

Terapia antitrombotica dopo sindrome coronarica acuta: come identificare il paziente PEGASUS ed il paziente COMPASS

Leonardo De Luca

U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli (RM)

Although having different rationales and purposes, the PEGASUS-TIMI 54 and COMPASS trials present various points of contact and, especially after the first recommended year of dual antiplatelet therapy (DAPT) from an acute coronary syndrome, pose the clinical question of whether DAPT should be prolonged (PEGASUS strategy) or aspirin should be maintained by combining rivaroxaban 2.5 mg bid (COMPASS strategy). In this review, we try to trace the PEGASUS and COMPASS patient's profile by analyzing the design of each study with their inclusion/exclusion criteria, the main subanalyses and the real-world studies recently published in this setting.

Key words. Acute coronary syndrome; Chronic coronary syndrome; COMPASS; Myocardial infarction; PEGASUS; Rivaroxaban; Ticagrelor.

G Ital Cardiol 2020;21(2 Suppl 1):42S-47S

GLI STUDI A CONFRONTO: UN COLPO D'OCCHIO

Benché siano studi diversi, nati con razionali e finalità differenti, il trial PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction-54)¹ ed il trial COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies)² presentano vari punti di contatto e, specialmente dopo il primo anno raccomandato di duplice terapia antiaggregante (DAPT) da una sindrome coronarica acuta, pongono il clinico davanti al quesito se prolungare la DAPT (strategia PEGASUS) o mantenere l'aspirina (ASA) associando rivaroxaban 2.5 mg bid (strategia COMPASS). Ricapitoliamo brevemente il disegno e i risultati principali dei due studi.

Il PEGASUS è uno studio di superiorità in doppio cieco che ha valutato l'efficacia di una strategia di DAPT (ASA 100 mg/die + ticagrelor), in pazienti con pregresso infarto del miocardio (IM) a distanza di almeno 1 anno ed entro 3 anni dall'evento acuto¹. Lo studio, che ha coinvolto oltre 1000 centri di 31 paesi, ha arruolato 21 162 pazienti con almeno uno dei seguenti fattori di alto rischio: età ≥ 65 anni, diabete in terapia farmacologica, IM ricorrente, malattia multivasale o insufficienza renale cronica¹ (Tabella 1). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ticagrelor alla dose di 90 mg bid o 60 mg bid o placebo in aggiunta ad ASA a basso dosaggio. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato da un composito di eventi cardiovascolari

avversi maggiori (MACE), quali morte cardiovascolare (CV), IM o ictus, mentre l'endpoint primario di sicurezza comprendeva episodi di sanguinamento maggiore secondo la classificazione TIMI¹. Osservando i risultati con ticagrelor 60 mg bid (unico dosaggio sottoposto ad approvazione) vs placebo si può riassumere che esso ha ridotto l'endpoint primario, l'incidenza di IM e ictus, ma senza alcun vantaggio in termini di mortalità totale e CV, con un concomitante aumento dei sanguinamenti maggiori TIMI, ma senza alcuna differenza nei sanguinamenti fatali, emorragie intracraniche o sanguinamenti sintomatici in organi critici^{3,4} (Tabella 2).

Il trial COMPASS è uno studio di superiorità in doppio cieco che ha confrontato rivaroxaban (2.5 mg bid) in associazione ad ASA 100 mg/die o il solo rivaroxaban 5 mg bid vs ASA 100 mg/die in pazienti con coronaropatia (CAD) stabile o arteriopatia periferica (PAD)². Nel trial COMPASS, la CAD era definita come pregresso IM o storia di angina con evidenza di CAD multivasale o rivascolarizzazione. Tali pazienti dovevano inoltre presentare età >65 anni o età <65 anni con CAD bivasale o almeno due fattori di rischio aggiuntivi tra fumo, diabete mellito, disfunzione renale (filtrato glomerulare stimato <60 ml/min), scompenso cardiaco (classe NYHA I-III) e storia di ictus ischemico non lacunare² (Tabella 1). Il COMPASS ha arruolato circa 27 395 pazienti in oltre 600 centri di 33 paesi del mondo. Di questi pazienti, il 90.5% presentava una CAD ed il 69% di questi una storia di pregresso IM, perlopiù tra 2 e 5 anni o >5 anni dall'evento infartuale (in media circa 7 anni). L'endpoint primario di efficacia era identico a quello del PEGASUS mentre l'endpoint primario di sicurezza era basato sui criteri modificati dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis, un composito di eventi emorragici fatali, sanguinamenti sintomatici in un organo critico, sanguinamenti in sede chirurgica che richiedessero il reintervento e sanguinamenti che potessero indurre al ricovero. A seguito della prima analisi programmata dei dati, il Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati ha raccomandato allo Steering Committee

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

L'autore dichiara contratti di consulenza o compensi per relazioni a congressi da Amgen, Aspen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Menarini, Pfizer/BMS, Sanofi, Servier.
Per la corrispondenza:

Dr. Leonardo De Luca Laboratorio di Cardiologia Interventistica, U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Giovanni Evangelista, Via A. Parrozzani 3, 00019 Tivoli (RM)
e-mail: leo.deluca@libero.it

Tabella 1. Criteri di inclusione/esclusione dei trial PEGASUS-TIMI 54 e COMPASS.

PEGASUS-TIMI 54	COMPASS
Criteri di inclusione	
Pazienti con IM tra 1 e 3 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo: <ul style="list-style-type: none"> – Età ≥ 65 anni – Diabete mellito in trattamento – Storia di IM ricorrente – Evidenza angiografica di CAD multivasale – Disfunzione renale moderato-severa 	CAD (pregresso IM, CAD multivasale o rivascularizzazione multivasale) o PAD <ul style="list-style-type: none"> Più ≥ 1 dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> – Età ≥ 65 anni – Età < 65 anni ed aterosclerosi in ≥ 2 letti vascolari o ≥ 2 fattori di rischio addizionali – Abitudine tabagica – Diabete mellito – Disfunzione renale (eGFR < 60 ml/min) – Scompenso cardiaco – Storia di ictus ischemico non lacunare ≥ 1 mese
Criteri di esclusione	
<ul style="list-style-type: none"> – Pazienti in trattamento con DAPT – Pazienti con rivascularizzazione coronarica, periferica o cerebrale programmata – Pazienti con disturbi emorragici noti – Pazienti in terapia con anticoagulanti orali o eparina a basso peso molecolare – Storia di ictus ischemico – Storia di emorragia intracranica, emorragia del tratto gastrointestinale entro 6 mesi o chirurgia maggiore entro 1 mese – Pazienti a rischio di bradicardia – Pazienti sottoposti ad interventi cardiaci negli ultimi 5 anni – Severa malattia epatica – Severa insufficienza renale che richiedesse dialisi 	<ul style="list-style-type: none"> – Ictus nel mese precedente o emorragia o ictus lacunare – Scompenso cardiaco severo con frazione di eiezione $< 30\%$ o classe NYHA III o IV – Necessità di DAPT, di altri antiaggreganti (al di fuori di ASA) o di terapia anticoagulante orale – eGFR < 15 ml/min

ASA, aspirina; CAD, coronaropatia; DAPT, duplice terapia antiaggregante; eGFR, filtrato glomerulare stimato; IM, infarto miocardico; PAD, arteriopatia periferica.

Tabella 2. Principali endpoint ischemici ed emorragici analizzati negli studi PEGASUS-TIMI 54 e COMPASS.

	PEGASUS-TIMI 54 % ticagrelor 60 mg bid + ASA vs ASA (HR)	COMPASS % rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA vs ASA (HR)
Mortalità CV, IM, ictus	7.8 vs 9 (0.84)*	4.1 vs 5.4 (0.76)*
Mortalità CV	2.9 vs 3.4 (0.83)	1.7 vs 2.2 (0.78)*
IM	4.5 vs 5.3 (0.84)*	1.9 vs 2.2 (0.86)
Ictus	1.5 vs 1.9 (0.75)*	0.9 vs 1.6 (0.58)*
Mortalità per ogni causa	4.7 vs 5.2 (0.89)	3.4 vs 4.1 (0.82)*
Sanguinamenti maggiori	2.3 vs 1.1 (2.3)*	3.1 vs 1.9 (1.7)*
Sanguinamenti minori	1.2 vs 0.4 (3.3)*	9.2 vs 5.5 (1.7)*
Emorragia intracranica	0.6 vs 0.47 (1.33)	0.3 vs 0.3 (1.17)

ASA, aspirina; CV, cardiovascolare; HR, hazard ratio; IM, infarto miocardico.
* $p < 0.05$.

di terminare anticipatamente lo studio, dato il raggiungimento dei criteri di superiorità prespecificati per l'endpoint primario a favore del braccio rivaroxaban 2.5 mg bid (unico dosaggio sottoposto ad approvazione) più ASA rispetto alla sola ASA². Nel sottogruppo prespecificato di pazienti con CAD, i risultati ottenuti dalla combinazione rivaroxaban 2.5 mg bid/ASA sono risultati assolutamente consistenti con la popolazione globale del COMPASS per quanto riguarda l'endpoint primario combinato (hazard ratio [HR] 0.74, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.65-0.86; $p < 0.0001$), con riduzione altamente significativa dell'ictus (ma non dell'IM) ed anche di tutti gli endpoint se-

condari prespecificati, inclusi mortalità CV, mortalità coronarica, mortalità totale e mortalità non-CV⁵. Anche per questa strategia si è registrato, come atteso, un aumento delle emorragie maggiori (perlopiù in sede gastrointestinale) rispetto al placebo, senza alcuna differenza nei sanguinamenti fatali, emorragie intracraniche o sanguinamenti sintomatici in organi critici^{2,5,6} (Tabella 2). A differenza del PEGASUS, l'incremento delle emorragie maggiori si è registrato quasi esclusivamente nel primo anno di trattamento (nel PEGASUS, come in tutti i trial sulla DAPT a lungo termine, l'incidenza dei sanguinamenti è risultata essere costante nel tempo di follow-up)^{6,7}.

Volendo cercare una prima identificazione dei pazienti PEGASUS e COMPASS si potrebbero quindi tenere in considerazione le tempistiche dall'IM ed i criteri di inclusione/esclusione dei rispettivi studi. Il PEGASUS contempla i primi 3 anni dall'IM mentre il COMPASS non ha tempistiche designate dall'IM, sebbene la media temporale dall'evento infartuale sia più tardiva rispetto al PEGASUS. Guardando i criteri di inclusione degli studi (Tabella 1) si deduce che il COMPASS presentava criteri di arruolamento più ampi per cui, volendo semplificare, esso abbraccia ed ingloba quasi del tutto la popolazione PEGASUS. Difatti, in un'analisi del registro francese FAST-MI che ha valutato l'applicabilità esterna del trial COMPASS, in più dell'80% dei casi selezionati vi era una sovrapposizione tra pazienti eleggibili al PEGASUS ed al COMPASS. Per tali motivi, abbiamo bisogno di altri criteri per distinguere il profilo dei pazienti PEGASUS e COMPASS⁸.

LE LINEE GUIDA

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), basandosi sulle evidenze disponibili, non tracciano un identikit del paziente PEGASUS o COMPASS^{9,10}.

Il focused update dell'ESC sulla DAPT e documenti di consenso suggeriscono di considerare il proseguimento della DAPT oltre 1 anno nei pazienti con un DAPT score ≥ 2 ^{10,11}. Il DAPT score è stato derivato da una popolazione di 11 648 pazienti arruolati nel trial DAPT e inizialmente validato in 8136 pazienti arruolati nello studio PROTECT (Patient-Related Outcomes With Endeavor vs. Cypher Stenting)¹². Dopo aver attribuito un punteggio relativo a 9 fattori (età, scompenso cardiaco/bassa frazione di eiezione, stent su graft venoso, IM alla presentazione, pregresso IM o angioplastica coronarica [PCI], diabete mellito, diametro dello stent ≤ 2 mm), si è osservato che coloro che presentavano un DAPT score ≥ 2 beneficiavano del prolungamento della DAPT a 30 mesi, in termini di bilanciamento rischio/beneficio (*number needed to treat* = 34 con *number needed to harm* = 272)¹². Purtroppo, questo score non ha mostrato di essere generalizzabile a popolazioni di "real world"^{13,14}. Recenti studi su ampie popolazioni di registri svedesi e israeliani hanno infatti dimostrato che il DAPT score non è in grado di discriminare adeguatamente il rischio ischemico da quello emorragico tra i pazienti trattati con DAPT prolungata o meno^{13,14}.

Le più recenti linee guida ESC sulle sindromi coronariche stabili genericamente raccomandano di considerare di aggiungere all'ASA un antiaggregante (strategia PEGASUS: pazienti post-IM che hanno ben tollerato la DAPT per il primo anno) o rivaroxaban 2.5 mg bid (strategia COMPASS: pazienti post-IM >1 anno o pazienti con CAD multivasale) dopo 1 anno dall'IM nei pazienti a rischio elevato di eventi ischemici, in assenza di elevato rischio emorragico (classe di raccomandazione IIaA)⁹. Tali strategie possono essere considerate anche nei pazienti a rischio moderato di eventi ischemici, in assenza di elevato rischio emorragico (classe di raccomandazione IIbA)⁹.

Ancora una volta l'identikit appare quantomeno sfumato.

I SOTTOSTUDI DERIVATI DAI TRIAL: ALLA RICERCA DEL PAZIENTE IDEALE

Diversi studi hanno dimostrato la consistenza dei risultati ottenuti nel PEGASUS, anche in diversi sottogruppi di pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici ricorrenti^{3,15-18}. Il primo im-

portante sottostudio del PEGASUS è stato quello che ha valutato l'impatto in termini di MACE dall'interruzione della DAPT alla randomizzazione¹⁹. Questo studio ha suggerito che se la DAPT con ticagrelor 60 mg bid veniva iniziata entro 1 mese dalla sospensione della DAPT vi era un maggiore guadagno in termini di MACE rispetto alla ripresa della DAPT ad intervalli temporali maggiori¹⁹. Questo fa supporre che la prosecuzione della DAPT con ticagrelor 60 mg bid dopo il primo anno raccomandato di DAPT può costituire una valida strategia e sicuramente presenta un maggior beneficio clinico rispetto alla ripresa della DAPT dopo diversi mesi dalla sospensione della stessa. Altre analisi²⁰ hanno successivamente suggerito che la strategia PEGASUS è costo-efficace soprattutto nei pazienti con rischio molto elevato, inclusi quelli con eventi ischemici ricorrenti, malattia multivasale, diabete mellito, disfunzione renale e PAD (in quest'ultimo sottogruppo un'analisi post-hoc ha dimostrato anche un beneficio in termini di mortalità¹⁶). Un'altra analisi post-hoc, con diversi limiti metodologici, ha recentemente dimostrato un particolare beneficio in termini di MACE (7.9% vs 9.6%; HR 0.80, IC 95% 0.70-0.91; $p=0.001$) e di mortalità totale (HR 0.80, IC 95% 0.67-0.96; $p=0.018$) nei pazienti PEGASUS con indicazione alla prescrivibilità da parte della European Medicines Agency, ovvero circa la metà della popolazione totale PEGASUS²¹.

Diverse anche le analisi prespecificate sino ad oggi pubblicate che hanno dimostrato la consistenza dei risultati di efficacia e sicurezza della strategia COMPASS in diversi sottogruppi di pazienti²²⁻²⁴. In una recente analisi, i pazienti COMPASS sono stati stratificati usando due metodiche: lo score di rischio REACH e l'analisi CART (Classification and Regression Tree)²⁴. Secondo lo score di rischio REACH i pazienti definiti ad alto rischio erano quelli con polivasculopatia, storia di scompenso cardiaco o insufficienza renale, mentre quelli secondo l'analisi CART erano quelli polivasculopatici, con storia di scompenso cardiaco o diabete. Tra i pazienti con ≥ 1 caratteristica di alto rischio, la combinazione rivaroxaban/ASA preveniva 33 eventi vascolari severi ogni 1000 pazienti trattati per 30 mesi²⁴. In un'analisi successiva si dimostrava che la presenza di multipli fattori di rischio (ipertensione, abitudine tabagica, ipercolesterolemia, diabete, indice di massa corporea e livello di attività fisica) all'interno della popolazione COMPASS incrementava i benefici della combinazione rivaroxaban/ASA²⁵. Difatti, la frequenza di eventi ischemici (HR 2.2, IC 95% 1.8-2.6) e di morte CV (HR 2.0, IC 95% 1.5-2.7) era più di 2 volte maggiore nei pazienti con 4-6 rispetto a 0-1 fattori di rischio ($p<0.0001$)²⁵.

LA PRATICA CLINICA

Studi osservazionali hanno provato a quantificare e meglio identificare le popolazioni dei due trial in un contesto di "real-world practice". Da dati amministrati francesi collezionati tra il 2005 ed il 2010, sono stati identificati 865 pazienti (55% del totale) "PEGASUS-like" che risultavano essere più anziani e con più comorbilità rispetto alla restante popolazione, risultando in una maggiore incidenza di mortalità per ogni causa e sanguinamenti, ma una simile incidenza di ricorrenza di IM²⁶. Nei 1789 pazienti arruolati nello studio RECLOSE 2-ACS, il rischio di eventi avversi (morte, IM, ictus, o rivascularizzazioni urgenti) verificatisi dopo 1 anno dall'evento indice aumentava proporzionalmente all'aumentare del numero di fattori di rischio che sono stati considerati criteri di rischio aggiuntivi per l'arruolamento nello studio PEGASUS²⁷.

Lo studio EYESHOT (Employed antithrombotic therapies in patients with acute coronary syndromes hospitalized in Italy) post-IM ha dato numerose risposte sull'attuale pratica clinica e sull'applicabilità dei risultati del PEGASUS nel nostro Paese^{28,29}. Si tratta di un registro prospettico condotto su tutto il territorio nazionale su pazienti gestiti dai cardiologi con storia di IM compresa tra 1 e 3 anni (stessa tempistica del PEGASUS)²⁸. In 3 mesi di arruolamento, sono stati inclusi 1633 pazienti consecutivi (22 mesi di mediana dall'IM): 1028 (63.0%) nel secondo e 605 (37.0%) nel terzo anno dall'IM. In questi pazienti, gli score per la valutazione del rischio ischemico o emorragico ad 1 anno dalla dimissione ospedaliera per IM venivano impiegati in un'assoluta minoranza dei pazienti e per lo più venivano impiegati score mai utilizzati o validati in questo ambito²⁸. La DAPT è stata prolungata oltre il primo anno raccomandato più frequentemente nei pazienti inclusi nel secondo rispetto al terzo anno dall'IM (40% vs 24%; $p < 0.0001$)²⁸. Tra questi, la strategia di DAPT più utilizzata era a base di clopidogrel ed ASA mentre ticagrelor 60 mg bid era impiegato in circa il 6% dei casi²⁸. All'analisi multivariata, il tempo dall'IM (2 vs 3 anni: odds ratio [OR] 2.27, IC 95% 1.79-2.88; $p < 0.0001$) e la storia di PCI con utilizzo di multipli stent (OR 3.46, IC 95% 2.19-5.47; $p < 0.0001$) sono risultati i maggiori predittori indipendenti di persistenza della DAPT²⁹.

L'applicabilità clinica del trial COMPASS è stata testata in alcune popolazioni di registri nazionali o internazionali di pazienti con CAD^{8,30-32}. Un'idea della numerosità dei pazienti di mondo reale simili a quelli arruolati nel COMPASS (applicando i criteri di inclusione/esclusione) si può desumere dalla popolazione inclusa nell'ampio ($n=31\,873$) registro internazionale REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) ove i pazienti eleggibili al trial COMPASS sono risultati essere pari al 53% del totale³². Difatti, il 30% dei pazienti presentava criteri di esclusione del COMPASS mentre il 17%

non presentava propriamente i suddetti criteri di inclusione. Il maggior criterio di esclusione riscontrato era l'elevato rischio di sanguinamento (51.8%), seguito dall'uso concomitante di anticoagulanti (44.8%), la necessità di DAPT entro 1 anno dall'IM o dalla PCI con impianto di stent (25.9%), la storia di ictus ischemico < 1 anno (12.4%) e l'insufficienza renale severa (2.2%)³². Al di là della numerica, espressione della possibile incidenza di pazienti COMPASS nella pratica clinica, è importante sottolineare che i pazienti "COMPASS-eleggibili" nel REACH presentavano un'incidenza annuale di eventi compresi nell'endpoint primario (IM, ictus, morte CV) più alta rispetto a quella osservata nel trial (4.2% vs 2.9% per anno; $p < 0.001$)³², lasciando ipotizzare che i benefici CV osservati nel trial potrebbero essere amplificati in una popolazione di mondo reale. In aggiunta, tutti i pazienti "COMPASS-eleggibili" sono stati successivamente categorizzati secondo i criteri di arricchimento del COMPASS: età > 65 anni (81.5%), diabete (41.0%), disfunzione renale moderata (40.2%), PAD (33.7%), abitudine tabagica (13.8%), scompenso cardiaco (13.3%), ictus ischemico (11.1%) e malattia carotidea asintomatica (8.7%)³³. Ciascun criterio si associava ad un incremento consistente di eventi ischemici ed emorragici, ma i pazienti con fattori di rischio multipli presentavano un incremento drammatico del rischio ischemico (Figura 1)³³.

CONCLUSIONI

Appare impossibile ad oggi identificare chiaramente l'identikit dei pazienti che possono beneficiare maggiormente di una strategia PEGASUS o COMPASS. Ciò che è chiaro è che, al di là degli score derivati dai trial, i candidati ideali alla duplice terapia (antitrombotica o antiplastrinica) sono i pazienti con CAD associata a multipli fattori di rischio, o singoli fattori di elevato rischio (es. diabete mellito, PAD o insufficienza renale

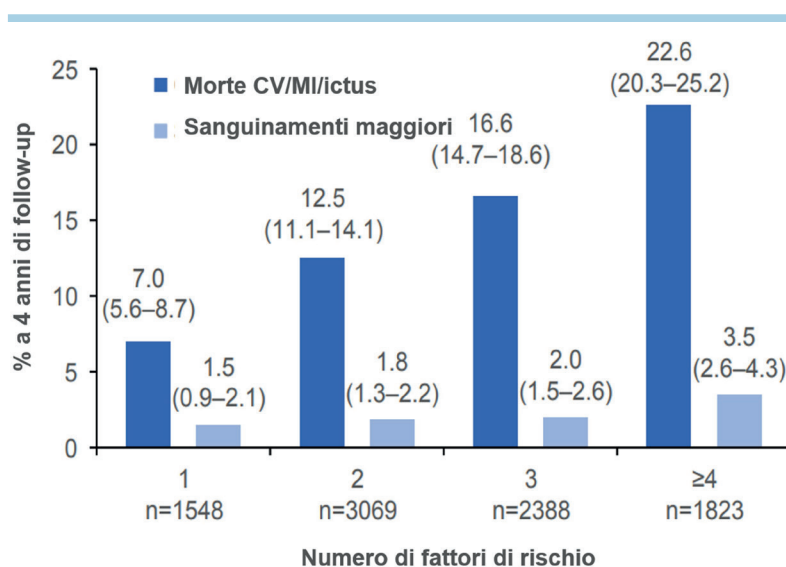


Figura 1. Eventi ischemici ed emorragici nella popolazione "COMPASS-eleggibile" del registro REACH in accordo al numero dei fattori di arricchimento del trial (età > 65 anni, abitudine tabagica, diabete mellito, disfunzione renale, scompenso cardiaco con classe NYHA $< III$, malattia carotidea, arteriopatia periferica, pregresso ictus). CV, cardiovascolare; MI, infarto miocardico. Modificata da Darmon et al.³³.

moderato-severa), in cui la frequenza di eventi ischemici ricorrenti è di gran lunga superiore a quella di eventi emorragici, con un evidente beneficio in termini di eventi CV avversi, riopedalizzazioni e costo-efficacia.

RIASSUNTO

Benché siano studi diversi, nati con razionali e finalità differenti, il trial PEGASUS-TIMI 54 ed il trial COMPASS presentano vari punti di contatto e, specialmente dopo il primo anno raccomandato di

duplice terapia antiaggregante (DAPT) da una sindrome coronarica acuta, pongono il clinico davanti al quesito se prolungare la DAPT (strategia PEGASUS) o mantenere l'aspirina associando rivaroxaban 2.5 mg bid (strategia COMPASS). In questa rassegna si cerca di tracciare l'identikit del paziente PEGASUS e di quello COMPASS ripercorrendo il disegno dei rispettivi studi con i relativi criteri di inclusione/esclusione, le principali sottoanalisi e gli studi di "real world" recentemente pubblicati in questo contesto.

Parole chiave. COMPASS; Infarto miocardico; PEGASUS; Rivaroxaban; Sindromi coronariche acute; Sindromi coronariche croniche; Ticagrelor.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
2. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
3. De Luca L. PEGASUS study: who would benefit from prolonged dual antiplatelet therapy? *J Cardiovasc Med* 2017;18 Suppl 1:e100-4.
4. Bonaca MP, Bhatt DL, Oude Ophuis T, et al. Long-term tolerability of ticagrelor for the secondary prevention of major adverse cardiovascular events: a secondary analysis of the PEGASUS-TIMI 54 trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:425-32.
5. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
6. De Luca L. Cinque domande per il clinico dopo la pubblicazione del trial COMPASS. *G Ital Cardiol* 2019;20:1-7.
7. Eikelboom JW, Bosch JJ, Connolly SJ, et al. Major bleeding in patients with coronary or peripheral artery disease treated with rivaroxaban plus aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1519-28.
8. Schiele F, Puymirat E, Ferrières J, et al.; FAST-MI Investigators. The FAST-MI 2005-2010-2015 registries in the light of the COMPASS trial: the COMPASS criteria applied to a post-MI population. *Int J Cardiol* 2019;278:7-13.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
10. 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.

11. Gulizia MM, Colivicchi F, Abrignani MG, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: La terapia antiaggregante a lungo termine nel paziente con malattia coronarica. *G Ital Cardiol* 2018;19:263-331.
12. 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.
13. Ueda P, Jernberg T, James S, et al. External validation of the DAPT score in a nationwide population. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1069-78.
14. Witberg G, Zusman O, Bental T, et al. Validation of the DAPT score in real-world patients undergoing coronary stent implantation. *Int J Cardiol* 2020;300:99-105.
15. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:489-96.
16. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.
17. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-40.
18. Magnani G, Storey RF, Steg G, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016;37:400-8.
19. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial in-

farction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;37:1133-42.

20. Magnuson EA, Li H, Wang K, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Trial Investigators. Cost-effectiveness of long-term ticagrelor in patients with prior myocardial infarction: results from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:527-38.
21. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:200-6.
22. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation*. 2019;140:529-37.
23. Fox KA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metsarinne KP, Yusuf S. Rivaroxaban plus aspirin in patients with vascular disease and renal dysfunction: from the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2243-50.
24. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al.; COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3271-80.
25. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, et al. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: an analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019 Oct 15. doi: 10.1177/2047487319882154 [Epub ahead of print].
26. Blin P, Dureau-Pournin C, Lassalle R, et al. Outcomes in patients after myocardial infarction similar to those of the PEGASUS-TIMI 54 trial: a cohort study in the French national claims database. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2056-65.
27. Parodi G, Bellandi B, Tarantini G, et al. Clinical events beyond one year after an acute coronary syndrome: insights from the RECLOSE 2-ACS study. *EuroIntervention* 2017;12:2018-24.
28. De Luca L, Piscione F, Colivicchi F, et al.; EYESHOT Post-MI Investigators. Contemporary management of patients referring to cardiologists one to three years

from a myocardial infarction: the EYESHOT Post-MI study. *Int J Cardiol* 2018;273:8-14.

29. De Luca L, Colivicchi F, Meessen J, et al.; EYESHOT Post-MI Investigators. How do cardiologists select patients for dual antiplatelet therapy continuation beyond 1 year after a myocardial infarction? Insights from the EYESHOT Post-MI Study. *Clin Cardiol* 2019;42:1113-20.

30. Würtz M, Olesen KK, Thim T, Kristensen SD, Eikelboom JW, Maeng M.

External applicability of the COMPASS trial: the Western Denmark Heart Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:192-9.

31. de Vries TI, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J* 2019;40:3771-3778a.

32. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et

al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Eur Heart J* 2018;39:750-7.

33. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, et al.; REACH Registry Investigators. Association of multiple enrichment criteria with ischemic and bleeding risks among COMPASS-eligible patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3281-91.