LA DE-ESCALATION THERAPY DOPO SCA. È RAGIONEVOLE PASSARE PRECOCEMENTE DAL PRASUGREL (O TICAGRELOR) AL CLOPIDOGREL?

G. Masiero, R. Rossini

USC Cardiologia, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo.

Abstract

La Duplice Terapia Anti-aggregante Piastrinica (DAPT) è il trattamento di scelta per la prevenzione degli eventi atero-trombotici nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA) sottoposti ad Angioplastica Percutanea (PCI). La disponibilità di differenti inibitori del recettore $P2Y_{12}$ ha reso possibile la scelta di una DAPT su misura, al fine di garantire il più elevato profilo di sicurezza ed efficacia. La terapia di de-escalation dai nuovi e più potenti farmaci antiaggreganti ticagrelor e prasugrel al clopidogrel è una strategia dedicata a quei pazienti con recente SCA, ritenuti inadatti a proseguire la DAPT in quanto gravati da un elevato profilo di rischio emorragico, da effetti collaterali, o da ragioni socio-economiche. Proponiamo una panoramica delle proprietà dei farmaci orali inibitori del recettore piastrinico $P2Y_{12}$ attualmente a disposizione, fornendo un resoconto delle evidenze cliniche riguardanti la de-escalation therapy in seguito a SCA e analizzando più nel dettaglio gli scenari in cui tale strategia è applicabile.

La Duplice Terapia Anti-aggregante Piastrinica (DAPT) con aspirina ed un inibitore del recettore piastrinico $P2Y_{12}$ è il trattamento di scelta per la prevenzione degli eventi atero-trombotici nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA) sottoposti ad angioplastica percutanea (PCI) [1]. Clopidogrel, prasugrel e ticagrelor sono gli antagonisti orali di tale recettore più comunemente utilizzati, mentre l'uso della ticlopidina è ormai stato abbandonato. Le attuali Linee Guida sulla terapia antipiastrinica in caso di SCA, supportano il ricorso ai nuovi e più potenti farmaci antiaggreganti ticagrelor e, in presenza di un'anatomia coronarica nota, prasugrel per 12 mesi [2], a scapito di un maggior rischio emorragico rispetto all'impiego del clopidogrel che, tuttavia, resta an-

cora largamente utilizzato nella pratica clinica. La disponibilità di differenti inibitori del recettore $P2Y_{12}$, ha reso possibile lo switch tra molecole, in base al peculiare scenario clinico affrontato. In particolare, la de-escalation therapy è una strategia messa in atto in pazienti recentemente affetti da SCA e a breve distanza dalla PCI, che prevede il passaggio da un antagonista piastrinico a maggiore potenza, al clopidogrel, molecola più sicura in termini di sanguinamenti [3]. Tra i numerosi fattori che possono influenzare la scelta di switch terapeutico si riconoscono l'elevato profilo di rischio emorragico del soggetto trattato, le preferenze sia del medico che del paziente stesso e ragioni socio-economiche. Basandosi sui risultati dei più recenti Trials Clinici Randomizzati (RCTs), le ultime Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) in materia di rivascolarizzazione miocardica riconoscono la possibilità di de-escalation therapy in quei pazienti ritenuti inadatti a proseguire la DAPT fino al dodicesimo mese dall'evento acuto (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B) [2]. Proponiamo pertanto una panoramica delle proprietà dei farmaci orali inibitori del recettore piastrinico $P2Y_{12}$ attualmente a disposizione (tab. I), fornendo un resoconto delle evidenze cliniche riguardanti la de-escalation therapy in seguito a SCA e analizzando più nel dettaglio gli scenari in cui tale strategia è applicabile.

Proprietà dei farmaci orali inibitori del recettore piastrinico $P2Y_{12}$ ed evidenza di trial clinici randomizzati

Il clopidogrel è una tienopiridina di II generazione che inibisce in maniera selettiva e irreversibile il recettore piastrinico $P2Y_{12}$ deputato al legame con il potente attivatore piastrinico ADP; è un pro-farmaco assorbito a livello inte-

Tabella I - Proprietà farmacologiche dei farmaci orali inibitori del recettore piastrinico $P2Y_{12}$.

	Clopidogrel	*Prasugrel*	*Ticagrelor*
Legame al recettore	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile
Pro-farmaco	Sì	Sì	No
Emivita del pro-farmaco/farmaco	≈6 h	<5 min	6-12 h
Emivita del metabolita attivo	30 min	2-15 h	30 min
Sito di legame	Sito di legame ADP	Sito di legame ADP	Sito allosterico
Frequenza di somministrazione	1 volta/die	1 volta/die	2 volte/die
On-set di azione	2-8 h	30 min - 4 h	30 min-4 h
Off-set di azione	5-10 gg	7-10 gg	3-5 gg
Interazioni farmacologiche	CYP2C19	No	CYP3A
Setting di uso clinico	SCA, coronaropatia stabile, PCI, AOPD, ictus ischemico	SCA sottoposta a PCI	SCA

Legenda: SCA: Sindrome Coronarica Acuta, PCI: Angioplastica Percutanea, AOPD: Arteriopatia Obliterante Periferica.

stinale e in larga parte idrolizzato da un'esterasi plasmatica in acido carbossilico, metabolicamente inattivo. Solo il 15% del pro-farmaco viene ossidato a livello epatico nel metabolita attivo attraverso due passaggi sequenziali in cui sono coinvolti i citocromi appartenenti al sistema P450. Il derivato tiolico attivo del clopidogrel raggiunge la sua massima concentrazione dopo circa 30 minuti/un'ora dalla somministrazione, mentre il massimo effetto antiaggregante si ottiene a circa 6 ore da un carico orale di 300 mg o dopo circa 2-3 ore da un carico di 600 mg. Controindicazioni alla somministrazione della molecola sono l'ipersensibilità al principio attivo o la presenza di sanguinamento patologico attivo. Il grado di inibizione dell'aggregazione piastrinica varia notevolmente da paziente a paziente, con una media di circa il 30% dei casi con un'inadeguata risposta al farmaco ("resistenza") ed una conseguente elevata reattività piastrinica (High Platelet Reactivity, HPR). Tra le molteplici cause di resistenza al clopidogrel si riconosce il complesso metabolismo del farmaco che determina le differenti concentrazioni di metabolita raggiunte e risulta influenzato da polimorfismi genetici degli enzimi coinvolti nei numerosi passaggi metabolici [1,4].

Il prasugrel è una tienopiridina di III^ generazione ed è a sua volta un pro-farmaco che necessita, in seguito all'assorbimento intestinale e all'idrolisi ultrarapida da parte di un'esterasi plasmatica, di un singolo passaggio ossidativo in metabolita attivo mediato dai citocromi epatici. Tale metabolita lega irreversibilmente il sito di legame dell'ADP del recettore piastrinico $P2Y_{12}$ determinandone l'inattivazione. Rispetto al clopidogrel, il prasugrel è caratterizzato da una maggiore concentrazione plasmatica, un'emivita più lunga, una minor variabilità di risposta individuale e inferiori interazioni farmacologiche, presentando pertanto un effetto inibitorio piastrinico più rapido, potente e prevedibile [1,4]. Tale efficacia si è tradotta, nel più importante RCT di confronto con il clopidogrel in un setting clinico di SCA sottoposta a PCI, in una significativa riduzione degli eventi ischemici al follow-up a scapito di un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori, prevalente in selezionati sottogruppi di pazienti [1]. Le correnti Linee Guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica in corso di SCA riconoscono pertanto al prasugrel una classe di raccomandazione I, livello di evidenza A, in quei pazienti in cui è stata posta indicazione alla PCI a meno che non abbiano più di 75 anni, pesino meno di 60 Kg o siano presenti sanguinamenti patologici attivi, pregresse emorragie intracraniche, pregressi ictus o attacchi ischemici transitori [2].

Il ticagrelor è un antiaggregante non tienopiridinico (ciclopentil-triazol-pirimidina) che inibisce il recettore piastrinico dell'ADP legandosi ad un sito indipendente della subunità $P2Y_{12}$ e determinandone un cambio conformazionale (inibizione non competitiva). Il farmaco non necessita di attivazione metabolica da parte di esterasi plasmatiche o isoenzimi epatici, presenta un legame reversibile al recettore ed un'emivita plasmatica di 6-12 ore. La molecola, inoltre, è in grado di inibire il re-uptake di adenosina da parte degli eritrociti, determinando i conosciuti effetti pleiotropi dell'assunzione del farmaco, quale la dispnea. Rispetto al clopidogrel, il ticagrelor presenta un'aumentata biodisponibilità, una più rapida farmacocinetica d'azione ed una minore variabilità individuale che lo rendono un rapido e potente inibitore dell'aggregazione piastrinica; il legame recettoriale reversibile e la breve emivita ne influenzano tuttavia una più rapida scomparsa dell'effetto antipiastrinico rispetto al prasugrel [1,4]. Il

principale RCT di confronto con il clopidogrel in pazienti affetti da SCA ha dimostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito ischemico in assenza di differenze significative sui sanguinamenti maggiori. I pazienti trattati con ticagrelor hanno presentato tuttavia un trend in peggioramento dei sanguinamenti maggiori non correlati a By-Pass Aorto-Coronarico (BPAC) e dei sanguinamenti intracranici, anche fatali. Le correnti Linee Guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica in corso di SCA hanno assegnato pertanto al ticagrelor una classe di raccomandazione I, livello di evidenza A, indipendentemente dalla strategia di trattamento iniziale, a meno che non siano presenti sanguinamenti patologici attivi o pregresse emorragie intracraniche [2].

Evidenze cliniche in materia di De-escalation therapy

Nonostante un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori non correlato a BPAC, i principali RCTs su prasugrel e ticagrelor hanno stabilito un rapporto rischio-beneficio favorevole con un number needed to treat pari rispettivamente a 46 e 53 rispetto al number needed to harm pari a 167 per entrambe le molecole. Le Linee Guida Europee correnti raccomandano pertanto una durata di DAPT pari a 12 mesi nei pazienti sottoposti a PCI in corso di SCA, eventualmente limitabile a 6 mesi in caso di elevato rischio emorragico definito secondo score di rischio approvati (es. score PRECISE-DAPT ≥25) [2]. Da una parte, infatti, le evidenze hanno dimostrato un incremento non trascurabile del tasso di eventi ischemici in caso di riduzione della durata della DAPT dopo ACS per un tempo inferiore ai 6 mesi, con una progressiva riduzione dello stesso a partire da un mese dopo l'evento acuto [5]. D'altra parte, in un simile setting clinico, il rischio emorragico presenta un incremento costante nel tempo [6], divenendo il potenziale incentivo di uno switch terapeutico in quei pazienti ad elevato profilo di rischio emorragico accanto alle preferenze del medico o del paziente stesso, alla presenza di effetti collaterali ed a ragioni socio-economiche legate prevalentemente al costo più elevato dei nuovi farmaci antiaggreganti e a problematiche assicurative. Studi di registro indicano una prevalenza di de-escalation therapy pari a 5-14% in corso di degenza intraospedaliera e pari a 5-8% in seguito alla dimissione, identificando tuttavia un'associazione tra tale strategia ed un'aumentata ricorrenza di eventi ischemici al follow-up in assenza di differenze negli eventi emorragici [7].

Tali riscontri sono stati in larga parte attribuiti all'aumentata reattività piastrinica e del tasso di HPR evidenziata da studi di farmacodinamica, specialmente in caso di switch a clopidogrel precoce [8]. Sono stati pertanto realizzati diversi RCTs per indagare l'impatto clinico della de-escalation therapy in pazienti sottoposti a PCI in corso di SCA (tab. II). Lo studio randomizzato TOPIC ha mostrato che tale strategia è associata ad una riduzione delle complicanze emorragiche, principalmente minori, in assenza di differenze negli eventi ischemici, quando applicata in pazienti trattati con i nuovi inibitori del recettore $P2Y_{12}$ e liberi da eventi ad un mese dal trattamento acuto [9]. Tale beneficio è risultato indipendente dallo stato di inibizione piastrinica calcolato mediante il test di reattività VASP nella sotto-analisi pre-specificata dello studio chiamata TOPIC-VASP. Quest'ultima ha, inoltre, riconosciuto una riduzione significativa dell'evento composito primario netto, guidata da un minor tasso sia di eventi ischemici che emorragici, in quei pazienti affetti da bassa reatti-

Tabella II - Evidenze cliniche randomizzate a disposizione sulla de-escalation therapy in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta recente.

	TOPIC	*Tropical-ACS*	*PRAGUE-19*	*TOPIC-VASP*
Popolazione	Nuovi $P2Y_{12}i$ vs clop	Prasugrel vs No HPR clop	Nuovi $P2Y_{12}i$ vs clop	LPR vs No LPR
Randomizzazione	Dopo 1 mese da SCA	Dopo 7 gg da SCA	NA (switch dovuto a ragioni economiche)	Dopo 1 mese da SCA
Numerosità	323 vs 322	1304 vs 1306	571 vs 659	306 vs 340
Switch-back	14%	40%	-	-
STEMI	42% vs 44%	55% vs 56%	93% vs 92%	40% vs 40%
NACE	26% vs 13% (P<0.01)	9% vs 7% ($P_{non\ inf}$<0.001)	-	12% vs 15% (P=0.45)*
MACE	12% vs 9% (P=0.36)	3% vs 3% ($P_{non\ inf}$=0.01)	8.5% vs 2.5% (P=0.02)	7% vs 12% (P=0.11)*
BARC ≥2	15% vs 4% (P<0.01)	6% vs 5% (P=0.23)	13.4% vs 7.3% (p=0.001)	5% vs 3% (P=0.29)*
Follow-up	1 anno	1 anno	1 anno	1 anno

Legenda: STEMI: Sincrome Coronarica Acuta con Sopraslivellamento del Tratto ST; NACE: Evento Combinato Ischemico ed Emorragico; MACE: Evento Combinato Ischemico; BARC: sanguinamenti secondo i criteri del Bleeding Academic Research Consortium; SCA: Sindrome Coronarica Acuta; $P2Y_{12}i$: inibitori del recettore $P2Y_{12}$; NA: Non Applicabile; HPR: High Platelet Reactivity; LPR: Low Platelet Reactivity.
*sottoanalisi nel sottogruppo di pazienti sottoposti a de-escalation.

vità piastrinica (Low Platelet Reactivity, LPR) sottoposti a switch terapeutico a clopidogrel confrontati con i pazienti in terapia standard [10]. Sibbing et al. hanno randomizzato nel trial TROPICAL-ACS pazienti sottoposti a PCI in corso di ACS ad un trattamento standardizzato con prasugrel per 12 mesi o ad un regime di de-escalation ad una settimana dall'evento acuto; i pazienti randomizzati a clopidogrel hanno mantenuto il trattamento solo in assenza di HPR riconosciuta al test di funzionalità piastrinica VERIFY-NOW eseguito dopo 14 giorni dalla dimissione, altrimenti sono andati incontro a switch-back a prasugrel [11]. Lo studio ha dimostrato risultati sovrapponibili tra le due strategie in termini di beneficio clinico netto ad un anno di follow-up dalla randomizzazione, senza differenze nel rischio ischemico e con un trend in riduzione degli eventi emorragici prevalentemente minori. Il trial PRAGUE-18 ha confrontato ad un anno di follow-up il trattamento con prasugrel e ticagrelor nelle SCA e in caso di switch a clopidogrel giustificato da ragioni economiche. Oltre a confermare la sicurezza di una strategia di de-escalation, Motovska et al. hanno tuttavia sottolineato come tali pazienti presentassero un profilo di rischio ischemico inferiore rispetto ai soggetti che mantenevano la terapia DAPT standard [12]. Basandosi sui risultati soprariportati, le più recenti Linee Guida ESC riconoscono la possibilità di de-escalation therapy in quei pazienti ritenuti inadatti a proseguire la DAPT fino al dodicesimo mese dopo una SCA (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B) [2]. Diversi Autori hanno tuttavia evidenziato le numerose criticità dei RCTs presi in considerazione, quali la scarsa numerosità, la definizione degli endpoint di studio, l'elevata percentuale di switch-back da clopidogrel verso i nuovi inibitori del recettore $P2Y_{12}$, la scelta della strategia di de-escalation guidata da test di funzionalità piastrinica e l'assenza di randomizzazione nel trial PRAGUE-19 [5,13]. Ad oggi, inoltre, nessun test di funzionalità piastrinica è raccomandato per guidare la scelta tra una strategia standard o di switch [2]. Molti studi osservazionali hanno dimostrato che alcuni test di funzione piastrinica identificano (seppur con un

bassissimo grado di concordanza) i pazienti resistenti al clopidogrel, e che questi pazienti non sono efficacemente protetti da eventi cardiovascolari maggiori [14]. Tuttavia, le evidenze cliniche randomizzate a disposizione constano esclusivamente di studi di farmacodinamica (ad es. studio GRAVITAS, studio ARTIC, studio ANTARTIC) di numerosità non adeguata ad essere tradotte in conclusioni di impatto clinico. Queste analisi hanno dimostrato come, nonostante i test di laboratorio (aggregazione piastrinica indotta da ADP verificata attraverso point-of-care testing, come il test VerifyNow $P2Y_{12}$™ e il test VASP-P) predicano il rischio trombotico dei pazienti resistenti, il miglioramento della risposta farmacodinamica indotta da alte dosi di clopidogrel non si associ ad una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari [2,15,16].

De-escalation therapy: quando e come?

In considerazione delle evidenze non esaustive presenti ad oggi in materia di de-escalation therapy, le raccomandazioni degli esperti in materia si limitano a consigli espressi mediante documenti di consenso. Seguendo quanto specificato nelle Linee Guida ESC, tale strategia non può attualmente essere applicata in modo routinario, bensì deve essere guidata dalle caratteristiche cliniche ed angiografiche del paziente. Sembra ragionevole metterla in atto in quei pazienti ritenuti inadatti a proseguire la DAPT fino al dodicesimo mese dopo una SCA (o al 6° mese, se diversamente indicato) caratterizzati da un elevato profilo di rischio emorragico (ad es. pazienti anziani, sottopeso, affetti da ictus/TIA pregressi o da patologie dell'apparato gastro-enterico o in trattamento con anticoagulanti orali) o da ragioni socio-economiche ma in assenza di un rischio ischemico (per lo più correlato a requisiti angiografici) proibitivo [3]. In caso di sanguinamento è ragionevole anche mantenere la sola singola terapia antiaggregante con aspirina, specie laddove la fonte emorragica non sia stata identificata o non sia stata rimossa, in quanto il rischio di mantenere la DAPT può essere quello di incorrere nella sospensione anzitempo anche della stessa aspirina. Nella pratica, considerato il lungo off-set di azione e l'elevato tasso di occupazione recettoriale da parte del prasugrel, gli esperti considerano ragionevole lo switch mediante una dose di mantenimento di clopidogrel, specialmente in presenza di elevato rischio di sanguinamenti. Nella fase più precoce dopo una SCA, può essere inoltre indicato ricorrere ad una dose pari a 600 mg di carico, alla luce dell'elevato turn-over piastrinico (fig. 1) [3]. Per quanto riguarda il ticagrelor, considerato il veloce off-set della molecola, gli esperti consigliano una de-escalation therapy mediante una dose di carico di clopidogrel a 24 ore di distanza dall'ultima somministrazione (fig. 1) [3].

Conclusioni

La disponibilità di differenti inibitori del recettore $P2Y_{12}$ ha reso possibile la scelta di una terapia anti-aggregante piastrinica su misura del paziente sottoposto a PCI in corso di SCA, al fine di garantire il più elevato profilo di sicurezza ed efficacia. La terapia di de-escalation è ad oggi applicabile in quei pazienti ritenuti inadatti a proseguire la DAPT in quanto gravati da un elevato profilo di rischio emorragico o da ragioni socio-economiche, ma in assenza

di un rischio ischemico proibitivo. Sono necessarie evidenze cliniche adeguate per fornire al clinico gli strumenti per una scelta il meno arbitraria possibile della strategia di anti-aggregazione.

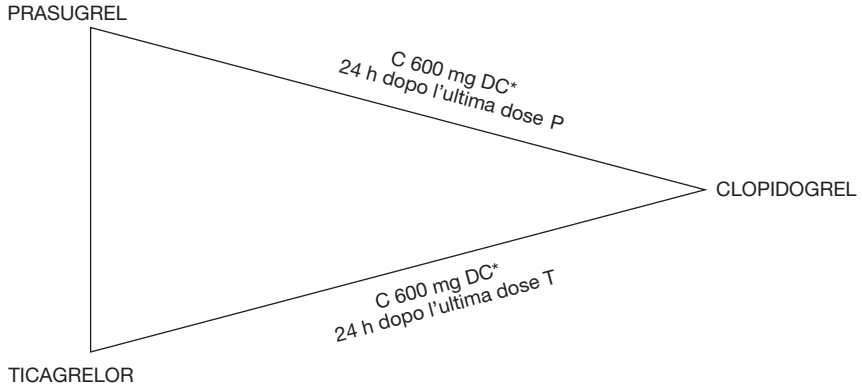

Fig. 1. Raffigurazione della strategia di "de-escalation therapy" precoce post sindrome coronarica acuta.

BIBLIOGRAFIA

1) *Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, et al*. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 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 Jan 14; 39(3):213-260 doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. PubMed PMID: 28886622
2) *Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, et al*; *ESC Scientific Document Group*. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30165437
3) *Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, et al*. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y(12) Receptor-Inhibiting Therapies. Circulation 2017 Nov 14; 136(20):1955-1975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164. Epub 2017 Oct 30. Review. PubMed PMID: 29084738
4) *Varbella F, Musumeci G, Marchese A, Tarantini G*. Ottimizzazione della terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute. Edizioni Minerva Medica 2016
5) *Franchi F, Rollini F*. De-Escalation of Platelet P2Y(12) Receptor Inhibiting Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: Does One Size Fit All? JACC Cardiovasc Interv 2017 Dec 26; 10(24):2571-2573. doi: 10.1016/j.jcin.2017.10.007.PubMed PMID: 29268887
6) *Franchi F, Rollini F*. Switching from ticagrelor to clopidogrel: New answers and further questions. Thromb Haemost 2017 Jan 26; 117(2):207-208. doi: 10.1160/TH16-12-0909. Epub 2016 Dec 22. PubMed PMID: 28004060
7) *De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, et al*. Incidence and outcome of switching of oral platelet $P2Y_{12}$ receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. Euro Intervention 2017 Jul 20; 13(4):459-466. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00092. Pub-

Med PMID: 28374678
8) *Franchi F, Rollini F, Rivas Rios J, Rivas A, et al*. Pharmacodynamic Effects of Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the SWAP-4 Study. Circulation 2018 Jun 5; 137(23):2450-2462. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033983. Epub 2018 Mar 11. PubMed PMID: 29526833
9) *Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, et al*. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur Heart J 2017 Nov 1; 38(41):3070-3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175. PubMed PMID: 2851 0646
10) *Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, Johnson TW, et al*. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. JACC Cardiovasc Interv 2017 Dec 26; 10(24):2560-2570. doi: 10.1016/j.jcin. 2017.08.044. PubMed PMID: 29268886
11) *Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, et al, TROPICAL-ACS Investigators*. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2017 Oct 14; 390(10104):1747-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4. Epub 2017 Aug 28. PubMed PMID: 28855078
12) *Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M, et al; PRAGUE-18 Study Group*. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. J Am Coll Cardiol 2018 Jan 30; 71(4):371-381 doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008. Epub 2017 Nov 14. PubMed PMID: 29154813
13) *Angiolillo DJ*. Dual antiplatelet therapy guided by platelet function testing. Lancet 2017 Oct 14; 390(10104):1718-1720. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32279-1. Epub 2017 Aug 28. PubMed PMID: 28855079
14) *Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al; ADAPT-DES Investigators*. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. Lancet 2013 Aug 17; 382(9892):614-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8. Epub 2013 Jul 26. Erratum in: Lancet 2014 Mar 29; 383(9923):1128. PubMed PMID: 23890998
15) *Rollini F, Franchi F, Cho JR, DeGroat C, et al*. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. Eur Heart J 2016 Sep 14; 37(35):2722-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehv744. Epub 2016 Feb 3. PubMed PMID: 26848148
16) *Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, et al*. Bleeding and stent thrombosis on $P2Y_{12}$-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2015 Jul 14; 36(27):1762-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104. Epub 2015 Apr 20. Review. PubMed PMID: 25896078