

LO STUDIO PEGASUS: CHI PUÒ BENEFICIARE DI UNA DUPLICE TERAPIA ANTIAGGREGANTE PROTRATTA?

L. De Luca

**Dipartimento di Scienze Cardiovascolari,
European Hospital, Roma.**

I pazienti con pregresso Infarto Miocardico (MI) presentano un'elevata incidenza di eventi ischemici ricorrenti (morte, re-MI ed ictus), nonostante le attuali terapie farmacologiche e non farmacologiche di prevenzione secondaria¹⁻³.

Dati di recenti registri internazionali multicentrici suggeriscono che tra 1 e 5 anni dall'evento indice, circa il 20% dei pazienti con MI presenta un nuovo evento ischemico⁴. Lo studio Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT) ha incluso pazienti con MI sottoposti a rivascolarizzazione percutanea (PCI) ed imaging intracoronarico sia del vaso colpevole che dei rimanenti vasi, e successivamente trattati con terapia farmacologica massimale⁵. Da questo studio di storia naturale è emerso un tasso cumulativo di eventi pari al 21% a 3 anni (mediamente 7%/anno), di cui il 70% avveniva nel primo anno, per poi ridursi esponenzialmente. La metà di tali eventi avveniva su lesione precedentemente trattata, e l'altra metà su lesione inizialmente non colpevole⁵. Questo sta a significare che il razionale della doppia terapia antiaggregante (DAPT) è non solo nella prevenzione della trombosi dello stent (evento sempre più raro con l'utilizzo di stent medicati di ultima generazione) ma proprio nella prevenzione degli eventi ricorrenti anche non correlati al vaso che ha causato il MI e dalla prevenzione dell'instabilità di placche coronariche silenti al momento dell'evento indice. L'unico studio randomizzato che ha suggerito, prima del trial PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Patients with Prior AcUte Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group (PEGASUS TIMI-54), un beneficio dell'estensione della DAPT oltre 1 anno è stato il CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization MANagement) che ha arruolato oltre 15.000 pazienti con pregresso evento aterotrombotico o ad alto rischio per lo sviluppo di tali eventi⁵. In questo studio, l'aggiunta del clopidogrel all'aspirina (ASA) per un tempo mediano di 28 mesi, ha dimostrato di non offrire al-

cun vantaggio in termini di morte cardiovascolare, MI e ictus, se non appunto nei pazienti con pregresso MI, ictus o vasculopatia periferica sintomatica, con una riduzione degli eventi ischemici del 27%, senza un aumento significativo di emorragie fatali o gravi⁶. Gli eventi emorragici inoltre, erano concentrati nel primo anno di DAPT (raccomandata in tutti i pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta), oltre il quale non si è registrata alcuna differenza tra DAPT e sola ASA⁷.

Lo studio PEGASUS TIMI-54

Lo studio clinico multicentrico PEGASUS TIMI-54, ha arruolato più di 21.000 pazienti con storia di pregresso MI tra 1 e 3 anni e criteri aggiuntivi di rischio quali età >65 anni, malattia multivasale, diabete mellito, insufficienza renale e MI ricorrente; erano invece esclusi i pazienti con predisposizione o storia di sanguinamento, o necessità di terapia anticoagulante⁸. I pazienti sono stati randomizzati a distanza di almeno un anno dall'evento acuto in uno dei tre bracci: trattamento con ticagrelor 90 mg 2 volte al giorno, trattamento con ticagrelor 60 mg 2 volte al giorno, o placebo, in aggiunta all'ASA (fig. 1). L'endpoint primario di efficacia era costituito dal composito mortalità cardiovascolare, MI e ictus; l'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dai sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI⁸. L'analisi primaria era intention-to-treat ed è stata condotta confrontando ciascuna dose di ticagrelor con il placebo. Il ticagrelor, somministrato nei due differenti dosaggi, ha dimostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario di efficacia [ticagrelor 90 mg: Hazard Ratio (HR) 0.85, Intervallo di Confidenza (CI) 95% 0.75-0.96; p = 0.008; ticagrelor 60 mg: HR 0.84, CI 95% 0.74-0.95; p = 0.004];

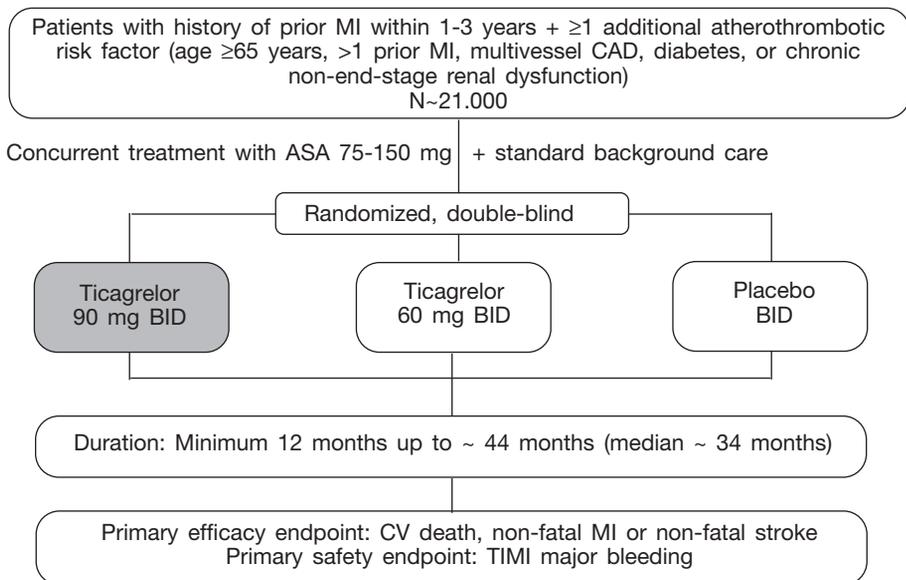


Fig. 1. Disegno dello studio PEGASUS TIMI-54.

tali risultati si sono mantenuti coerenti anche nell'analisi per sottogruppi⁹. Per quanto riguarda l'analisi esplorativa degli altri endpoint, entrambi i dosaggi hanno dimostrato una riduzione significativa in termini di MI, mentre, esclusivamente al dosaggio di 60 mg, il ticagrelor ha mostrato una differenza significativa nell'incidenza di ictus ischemico e un trend favorevole per quanto riguarda la morte cardiovascolare (tab. I). Nessuna differenza è emersa tra ticagrelor (ad entrambi i dosaggi) e placebo in termini di morte da qualsiasi causa, angina instabile, procedure di rivascolarizzazione urgenti e attacchi ischemici transitori. Come atteso, prendendo in considerazione gli endpoint di sicurezza, con la consapevolezza che il PEGASUS è il primo trial in cui un nuovo inibitore del recettore P2Y12 si confrontava con placebo, è emersa una differenza significativa a sfavore di entrambi i dosaggi di ticagrelor rispetto al placebo, in termini di sanguinamenti TIMI maggiori e minori, senza però alcuna differenza tra ticagrelor (entrambi i dosaggi) e placebo in termini di sanguinamenti fatali o intracerebrali⁹. In entrambi i bracci ticagrelor, inoltre, è stata maggiore l'incidenza di dispnea (ticagrelor 90 mg: HR 3.55, IC 95% 3.16-3.98; p <0.001; ticagrelor 60 mg: HR 2.81, IC 95% 2.50-3.17; p <0.001), mentre nessuna differenza è emersa in termini di bradicardia. Complessivamente, il trattamento con ticagrelor al dosaggio di 60 mg x 2 ha mostrato un profilo di rischio/beneficio migliore rispetto al regime di 90 mg x 2, compatibile con una ragionevole necessità di modulare moderatamente l'inibizione piastrinica nel tempo dopo un evento infartuale. Se aggreghiamo i dati ischemici ed emorragici in una visione di danno irreversibile (morte, ictus, MI, emorragie fatali ed intracraniche) il ticagrelor 60 mg x 2 ha portato, rispetto al placebo, ad una riduzione relativa del rischio del 14% (p = 0.0160)⁹ (tab. II).

Tabella I - Analisi degli endpoint primari e secondari di efficacia nei tre bracci di studio del PEGASUS TIMI-54.

Endpoint	Ticagrelor 90 mg bid N=7050; n (%)	Ticagrelor 60 mg bid N=7045; n (%)	Placebo N=7067; n (%)	Ticagrelor 90 mg bid vs placebo HR (95% CI)	Ticagrelor 60 mg bid vs placebo HR (95% CI)
<i>Primary endpoint</i>					
CV death, MI or stroke	493 (7.85)	487 (7.77)	578 (9.04)	0.85 (0.75-0.96) p=0.008	0.84 (0.74-0.95) p=0.004
<i>Secondary endpoints</i>					
CV death	182 (2.94)	174 (2.86)	210 (3.39)	0.87 (0.71-1.06) p=0.15	0.83 (0.68-1.01) p=0.07
Death from any cause	326 (5.15)	289 (4.69)	326 (5.16)	1.00 (0.86-1.16) p=0.99	0.89 (0.76-1.04) p=0.14
<i>Other efficacy endpoints</i>					
MI	275 (4.40)	285 (4.53)	338 (5.25)	0.81 (0.69-0.95) p=0.01	0.84 (0.72-0.98) p=0.03
All stroke	100 (1.61)	91 (1.47)	122 (1.94)	0.82 (0.63-1.07) p=0.14	0.75 (0.57-0.98) p=0.03
Ischaemic stroke	88 (1.41)	78 (1.28)	103 (1.65)	0.85 (0.64-1.14) p=0.28	0.76 (0.56-1.02) p=0.06

Tabella II - Analisi del danno irreversibile di ticagrelor 90 mg x 2 e 60 mg x 2 vs placebo nel PEGASUS TIMI-54.

Characteristic	Ticagrelor 90 mg bid vs placebo			Ticagrelor 60 mg bid vs placebo		
	RRR	HR (95%CI)	p-value	RRR	HR (95%CI)	p-value
Irreversible harm: CV death, MI, stroke, ICH and fatal bleeding	12%	0.88 (0.78-0.99)	0.0372	14%	0.86 (0.77-0.97)	0.0160

Per tale motivo è stato sottoposto per approvazione alla Food and Drug Administration e successivamente approvato per l'utilizzo in cronico nel post-MI solo il dosaggio dei 60 mg x 2 di ticagrelor.

I benefici dell'estensione della DAPT nei pazienti con pregresso MI sono stati anche recentemente confermati in una meta-analisi di 5 trial ove sono stati selezionati solo i pazienti con pregresso MI (37% della popolazione totale)¹⁰. L'estensione della DAPT ha ridotto il rischio di eventi maggiori cardiovascolari avversi (MACE) rispetto alla sola ASA (6.4 vs. 7.5%; Rischio Relativo (RR) 0.78, 95% CI, 0.67-0.90; P = 0.001) ed ha ridotto la mortalità cardiovascolare (2.3 vs. 2.6%; RR 0.85, 95% CI 0.74-0.98; P = 0.03), senza alcun incremento nella mortalità per cause non cardiache (RR 1.03, 95% CI 0.86-1.23; P = 0.76). Il prolungamento della DAPT ha inoltre portato ad una significativa riduzione di MI (RR 0.70, 95% CI 0.55-0.88; P = 0.003), ictus (RR 0.81, 95% CI 0.68-0.97; P = 0.02), e trombosi dello stent (RR 0.50, 95% CI 0.28-0.89; P = 0.02). Di contro, si è registrato un aumento dei sanguinamenti maggiori (1.85 vs. 1.09%; RR 1.73, 95% CI 1.19-2.50; P = 0.004) ma non di quelli fatali (0.14 vs. 0.17%; RR 0.91, 95% CI 0.53-1.58; P = 0.75)¹⁰.

I sottostudi del PEGASUS

Sono molteplici le sottoanalisi dello studio PEGASUS che saranno pubblicate nei prossimi mesi e che ci aiuteranno a capire meglio la popolazione che maggiormente può beneficiare della DAPT a lungo termine. Ad oggi, sono 9 le analisi pre-specificate presentate e/o pubblicate. A parte le analisi sul genere che non hanno dimostrato alcuna interazione tra sesso e risultati dello studio¹¹ ed un piccolo studio farmacodinamico¹² che ha dimostrato che non vi è alcuna differenza tra la dose di 60 mg x 2 e 90 mg x 2 (con l'eccezione di una minima dispersione di effetto per i 60 mg vs 90 mg), che potrebbe giustificare l'uguaglianza di outcome osservati nella popolazione generale di PEGASUS tra le due differenti dosi di ticagrelor, appare importante citare gli unici due sottostudi sinora pubblicati per esteso, ovvero quello sui pazienti con disfunzione renale e quello sul timing dalla sospensione della DAPT.

Nell'analisi sui pazienti con disfunzione renale¹³, la riduzione dei MACE ottenuta con ticagrelor è risultata simile nei pazienti con filtrato glomerulare stimato <60 ml/dl (ticagrelor pooled vs placebo: HR 0.81; 95% CI 0.68-0.96) vs. ≥60 ml/dl (HR 0.88; 95% CI 0.77-1.00, P di interazione = 0.44). Tuttavia, a causa del maggior rischio assoluto nel primo gruppo, la riduzione assoluta

del rischio con ticagrelor è risultata maggiore: 2.7% vs. 0.6%. L'incremento assoluto di sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI con ticagrelor è risultato simile tra i pazienti con o senza disfunzione renale (1.19 vs. 1.43%), mentre l'eccesso di sanguinamenti minori tendeva ad essere più pronunciato (1.93 vs. 0.69%)¹³.

Il sottostudio sicuramente più interessante tra quelli presentati ad oggi è quello sul timing dalla sospensione della DAPT¹⁴. I pazienti arruolati nel PE-GASUS-TIMI 54 sono stati categorizzati sulla base della tempistica dall'ultima assunzione di un inibitore del recettore P2Y₁₂ in 3 gruppi: ≤30, >30-360 e >360 giorni. I benefici del ticagrelor erano strettamente correlati al tempo intercorso dall'ultima dose assunta di inibitore del recettore P2Y₁₂, con HRs (95% CI) per ticagrelor (dosi pooled) vs placebo di 0.73 (0.61-0.87), 0.86 (0.71-1.04), e 1.01 (0.80-1.27), rispettivamente (P-trend per interazione <0.001)¹⁴ (fig. 2). Il beneficio nei pazienti che avevano interrotto il P2Y₁₂ ≤30 giorni a favore di ticagrelor era indipendente dal tempo dal MI (<2 anni, HR 0.73, 95% CI 0.60-0.89 vs. ≥2 anni, HR 0.71, 95% CI 0.50-1.00). In sostanza, i benefici del ticagrelor erano maggiori nei pazienti che continuavano la terapia antiaggregante o la re-iniziavano entro 30 giorni dalla sospensione rispetto ai pazienti che avevano ormai stabilmente interrotto la DAPT da più lungo tempo. L'incremento nella frequenza di sanguinamenti nei gruppi ticagrelor vs placebo era indipendente dal tempo di sospensione della terapia¹⁴.

Tale beneficio nella continuazione della terapia è stato anche confermato tenendo conto della popolazione che ha presentato eventi ricorrenti (circa 15% della popolazione) ove, aggiungendo i secondi e terzi eventi all'evento primario dell'aggiudicazione, il ticagrelor (ambedue i dosaggi) ha ridotto l'endpoint primario con una riduzione del RR del 17%¹⁵.

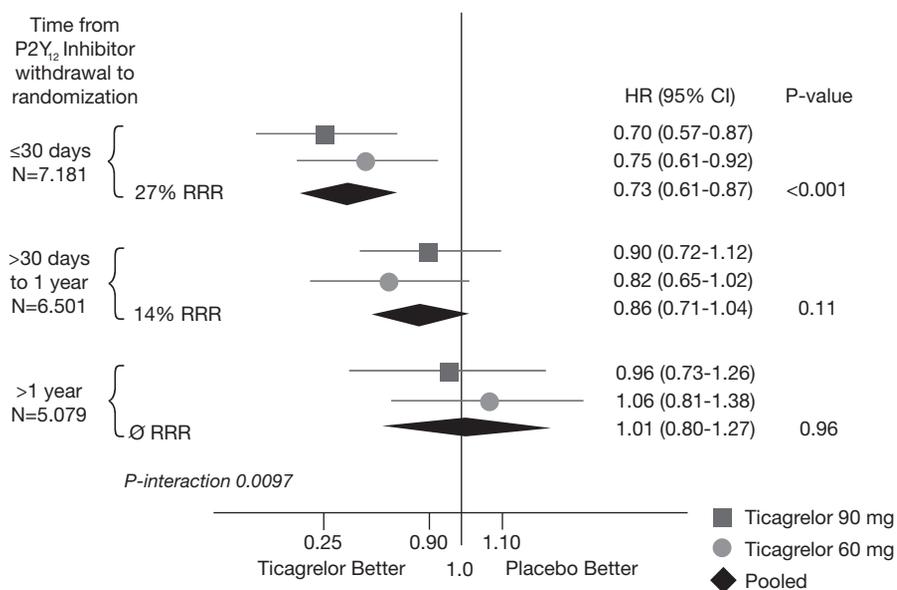
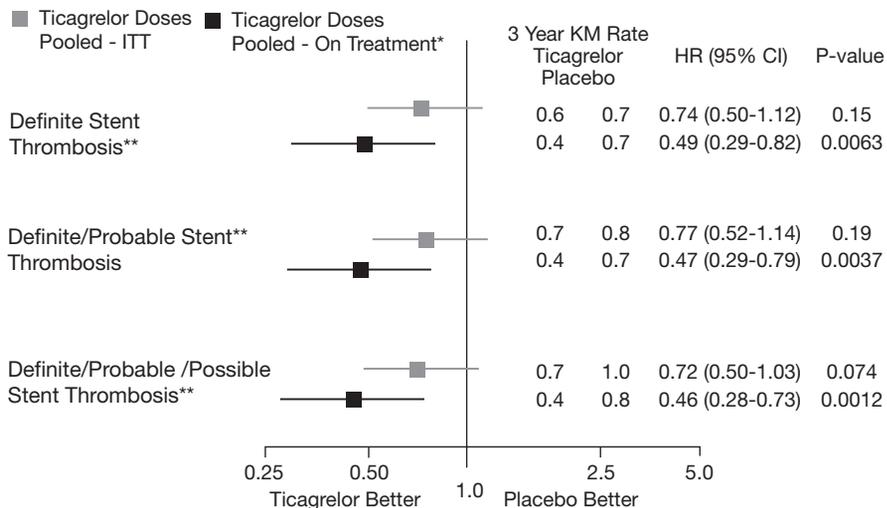


Fig. 2. Analisi dell'endpoint primario composto (morte cardiovascolare, ictus ed infarto miocardico) in accordo al timing di interruzione della doppia terapia antiaggregante.

Anche tra i pazienti sottoposti a PCI (circa l'80% della popolazione PEGASUS) a cui è stato impiantato uno stent (49% stent medicati e 51% stent convenzionali) che avevano interrotto la DAPT entro 30 giorni, il trattamento prolungato con ticagrelor in aggiunta all'ASA ha portato ad una riduzione del rischio relativo di endpoint composto ischemico pari al 24%¹⁶. Inoltre, nell'analisi on-treatment di questa popolazione PCI, l'aggiunta di ticagrelor all'ASA ha portato ad una riduzione del RR del 51% di trombosi di stent confermata e del 53% di trombosi di stent confermata o probabile secondo la definizione dell'Academic Research Consortium¹⁶ (fig. 3).

Da notare che i 1.042 MI che sono stati aggiudicati in PEGASUS sono avvenuti ad una mediana temporale di 440 giorni dalla randomizzazione e sono stati infarti ricorrenti spontanei (tipo 1 secondo la definizione universale di infarto) nella stragrande maggioranza dei casi (76%) e che il ticagrelor (ambidue i dosaggi) ha ridotto in maniera consistente gli infarti spontanei, i larghi infarti (inclusi quelli con picco di troponina ≥ 200 x ULN), gli infarti con soprallivellamento del tratto ST e la morte per causa coronarica¹⁷.

Una recente analisi sulla tollerabilità ha dimostrato che a 3 anni, l'interruzione prematura del farmaco è risultata più frequente nel braccio ticagrelor (32% per 90 mg x 2, 29% per 60 mg x 2) vs placebo (21%), dovuta per la maggior parte dei casi ad eventi avversi¹⁸. Sebbene la maggioranza delle interruzioni nei bracci ticagrelor sia stata indotta da effetti collaterali quali dispnea e sanguinamenti, la maggioranza degli eventi disponibili era non-severa (>95%) e solo di intensità lieve-moderata (>80%) ed i sanguinamenti erano minimi o richiedenti cure mediche, ma non severi nella loro entità, nella stragrande maggioranza dei casi. Tuttavia, il PEGASUS-TIMI 54 nella pratica cli-



*Patients who received at least once dose of study drug with events included through 7 days from their last dose or the common study end date.

**Includes coronary stent at baseline or during trial

Fig. 3. Trombosi dello stent secondo l'analisi Intention-To-Treat (ITT) e On Treatment (OT) nei gruppi ticagrelor (dosi pooled) vs placebo.

nica dovrebbe tradursi in una continuazione del ticagrelor in pazienti che abbiano tollerato la terapia per almeno un anno dal loro MI, piuttosto che in una ripresa ex-novo della terapia (come è in realtà avvenuto nella stragrande maggioranza dei pazienti arruolati in PEGASUS). Motivo per cui la frequenza di interruzione in generale e quella dovuta ad eventi avversi, dovrebbe essere più elevata nella fase precoci dalla ripresa di terapia e più bassa nei pazienti che hanno già tollerato il farmaco per 1 anno. Per questo motivo è stata eseguita una land-mark analysis ad un anno vs 2-3 anni di terapia in PEGASUS e confrontata la frequenza di interruzione e le motivazioni di interruzione della terapia nei tre bracci di trattamento. Dopo il primo anno di terapia l'interruzione per un evento avverso era bassa (~3% per anno) e tra i pazienti che non interrompevano o interrompevano la terapia per breve periodo (≤ 30 giorni), il beneficio di ticagrelor in termini di riduzione degli eventi ischemici era altamente significativo (ticagrelor 60 mg x 2 vs placebo: HR 0.79; 95% CI 0.68-0.91; $p < 0.001$)¹⁸.

A chi somministrare la DAPT a lungo termine?

Alla luce dei dati ad oggi disponibili possiamo dire che appare ragionevole prolungare la DAPT piuttosto che re-iniziarla nei pazienti con pregresso MI e fattori di rischio aggiuntivi (popolazione PEGASUS), e che in alcuni di essi conviene prolungarla per diversi anni con ticagrelor 60 mg x 2. Ma in quali pazienti? Ad oggi i sottostudi pre-specificati di PEGASUS non ci consentono di individuare chiaramente il sottogruppo di pazienti che beneficia maggiormente della DAPT a lungo termine. Avremo bisogno di altri sottostudi che saranno presentati nei prossimi mesi nonché di analisi post-hoc con valutazione complementare di fattori di rischio additivi.

Intanto, possiamo ipotizzare a chi non prolungare la DAPT:

1. ai pazienti con storia di TIA/ictus in quanto precedenti analisi hanno suggerito un incremento delle emorragie fatali in questa popolazione di pazienti quando la DAPT viene prolungata¹⁹;
2. ai pazienti che hanno avuto esperienza di eventi emorragici maggiori nel primo anno di DAPT;
3. ai pazienti che necessitano di anticoagulanti orali, con diatesi emorragica o che necessitano di interventi di chirurgia maggiore programmati;
4. ai pazienti che hanno già interrotto la DAPT da più di 3 mesi senza aver avuto eventi ischemici ricorrenti;
5. ai pazienti fragili, per i quali la ragionevolezza clinica non suggerisce di prolungare la DAPT. In tal senso è evidente che l'entità del rischio ischemico ed emorragico, come pure le loro modificazioni durante il follow-up, condizionino il rapporto rischio/beneficio di una DAPT prolungata.

Appare quindi ragionevole pensare che nella terapia a lungo termine dobbiamo ragionare su un equilibrio dinamico anziché statico, con valutazioni seriate dei pazienti che possono giovare della DAPT valutando attentamente il rischio di eventi emorragici nel tempo. In sostanza, è ciò che facciamo da anni con la DAPT a base di ASA e clopidogrel. Infatti, dati di studi osservazionali, tra cui il registro internazionale EPICOR (long-term follow-up of anti-thrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients), che tra il Settembre 2010 ed il Marzo 2011 ha arruolato più di 10.500 pazienti con

diagnosi di sindrome coronarica acuta in 555 Ospedali, in 20 Paesi nel mondo, suggeriscono che la DAPT viene prolungata oltre l'anno raccomandato in più del 60% dei casi ed in più del 55% in Italia²⁰. Ciò dimostra che sappiamo ben identificare i pazienti a rischio in cui il prolungamento della DAPT è ragionevole e vantaggioso; ed il trial PEGASUS non fa altro che confermarci da un punto di vista scientifico le ragionevoli scelte che operiamo nella pratica clinica. In fin dei conti, il PEGASUS è un trial che non stravolge i nostri credo ma conferma un'ipotesi, in altre parole è uno studio confermativo anziché assertivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.* Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4):e29-e322
- 2) *Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304:1350-7
- 3) *Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al.* Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31:2755-64
- 4) *Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M.* Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36:1163
- 5) *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
- 6) *Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17
- 7) *Berger PBI, Bhatt DL, Fuster V, et al.* Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121:2575-83
- 8) *Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al.* Design and rationale for the 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 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 4:437-444
- 9) *Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 19:1791-800
- 10) *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* 2015 Aug 31. pii: ehv443 [Epub ahead of print]
- 11) *O'Donoghue ML, Bonaca MP, Magnani G, et al.* The Efficacy and Safety of Ticagrelor in Women versus in Men with a Prior Myocardial Infarction: Insights from the PEGASUS-TIMI 54 Trial. Poster presentation at ESC annual meeting, 2015
- 12) *Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al.* Ticagrelor 60 mg twice-daily provides effective platelet inhibition in patients with prior myocardial infarction: the PEGASUS-TIMI 54 platelet function substudy. Poster presentation at ESC annual meeting, 2015

- 13) *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* 2015 Oct 5. pii: ehv482 [Epub ahead of print]
- 14) *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 infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2015 Oct 21. pii: ehv531. [Epub ahead of print]
- 15) *Murphy SA.* Reduction in total cardiovascular events with long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the PEGASUS-TIMI 54 trial. Presented at AHA Congress 2015 (Abstract 742)
- 16) *Bonaca MP.* Efficacy of Long-Term Ticagrelor in Patients with Coronary Stents in PEGASUS-TIMI 54. Presented at TCT Congress, 2015
- 17) *Bonaca MP.* Reduction in subtypes and sizes of myocardial infarction with Ticagrelor in PEGASUS-TIMI 54. Presented at AHA Congress 2015 (Abstract 891)
- 18) *Bonaca MP.* Long-term tolerability of ticagrelor for secondary prevention: Insights from PEGASUS-TIMI 54 trial. Presented at AHA Congress 2015 (Late Breaking Clinical Trial)
- 19) *Xie W, Zheng F, Zhong B, Song X.* Long-term antiplatelet mono- and dual therapies after ischemic stroke or transient ischemic attack: network meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4e002259
- 20) *Bueno H, Pocock S, Danchin N, et al.* EPICOR: An international study of the duration of dual antiplatelet therapy in survivors of acute myocardial infarctions. Presented at AHA Congress, 2014