangue con diminuzione dell'emoglobina tra 3 e 5 g/dl, o dell'ematocrito tra 10 e 15%
TIMI maggiore	Emorragia intracranica o diminuzione dell'emoglobina $\geq 5$ g/dl o diminuzione dell'ematocrito $\geq 15\%$
GUSTO lieve	Sanguinamento che non soddisfa i criteri severo o moderato
GUSTO moderato	Sanguinamento che richiede una trasfusione di sangue, in assenza di instabilità emodinamica
GUSTO severo	Emorragia intracranica o sanguinamento che causa compromissione emodinamica e richiede un intervento
ISTH minori	Sanguinamento che richiede l'attenzione medica
ISTH maggiori	Riduzione dell'emoglobina $> 2$ g/dl, o necessità di trasfusione di almeno 2 unità di emoderivati, o emorragia in sito critico (emorragia intracranica, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, emopericardio, intra-articolare), o emorragia fatale

Il BARC<sup>21</sup>, un consorzio formato da ricercatori accademici indipendenti, organizzazioni di ricerca clinica e partner dell'industria, sotto l'egida della Food and Drug Administration americana, ha sviluppato una nuova definizione di sanguinamento focalizzata sia su criteri clinici che di laboratorio (Tabella 1). Questa definizione è stata estensivamente validata negli anni, ed ha permesso di evidenziare l'impatto prognostico dei sanguinamenti maggiori, ma anche di quelli minori

che in precedenza venivano sottovalutati<sup>22</sup>. Infatti, l'impatto prognostico degli eventi emorragici rispetto al più temuto IM, dipende sostanzialmente dalla gravità del sanguinamento<sup>14</sup>.

Un'altra definizione sviluppata da una società scientifica, e molto diffusa negli studi clinici, è quella dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)<sup>23</sup>. Anche questa prende in considerazione la sede del sanguinamento oltre ad aspetti clinici e laboratoristici per definire la gravità dell'evento emorragico (Tabella 1).

## COME DEFINIRE E IDENTIFICARE I PAZIENTI AD ALTO RISCHIO EMORRAGICO?

Definire il rischio clinico dei pazienti HBR e le caratteristiche cliniche che permettano la loro identificazione è di primaria importanza, soprattutto per le specifiche attitudini necessarie in questo sottogruppo in termini di terapia antitrombotica.

Recentemente l'Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) ha definito HBR il gruppo di pazienti con un rischio stimato di sanguinamenti maggiori BARC 3 e 5  $\geq 4\%$  annuo, ed un rischio di sanguinamenti intracranici  $\geq 1\%$  annuo<sup>24</sup>. Questa stima, seppur arbitraria, serve a definire oggettivamente cosa si intende per HBR.

Numerosi elementi possono essere utilizzati per identificare preventivamente pazienti considerati HBR.

In una survey pubblicata nel 2015 le caratteristiche maggiormente considerate per l'identificazione di pazienti HBR erano l'età avanzata, l'insufficienza renale cronica, l'anemia e una anamnesi positiva per pregressi eventi emorragici<sup>25</sup>.

Recentemente l'ARC-HBR ha identificato 20 criteri clinici per individuare i pazienti HBR<sup>24</sup>. Questi criteri, selezionati da un gruppo di esperti in base alle evidenze scientifiche disponibili, sono stati suddivisi in maggiori e minori (Tabella 2). La presenza di almeno 1 criterio maggiore o 2 criteri minori permette di definire il paziente HBR. L'età avanzata è ovviamente un fattore chiave ma non indispensabile nella definizione di HBR, e se  $\geq 75$  anni rientra tra i criteri minori dell'ARC-HBR. Questa classe di pazienti, in continuo aumento, rappresenta almeno un terzo di tutta la popolazione con sindrome coronarica acuta. L'età avanzata e lo sviluppo di comorbidità si associa ad un aumento del rischio di complicanze emorragiche e ad un bilancio svantaggioso in corso di trattamenti antitrombotici prolungati o potenti. Nello studio TRITON-TIMI 38 pazienti con età  $> 75$  anni non ottenevano un beneficio dal trattamento con prasugrel 10 mg che si associava ad un aumento significativo degli eventi emorragici<sup>26</sup>. Alla stessa maniera nello studio PRODIGY, pazienti anziani trattati con DAPT per 24 mesi subivano un aumento significativo degli eventi emorragici BARC 2, 3 e 5 rispetto ad una DAPT per 6 mesi, con un aumento del rischio assoluto emorragico in questa categoria superiore rispetto a pazienti più giovani<sup>27</sup>.

L'insufficienza renale cronica (IRC) severa (filtrato glomerulare  $< 30$  ml/min) rappresenta un criterio maggiore nella definizione ARC-HBR, mentre l'IRC moderata (filtrato glomerulare 30-59 ml/min) rappresenta un criterio minore. L'IRC può essere associata ad un aumentato rischio di sanguinamento per diversi motivi, tra cui l'imprevedibile farmacocinetica degli antitrombotici con rischio di accumulo e sovradosaggio.

L'anemia è un fattore determinante nella definizione del rischio emorragico, essendo un potenziale marker di sanguinamento silente o di comorbidità e fragilità clinica. L'anemia

**Tabella 2.** Criteri maggiori e minori di alto rischio emorragico al momento dell'angioplastica coronarica secondo l'Academic Research Consortium for High Bleeding Risk.

Maggiori
Uso pregresso di OAC
IRC severa (eGFR <30 ml/min)
Hb 11 g/dl
Sanguinamento spontaneo che ha richiesto ospedalizzazione o trasfusione nei 6 mesi precedenti
Trombocitopenia moderata/severa (PLT <100x10 <sup>9</sup> /l)
Diatesi emorragica
Cirrosi epatica con ipertensione portale
Cancro attivo (esclusi cancro della pelle non melanoma) nei 12 mesi precedenti
Emorragia intracranica spontanea o emorragia intracranica traumatica nei 12 mesi precedenti, MAV, ictus ischemico moderato-severo nei 6 mesi precedenti
Intervento di chirurgia maggiore non differibile in DAPT
Recente (nei 30 giorni precedenti la PCI) trauma maggiore o chirurgia maggiore
Minori
Età ≥75 anni
IRC moderata (eGFR 30-59 ml/min)
Hb 11-12.9 g/dl (maschio) e 11-11.9 (femmina)
Sanguinamento spontaneo che ha richiesto l'ospedalizzazione o trasfusione nei 12 mesi precedenti
Uso di FANS o steroidi a lungo termine
Qualunque ictus ischemico che non incontri i criteri maggiori

DAPT, duplice terapia antiaggregante; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; Hb, emoglobina; IRC, insufficienza renale cronica; MAV, malformazioni artero-venose cerebrali; OAC, anticoagulanti orali; PCI, angioplastica coronarica; PLT, conta piastrinica. Modificata da Urban et al.<sup>24</sup>.

è considerata un criterio maggiore se il valore basale di emoglobina è <11 g/dl, o un criterio minore se compreso tra 11-12.9 g/dl negli uomini e 11-11.9 g/dl nelle donne. L'anemia si riscontra frequentemente tra i pazienti con malattie cardiovascolari e influisce in modo significativo sulla prognosi nei pazienti con insufficienza cardiaca e nei pazienti con coronaropatia sottoposti a PCI<sup>28</sup>.

Il cancro in fase attiva (diagnosi di tumore nei 12 mesi antecedenti e con terapia antitumorale ancora in corso) è considerato criterio maggiore di HBR secondo l'ARC. Il cancro è associato a uno stato di ipercoagulabilità con una maggiore attivazione ed aggregazione piastrinica, nonostante l'aumento della prevalenza di trombocitopenia<sup>29,30</sup>, e la PCI è il più comune approccio di rivascolarizzazione coronarica in questi pazienti.

La trombocitopenia moderata o severa (<100.000 elementi per mm<sup>3</sup>) è considerata un criterio maggiore ARC-HBR. I pazienti sottoposti a PCI con trombocitopenia cronica hanno, infatti, un rischio più che raddoppiato di sanguinamento post-procedurale e maggiori complicanze post-procedurali<sup>31,32</sup>. Questo si associa ad una maggiore mortalità intraospedaliera<sup>33</sup> ed il rischio di sanguinamento sembra essere proporzionale al grado di trombocitopenia.

Il trattamento con anticoagulanti orali è considerato un criterio maggiore ARC-HBR. L'associazione di anticoagulanti orali e terapia antiaggregante piastrinica a seguito di una PCI è caratterizzata da un elevato rischio emorragico con un aumento di 3-5 volte rispetto al basale<sup>34,35</sup>.

Una storia clinica di sanguinamenti spontanei o di trasfusione è considerata un criterio maggiore se tali eventi sono avvenuti nei 6 mesi antecedenti la PCI, mentre è un criterio minore se avvenuti tra 6-12 mesi antecedenti la PCI. Un'anamnesi positiva per pregressi eventi emorragici è risultata il singolo elemento maggiormente associato ad un aumento del rischio emorragico in diversi studi clinici<sup>36,37</sup>. Nello studio PRECISE-DAPT<sup>36</sup>, un'anamnesi positiva per pregressi eventi spontanei che avessero richiesto l'attenzione medica era associata ad un aumento di 4 volte del rischio di sanguinamenti extraospedalieri.

La diatesi emorragica cronica, intesa come condizione ereditaria o acquisita che si associa ad aumentato rischio emorragico (es. disfunzione piastrinica o alterazione della cascata coagulativa), è considerata un criterio maggiore.

La cirrosi epatica con ipertensione portale è considerata un criterio maggiore secondo ARC-HBR. L'insufficienza epatica cronica è legata a una profonda alterazione dell'emostasi a seguito della ridotta produzione di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, della trombocitopenia indotta dal sequestro splenico per ipertensione portale e l'associata disfunzione piastrinica. In più lo sviluppo di varici esofagee può portare a sanguinamenti gastrointestinali potenzialmente fatali. La classificazione Child-Pugh e la MELD scale (Model for End-stage Liver Disease) è utile per definire il grado di compromissione della funzione epatica ed il rischio di mortalità, ma non direttamente il rischio emorragico<sup>38</sup>.

La presenza di malformazioni arterovenose cerebrali, un'anamnesi di pregressa emorragia intracranica ed ictus ischemico nei 6 mesi antecedenti alla PCI (con scala NIHSS ≥5 alla presentazione clinica) rappresentano criteri maggiori per HBR. L'ictus ischemico che non rientra nella definizione precedente è considerato un criterio minore per HBR. Questo gruppo di pazienti è stato spesso escluso dai maggiori trial. Nello studio PLATO i pazienti con storia di attacco ischemico transitorio o ictus ischemico avevano un rischio significativamente più alto di emorragia intracranica entro l'anno rispetto alla popolazione generale<sup>39</sup>, mentre nello studio TRITON-TIMI 38<sup>26</sup> pazienti con pregresso ictus erano associati ad aumento degli eventi avversi se trattati con prasugrel. In pazienti con recenti ictus lacunari, l'aggiunta di clopidogrel all'aspirina non solo non ha ridotto significativamente il rischio di ictus ricorrente, ma ha aumentato significativamente il rischio di sanguinamento e di morte<sup>40</sup>. Per quanto riguarda i pazienti con malformazioni arterovenose cerebrali, in assenza di dati prospettici di confronto sul trattamento antitrombotico e visto il più alto rischio a lungo termine di emorragie intracraniche, un trattamento conservativo sembra l'opzione più ragionevole in questi pazienti.

Gli interventi chirurgici non differibili entro i 30 giorni dopo la PCI rientrano nei criteri maggiori per HBR. Quando possibile, è importante bilanciare il rischio di sanguinamento e il rischio di sospensione della DAPT, in linea con il principio *primum non nocere* nel periodo immediatamente successivo alla PCI<sup>41</sup>.

Il trattamento a lungo termine con farmaci antinfiammatori non steroidei e steroidi (≥4 giorni/settimana) è considerato come criterio minore per HBR. L'utilizzo di questi farmaci

è associato ad un incremento dose-dipendente del rischio emorragico gastrointestinale.

Recentemente la definizione ARC-HBR è stata validata in maniera indipendente nel contesto del registro CREDO-Kyoto42. In questa popolazione i pazienti definiti come HBR erano associati a un significativo aumento degli eventi emorragici GUSTO moderati o severi ad 1 anno (10.4% vs 3.4%) e a 5 anni (18.9% vs 6.6%;  $p < 0.0001$ ). La presenza di multipli criteri di rischio era associata a un incremento lineare del rischio emorragico (nessun criterio: 6.6%,  $\geq 2$  minori: 14.7%, 1 maggiore: 18.5%; 2 maggiori: 30.6%,  $\geq 3$  maggiori: 49.9%,  $p < 0.0001$ )<sup>42</sup>.

### QUALI MISURE ATTUARE PER RIDURRE IL RISCHIO DI SANGUINAMENTO DOPO ANGIOPLASTICA CORONARICA NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO EMORRAGICO?

La DAPT dopo PCI è di fondamentale importanza per ridurre il rischio di trombosi dello stent e di eventi ischemici coronarici. Numerosi criteri vengono presi in considerazione per personalizzare la durata nella DAPT nei pazienti ad alto rischio ischemico<sup>43,44</sup>. Nei pazienti HBR la necessità di ridurre la durata della terapia per prevenire complicazioni emorragiche è stata tradizionalmente associata all'utilizzo di stent metallici (BMS), al posto dei più efficaci stent medicati (DES)<sup>5</sup>, perché considerati più sicuri in corso di periodi molto corti di terapia antitrombotica<sup>45,46</sup>. Questo concetto, introdotto dopo l'evidenza di un eccesso di trombosi tardiva di stent con i DES di prima generazione, è stato progressivamente superato con l'introduzione di DES di nuova generazione con profilo ridotto e polimero biocompatibile. Il primo trial a testare l'impatto di DES di seconda generazione contro i BMS in candidati non ottimali all'uso di DES è stato lo studio ZEUS<sup>47</sup>. Nello studio ZEUS, 1606 pazienti sono stati randomizzati ad impianto di un DES a rilascio di zotarolimus (Endeavor) o a BMS. L'outcome primario, comprensivo di eventi avversi cardiovascolari a 12 mesi (morte per tutte le cause, IM, rivascularizzazione del vaso target) è stato ridotto nel gruppo DES (17.5%) rispetto al gruppo BMS (22.1%) ed il rischio emorragico nei due bracci è risultato simile (sanguinamenti maggiori/minori TIMI: 1.7% vs 2.1%,  $p = 0.72$ ). Una grossa proporzione dei pazienti inclusi nello studio era composta da pazienti assegnati obbligatoriamente ad una DAPT molto breve (30 giorni) in vista dell'elevato rischio emorragico. In questo sottogruppo di pazienti, l'uso di DES è stato associato ad una riduzione del 25% del tasso di eventi cardiovascolari maggiori, dovuto in gran parte da una significativa riduzione degli IM e della necessità di rivascularizzazione del vaso trattato<sup>45</sup>.

Questi risultati sono stati confermati in seguito in altri due studi randomizzati, nei quali i BMS sono stati confrontati con stent a polimero riassorbibile<sup>48</sup> o senza polimero<sup>5</sup>. L'uso di BMS è indiscutibilmente associato ad un aumentato tasso di restenosi e di rivascularizzazione indipendente dal diametro del vaso trattato<sup>49</sup>. Per questo motivo, la necessità di multiple rivascularizzazioni nei pazienti assegnati a BMS può richiedere potenzialmente un tempo totale di esposizione alla DAPT paradossalmente superiore rispetto ai DES. Pertanto l'utilizzo di BMS in pazienti HBR non dovrebbe più essere considerato il "gold standard" per la sicurezza<sup>50</sup>. L'uso routinario dei DES, indipendentemente dalla durata necessaria della DAPT, è raccomandato dalle linee guida internazionali indipendentemen-

te dal rischio emorragico<sup>3</sup>. In più, l'uso di palloncini medicati sta emergendo come un'alternativa promettente allo stent in pazienti HBR<sup>51</sup> o con vasi di piccolo calibro<sup>52</sup>.

La durata della DAPT selezionata ha un impatto importante sugli eventi dopo la PCI<sup>49,53</sup>. Studi clinici e metanalisi hanno confermato come una DAPT prolungata oltre i primi 12 mesi riduca gli eventi ischemici correlati o non correlati allo stent<sup>6,54,55</sup>. Alla stessa maniera, però, una DAPT breve è associata ad una riduzione degli eventi emorragici, e l'impatto globale neutro sulla morte per tutte le cause rende poco chiaro il bilancio rischio/beneficio ottimale nei pazienti sottoposti a PCI.

Questo equilibrio può essere molto diverso nei pazienti HBR, in cui le caratteristiche basali dei pazienti e la loro diatesi emorragica potrebbe rendere dei trattamenti antitrombotici troppo aggressivi e controproducenti.

Per questo numerosi gruppi di ricerca hanno cercato di sviluppare degli algoritmi per identificare i pazienti HBR sottoposti a DAPT (Figura 2) e definire i sottogruppi che possano beneficiare o essere danneggiati da una DAPT prolungata. Rispetto alla valutazione soggettiva del rischio emorragico nei pazienti a basso rischio e, al contrario, a sottostimarli nei pazienti ad alto rischio<sup>56</sup>, l'uso di score di rischio oggettivi, generati e validati allo scopo di definire la durata ideale della DAPT, garantisce numerosi vantaggi<sup>13,57</sup>.

Un primo tentativo di stratificazione oggettiva della popolazione sottoposta a PCI per guidare il trattamento antitrombotico è stato sviluppato in un'analisi retrospettiva dello studio il PRODIGY stratificando la popolazione mediante lo score CRUSADE. Il CRUSADE è uno score di rischio composto da 8 variabili (sesso femminile, segni di insufficienza cardiaca, diabete e malattia dell'arteria periferica, ematocrito, clearance della creatinina, frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica)<sup>58</sup>. I pazienti dello studio PRODIGY, randomizzati a 6 vs 24 mesi di DAPT dopo PCI, sono stati stratificati in base allo score in alto rischio sanguinamento (CRUSADE  $> 40$ ) e basso rischio di sanguinamento (CRUSADE  $\leq 40$ ). Secondo questa stratificazione, i pazienti ritenuti HBR secondo il CRUSADE (15.7% della popolazione PRODIGY) presentavano un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori e delle trasfusioni ematiche quando trattati con DAPT per 24 mesi rispetto a 6 mesi. Al contrario, il sottogruppo a basso rischio di sanguinamento non era esposto ad un aumento delle complicanze emorragiche a seguito di una DAPT più lunga<sup>59</sup>.

Il DAPT score<sup>60</sup>, un algoritmo decisionale elaborato nel contesto dello studio DAPT e applicabile dopo 12 mesi di DAPT senza eventi clinici, è stato sviluppato secondo un modello di rischio basato sul beneficio netto ischemico/emorragico in corso di terapia prolungata con DAPT. Questo permette di identificare i pazienti che possono beneficiare di un trattamento prolungato oltre i 12 mesi e distinguerli da coloro che, a causa dell'elevato rischio emorragico e del basso rischio ischemico, non avrebbero benefici dalla prosecuzione della terapia ed invece dovrebbero interrompere il trattamento ai 12 mesi. Di conseguenza i 9 elementi valutati in questo score prendono in considerazione sia il rischio ischemico che il rischio emorragico: età, fumo, diabete mellito, IM alla presentazione, pregresso IM o PCI, impianto di stent a rilascio di paclitaxel, diametro dello stent  $< 3$  mm, scompenso cardiaco o frazione di eiezione  $< 30\%$  e stenting di un graft venoso. I pazienti con score  $< 2$  erano considerati a più alto rischio emorragico e la prosecuzione del trattamento

	CRUSADE	ACUITY	ACTION	NCDR	RISK-PCI	DAPT	PRECISE DAPT	PARIS	Blee MACS
Età (>75 aa)									
Sesso (F)									
BMI/peso corporeo									
OAC									
IRC									
Anemia									
GB									
Pregresso sanguinamento									
DM									
Pressione arteriosa									
Tabagismo									
Arteropatia periferica									
Scompenso cardiaco									
Cancro									
Precedente IMA o PCI									
Tipo di SCA alla presentazione									

**Figura 2.** Elementi comuni dei principali score di rischio emorragico. BMI, indice di massa corporea; DM, diabete mellito; GB, globuli bianchi; IMA, infarto miocardico acuto; IRC, insufficienza renale cronica; OAC, anticoagulanti orali; PCI, angioplastica coronarica; SCA, sindrome coronarica acuta.

oltre i 12 mesi in questo gruppo di pazienti era associata ad un aumento del sanguinamento di 2.4 volte. Questo gruppo di pazienti quindi non traeva alcun vantaggio dalla terapia prolungata, ma giovava piuttosto della sospensione del trattamento a 12 mesi.

A differenza del DAPT score, lo studio PRECISE-DAPT<sup>36</sup>, che ha portato alla generazione dello score omonimo, aveva come obiettivo di stabilire uno score di rischio emorragico dopo PCI che potesse identificare al momento della PCI i pazienti HBR da assegnare a priori ad un trattamento antitrombotico breve. Lo studio PRECISE-DAPT ha incluso un totale di 14963 pazienti sottoposti a PCI provenienti da 8 studi clinici randomizzati. I pazienti inclusi nei vari studi e sottoposti a stenting erano successivamente assegnati a DAPT con aspirina ed un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub>, mentre sono stati esclusi i pazienti in terapia anticoagulante orale. Lo score generato da questo dataset è composto da 5 parametri: età, clearance della creatinina, emoglobina, conta dei globuli bianchi, ed anamnesi positiva per un precedente evento emorragico. Lo score, con valori da 0 a 100 punti, è stato diviso nella popolazione di generazione in 4 quartili che definivano il rischio emorragico in questa popolazione. Nel sottogruppo di 10081 pazienti assegnati ad una durata randomizzata della DAPT (lunga 12-24 mesi o breve 3-6 mesi) è stato valutato l'impatto della durata del trattamento all'interno delle categorie di rischio definite dallo score.

I pazienti nel quartile di rischio maggiore (PRECISE-DAPT  $\geq 25$  punti) sono stati considerati HBR, mentre quelli con rischio molto basso, basso o moderato sono stati considerati non-HBR. In questa analisi, i pazienti definiti a priori come HBR risultavano avere un aumento significativo dei sanguinamenti TIMI se assegnati ad una DAPT prolungata (aumento assoluto del rischio +2.59%, intervallo di confidenza 95% 0.82-4.34) mentre i pazienti non-HBR non presentavano un aumento significativo degli eventi emorragici se trattati con DAPT prolungata. Alla stessa maniera, gli unici pazienti ad ottenere un beneficio sull'endpoint composto di ischemia (IM, trombosi dello stent, ictus e rivascolarizzazione del vaso target) dalla DAPT prolungata erano i pazienti non-HBR (riduzione assoluta del rischio -1.53%, intervallo di confidenza 95% da -2.64 a -0.41), mentre i pazienti HBR non ottenevano alcun beneficio su questo outcome nonostante la terapia prolungata.

Risulta quindi che la selezione anticipata di una durata del trattamento di 3 o 6 mesi nei pazienti considerati HBR (punteggio PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ) potrebbe evitare di esporli a un rischio di sanguinamento eccessivo, mentre nei pazienti non-HBR (punteggio PRECISE-DAPT  $< 25$ ) il trattamento standard (12 mesi) o prolungato (>12 mesi) se tollerato può garantire un'ulteriore riduzione degli eventi ischemici senza un eccessivo rischio di complicanze emorragiche. Questo algoritmo è stato ulteriormente validato all'interno del sottogruppo

di pazienti sottoposti a PCI complessa<sup>61</sup>, notoriamente associati ad un rischio ischemico elevato, confermando come pazienti definiti a priori HBR non traggono nessun beneficio dalla terapia prolungata, beneficio che invece si mantiene nei pazienti a basso rischio emorragico ed è ulteriormente evidente in pazienti con sindrome coronarica acuta o trattati con PCI complessa<sup>41</sup>.

Infine l'identificazione dei pazienti HBR dovrebbe stimolare l'utilizzo di pratiche cliniche e farmacologiche atte a ridurre ulteriormente il rischio emorragico ed ottimizzare la prevenzione secondaria degli eventi ischemici con farmaci ipolipemizzanti<sup>62</sup>. Gli eventi emorragici più comuni dopo PCI si sviluppano a livello del tratto gastrointestinale<sup>63</sup>, e l'utilizzo di presidi farmacologici come gli inibitori di pompa protonica possono ridurre queste complicanze<sup>64</sup>. Nello studio COGENT<sup>65</sup>, 3873 pazienti a basso rischio di sanguinamenti gastrointestinali sottoposti a PCI e conseguente DAPT, sono stati randomizzati a trattamento con omeprazolo o placebo. A 6 mesi di follow-up i pazienti assegnati ad omeprazolo mostravano un minore tasso di eventi gastrointestinali e una riduzione dell'87% dei sanguinamenti gastrointestinali evidenti. In base a questa solida evidenza, le linee guida internazionali raccomandano l'uso routinario degli inibitori di pompa protonica in tutti i pazienti trattati con DAPT.

## BIBLIOGRAFIA

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
2. Marquis-Gravel G, Metha S, Valgimigli M, et al. A critical comparison of Canadian and international guidelines recommendations for antiplatelet therapy in coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2020, in press. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.013.
3. Collet JP, Roffi M, Byrne RA, Costa F, Valgimigli M. Case-based implementation of the 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:e1-e33.
4. Società Italiana di Cardiologia Interventistica. Activity data. <https://gise.it/statisticheNazionali> [accessed January 27, 2020].
5. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-47.
6. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

## CONCLUSIONI

I pazienti HBR rappresentano una quota significativa di quelli sottoposti a PCI e l'impatto clinico degli eventi emorragici in questo sottogruppo è sostanziale. Seppur poco studiati e rappresentati nei trial clinici in passato, i pazienti HBR hanno acquisito recentemente maggiore attenzione con lo sviluppo di criteri per definirli e identificarli in maniera oggettiva. L'accumulo di evidenza scientifica e una conoscenza più approfondita dei predittori di rischio emorragico permettono oggi di attuare delle strategie terapeutiche specifiche per ottimizzare il profilo rischio/beneficio dopo la PCI in questi pazienti.

## RIASSUNTO

Una quota rilevante di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) presenta un elevato rischio emorragico. La definizione e l'identificazione dei pazienti ad elevato rischio emorragico al momento della PCI è di notevole rilevanza clinica al fine di guidare l'appropriata selezione del trattamento antitrombotico, bilanciando il rischio ischemico ed emorragico. La recente introduzione di definizioni e strumenti standardizzati per identificare e trattare i pazienti ad elevato rischio emorragico potrebbe permettere di migliorare la gestione di questa categoria di pazienti in base alle evidenze scientifiche.

**Parole chiave.** Angioplastica coronarica; Duplice terapia antiaggregante; PRECISE-DAPT; Rischio emorragico; Score; Stent.

7. Valgimigli M, Ariotti S, Costa F. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus? *Eur Heart J* 2015;36:1219-22.
8. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1357-65.
9. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
10. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1618.
11. Costa F, Windecker S, Valgimigli M. Dual antiplatelet therapy duration: reconciling the inconsistencies. *Drugs* 2017;77:1733-54.
12. Simonsson M, Wallentin L, Alfredsson J, et al. Temporal trends in bleeding events in acute myocardial infarction: insights from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2019 Sep 1. doi: 10.1093/eurheartj/ehz593 [Epub ahead of print].
13. Ferlini M, Rossini R, Musumeci G, et al. Perceived or calculated bleeding risk and their relation with dual antiplatelet therapy duration in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007949.
14. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:804-10.
15. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22.
16. Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ, et al. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2130-8.
17. Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, Vrijens B, et al. Standardized classification and framework for reporting, interpreting, and analysing medication non-adherence in cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Non-adherence Academic Research Consortium (NARC). *Eur Heart J* 2019;40:2070-85.
18. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
19. Stone GW, White HD, Ohman EM, et al.; Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) Trial Investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention

Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007;369:907-19.

20. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:809-16.

21. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.

22. Vranckx P, Leonardi S, Tebaldi M, et al. Prospective validation of the Bleeding Academic Research Consortium classification in the all-comer PRODIGY trial. *Eur Heart J* 2014;35:2524-9.

23. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8:2063-5.

24. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Circulation* 2019;140:240-61.

25. Valgimigli M, Costa F, Byrne R, Haude M, Baumbach A, Windecker S. Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. *EuroIntervention* 2015;11:68-74.

26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

27. Piccolo R, Magnani G, Ariotti S, et al. Ischaemic and bleeding outcomes in elderly patients undergoing a prolonged versus shortened duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: insights from the PRODIGY randomised trial. *EuroIntervention* 2017;13:78-86.

28. Reinecke H, Trey T, Wellmann J, et al. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2003;24:2142-50.

29. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:394740.

30. Costa F, Valgimigli M. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1271-2.

31. Valgimigli M, Costa F. Chronic thrombocytopenia and percutaneous coronary intervention: the virtue of prudence. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1869-71.

32. Adamo M, Ariotti S, Costa F, et al. Phosphate- or citrate-buffered tirofiban

versus unfractionated heparin and its impact on thrombocytopenia and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome: a post hoc analysis from the PRISM trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1667-76.

33. Ayoub K, Marji M, Ogunbayo G, et al. Impact of chronic thrombocytopenia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1862-8.

34. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-85.

35. Ando G, Costa F. Double or triple antithrombotic therapy after coronary stenting and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2019 Dec 28. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.054 [Epub ahead of print].

36. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34.

37. Raposeiras-Roubin S, Faxen J, Iniguez-Romo A, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: the BleeMACS score. *Int J Cardiol* 2018;254:10-5.

38. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.

39. James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012;125:2914-21.

40. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.

41. Giustino G, Costa F. Characterization of the individual patient risk after percutaneous coronary intervention: at the crossroads of bleeding and thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:831-4.

42. Natsuaki M, Morimoto T, Shiomi H, et al. Application of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk criteria in an all-comers registry of percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008307.

43. Costa F, Brugaletta S. Antithrombotic therapy in acute coronary syndrome: striking a happy medium. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:782-6.

44. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *Eur Heart J* 2015;36:1242-51.

45. Ariotti S, Adamo M, Costa F, et al. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention? A pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:426-36.

46. Crimi G, Leonardi S, Costa F, Adamo M, Ariotti S, Valgimigli M. Role of stent type and of duration of dual antiplatelet therapy in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary interventions. Is bare metal stent implantation still a justifiable choice? A post-hoc analysis of the all comer PRODIGY trial. *Int J Cardiol* 2016;212:110-7.

47. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al.; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805-15.

48. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al.; SENIOR Investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.

49. Caracciolo A, Mazzone P, Laterra G, et al. Antithrombotic therapy for percutaneous cardiovascular interventions: from coronary artery disease to structural heart interventions. *J Clin Med* 2019;8: 2016.

50. Piccolo R, Bonaa KH, Efthimiou O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2019;393:2503-10.

51. Rissanen TT, Uskela S, Eranen J, et al.; DEBUT Trial Investigators. Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;394:230-9.

52. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al.; BASKET-SMALL 2 Investigators. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;392:849-56.

53. 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;8:630-46.

54. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular

events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9.

**55.** Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;201:179-81.

**56.** Chew DP, Junbo G, Parsonage W, et al. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:299-308.

**57.** Ando G, Costa F. Bleeding risk stratification in acute coronary syndromes. Is it still valid in the era of the radial approach? *Postepy Kardiol Interwencyjne* 2015;11:170-3.

**58.** Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina pa-

tients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873-82.

**59.** Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, et al. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002524.

**60.** Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al.; DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.

**61.** Costa F, Van Klaveren D, Feres F, et al.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:741-54.

**62.** Sabouret P, Angoulvant D, Pathak A,

Costa F, Pezel T, Michos ED. A look beyond statins and ezetimibe: a review of other lipid-lowering treatments for cardiovascular disease prevention in high-risk patients. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2019;13:32.

**63.** Genereux P, Giustino G, Witzenbichler B, et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1036-45.

**64.** Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J* 2016;174:95-102.

**65.** Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.