

## Comentário ao Artigo:

### *Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial*

Hirotoishi Watanabe, MD; Takenori Domei, MD; Takeshi Morimoto, MD; Masahiro Natsuaki, MD; Hiroki Shiomi, MD; Toshiaki Toyota, MD; Masanobu Ohya, MD; Satoru Suwa, MD; Kensuke Takagi, MD; Mamoru Nanasato, MD; Yoshiki Hata, MD; Masahiro Yagi, MD; Nobuhiro Suematsu, MD; Takafumi Yokomatsu, MD; Itaru Takamisawa, MD; Masayuki Doi, MD; Toshiyuki Noda, MD; Hideki Okayama, MD; Yoshitane Seino, MD; Tomohisa Tada, MD; Hiroki Sakamoto, MD; Kiyoshi Hibi, MD; Mitsuru Abe, MD; Kazuya Kawai, MD; Koichi Nakao, MD; Kenji Ando, MD; Kengo Tanabe, MD; Yuji Ikari, MD; Keiichi Igarashi Hanaoka, MD; Yoshihiro Morino, MD; Ken Kozuma, MD; Kazushige Kadota, MD; Yutaka Furukawa, MD; Yoshihisa Nakagawa, MD; Takeshi Kimura, MD; for the STOPDAPT-2 Investigators

JAMA. 2019;321(24):2414-2427. doi:10.1001/jama.2019.8145

Autor: Miguel Nobre Menezes

Laboratório de Cardiologia de Intervenção Dr. Joaquim Oliveira

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, CAML, CCUL

## Introdução

Um dos temas mais actuais e desafiantes em cardiologia de intervenção é a terapêutica anti-trombótica após intervenção coronária percutânea (ICP). Há anos atrás, a escolha em termos práticos era, de um modo geral, relativamente simples: sempre que possível, dupla anti-agregação com aspirina e clopidogrel, rotineiramente durante 12 meses.

Actualmente, somos confrontados, por um lado, com a possibilidade de uso de várias combinações de fármacos diferentes. Com efeito, há que escolher entre combinações de aspirina, clopidogrel, ticagrelor e prasugrel (este último não disponível rotineiramente em Portugal). Em doentes com fibrilhação auricular, a escolha complica-se ainda mais pela necessidade de incluir os anticoagulantes orais directos (DOAC) ou, raramente, os dicumarínicos. Por outro lado, a duração destes regimes pode incluir períodos de combinação de fármacos geralmente de 1, 3, 6, 12 ou mais meses. E há ainda a ter em consideração que fármaco parar e qual manter em monoterapia: é classicamente mantida a aspirina, mas têm surgido outras possibilidades, nomeadamente a manutenção de clopidogrel, ou mesmo ticagrelor, em monoterapia.

Não obstante, com a evolução tecnológica da intervenção coronária percutânea e o bom desempenho da terapêutica médica não anti-trombótica, temos assistido a uma redução progressiva das taxas de eventos, estudo após estudo, pelo que a principal tendência actual é a possibilidade da redução do tempo de dupla anti-agregação (DAPT) após ICP.

Reconhecendo a pertinência e evidência crescentes desta temática, as recentes recomendações europeias (2017 e 2018)<sup>1,2</sup> e norte-americanas (2016)<sup>3</sup> modificaram a duração genérica de dupla anti-agregação após ICP no contexto de doença coronária estável de 12 para 6 meses, e mantiveram a de 12 meses após ICP no contexto de síndrome coronário agudo (SCA). Ambas

as recomendações são classe I-A, ou seja, consideradas consensuais e com elevado nível de evidência. Com o envelhecimento progressivo da população, e o conseqüente aumento de comorbidades, particularmente o aparecimento crescente de doença oncológica e o risco hemorrágico acrescido que todas acarretam, o interesse em reduzir ainda mais o período de DAPT tem crescido, situando-se presentemente em um mínimo de 1 mês. Todavia, o grau de evidência atribuído nas recomendações a esta estratégia é apenas IIb – C, e limitado à doença coronária estável, reflectindo a ausência de consenso e a pouca evidência disponível.

Um dos principais estudos que explorou o conceito de 1 mês de DAPT, o LEADERS-FREE<sup>4</sup>, obteve resultados muito aceitáveis numa população de elevado risco hemorrágico. Todavia, tratou-se de um estudo de comparação de stents (DES com biolimus A9 vs BMS numa mesma plataforma de stent livre de polímero - BioFreedom) e não de estratégias anti-trombóticas. Mais recentemente, o estudo SENIOR<sup>4</sup> obteve resultados também aceitáveis numa população idosa, mas incidiu também primariamente em comparação de plataformas de stents (Synergy – platina/crómio com fármaco everolimus) e apenas foi utilizado 1 mês de DAPT em contexto de doença coronária estável.

O estudo GLOBAL LEADERS<sup>5</sup> foi efectivamente um estudo de comparação de uma estratégia de 1 mês de DAPT com 12 meses de DAPT (plataforma livre de polímero revestida com fármaco biolimus A9- BioFreedom), de grande dimensão (cerca de 16000 doentes), publicado após a data das recomendações supra-citadas. A estratégia no grupo experimental era levada a cabo com ticagrelor (1 mês de DAPT seguido de 23 meses de ticagrelor) e a estratégia controlo eram os clássicos 12 meses de DAPT com aspirina e clopidogrel, seguidos de monoterapia com aspirina. O estudo foi globalmente neutro, tendo todavia sido sugestivo de benefício para a estratégia experimental, quando considerados os primeiros 12 meses, à custa de redução de morte e enfarte agudo do miocárdio.

É neste contexto que surge o muito recentemente publicado STOP-DAPT-2<sup>6</sup>, um ensaio clínico que comparou uma estratégia de 1 mês vs 12 meses de DAPT após ICP com stents com fármaco (plataforma cobalto/crómio com fármaco everolimus Xience). A análise detalhada deste ensaio clínico torna claro que se tratou de um estudo rigorosamente reflectido e executado. A publicação justifica as várias decisões, e fornece resultados bastante detalhados, assumindo também frontalmente as limitações do estudo.

### **Aspectos metodológicos principais**

O STOP-DAPT-2 foi um estudo de *all-comers*, em que qualquer doente submetido a ICP podia ser considerado para inclusão, independentemente do contexto clínico (desde doença coronária estável a enfarte com supra-desnivelamento de segmento ST) ou vaso(s) alvo (desde um ramo obtuso marginal até doença de tronco comum). Não obstante, como se verá em seguida, verificou-se uma tendência para a exclusão de doentes “difíceis”. Os principais critérios de

exclusão eram necessidade de anticoagulação oral, história de hemorragia intra-craniana e intolerância a clopidogrel. **O estudo decorreu exclusivamente no Japão.**

O **grupo experimental (1 mês de DAPT)** recebia aspirina e clopidogrel/prasugrel, suspenso em uma consulta de seguimento a ocorrer durante o segundo mês, pelo que importa ressaltar que podiam cumprir até 60 dias efectivos de DAPT. Após esse período, ficavam em monoterapia com clopidogrel. A opção pelo clopidogrel em detrimento da mais comumente utilizada monoterapia com aspirina foi devida, segundo os autores, à percepção de que o risco de trombose de stent seria inferior com clopidogrel em monoterapia.

O **grupo controlo (12 meses de DAPT)** recebia aspirina e clopidogrel/prasugrel durante 1 mês, seguido de aspirina e clopidogrel até completar 12 meses. Após esse período, ficavam em monoterapia com aspirina.

Os resultados publicados referem-se ao seguimento durante 12 meses, pelo que o efeito do tipo de monoterapia não é aferível nesta publicação.

O **endpoint primário** do estudo foi um composto misto trombótico e hemorrágico (morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdico, trombose de stent definitiva, AVC ou hemorragia TIMI major ou minor). Foi também analisado um *endpoint* secundário composto trombótico (morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdico, trombose de stent definitiva, AVC ou hemorragia TIMI major ou minor) e hemorrágico (hemorragia TIMI major ou minor). Foram depois analisados todos os *endpoints* secundários individualizadamente.

O estudo foi primariamente de não inferioridade, tendo sido executada análise de superioridade sempre que atingida a não inferioridade em cada *endpoint*. Destaca-se ainda o facto de ter sido efectuada análise *per protocol, as treated* e análise dos vários sub-grupos. Os autores tiveram ainda a preocupação de fazer a análise primária incluindo o período total do estudo, mas também incidindo apenas após o primeiro mês (por forma a estudar apenas o período em que os grupos efectivamente diferiram). E nos casos de *lost to follow-up*, fizeram a análise assumindo a ocorrência de eventos apenas para o grupo de 1 mês de DAPT (análise de sensibilidade), por forma a impedir uma sub-estimativa de eventos que favorecesse a estratégia experimental.

## **Resultados principais**

### **População e terapêutica efectuada**

Foram incluídos cerca de 1500 doentes em cada grupo, tendo completado os 12 meses de seguimento 97% dos doentes no grupo experimental e 98% dos doentes do grupo controlo. Deste modo, **a taxa de *cross-over* e *lost to follow-up* foi baixa.**

Destacam-se as seguintes características da população intervencionada:

(1) O contexto clínico não era de alto risco: cerca de 62% dos doentes foram incluídos no âmbito de doença coronária estável e cerca de 1/3 dos doentes com SCA tinham apenas angina instável

(2) A população basal não era de alto risco: a presença de doença renal crónica avançada, anemia, doença arterial periférica ou F. Ej. < 40% era reduzida; a percentagem de doentes com ≥ 75 anos era de cerca de 1/3 da população

(3) Os scores de risco utilizados (PARIS e CREDO-Kyoto) classificavam a população como de risco trombótico elevado em < 15% e risco hemorrágico elevado em ≤ 20%

(4) A complexidade da intervenção era baixa: o score SYNTAX médio foi 9, a intervenção multi-vaso ocorreu em apenas cerca de 7-8% da população, a intervenção em tronco comum ou CTO foi rara; foram em média implantados 1,3 stents, com diâmetro médio de ~3 mm e comprimento médio de cerca de 30 mm (portanto terá sido infrequente a intervenção em vasos de menor calibre); e embora a taxa de intervenção em bifurcação tenha sido de 25%, não são fornecidos detalhes quanto a técnica, mas pelos restantes resultados depreende-se que tenham sido preferidas técnicas *provisional*, porquanto com apenas 1 stent.

Os autores fornecem ainda uma comparação entre os doentes submetidos a *screening* mas não aleatorizados, e os doentes efectivamente incluídos, notando um perfil de risco francamente superior para os primeiros. **Assim se conclui que houve uma tendência da parte dos investigadores para a exclusão de grupos de alto risco, quer trombótico, quer hemorrágico.**

Comparando esta população com a do estudo LEADERS-FREE<sup>4</sup> ou do estudo SENIOR<sup>7</sup>, estes últimos incidiram sobre grupos de maior risco, com o primeiro a incluir uma população com muitas co-morbilidades (incluindo uma assinalável percentagem de doentes oncológicos) e o segundo a incidir sobre uma população bem mais idosa. No entanto, nestes 2 estudos a percentagem de doença coronária estável era também dominante, relativamente aquela com SCA.

No estudo GLOBAL LEADERS<sup>5</sup> observou-se uma população e características de procedimento similares à do STOP-DAPT2<sup>6</sup>, pese embora com uma maior percentagem de SCA (cerca de metade da população).

Por último, importa referir qual a terapêutica efectivamente administrada no grupo experimental, expressa na tabela, construída a partir dos resultados publicados no artigo:

| Duração efectiva de DAPT (dias) | N    | % por grupo | % Cumulativa |
|---------------------------------|------|-------------|--------------|
| 30                              | 150  | 10          | 10           |
| 31-37                           | 602  | 41          | 51           |
| 38-44                           | 338  | 23          | 74           |
| 45-51                           | 196  | 13          | 87           |
| 52-60                           | 142  | 10          | 97           |
| > 60                            | 50   | 3           | 100          |
| Total                           | 1478 | 100         | -            |

Da análise da tabela observa-se que **cerca de metade da população cumpriu efectivamente 1 mês e 1 semana de DAPT**. Cerca de 1/4 cumpriu ≥ 45 – 60 dias de terapêutica. A referir ainda que **a percentagem de doentes que fizeram aspirina e prasugrel é muito próxima da**

percentagem de doentes com SCA (cerca de 40%), pelo que se depreende que provavelmente esta população foi tratada de forma mais agressiva do ponto de vista farmacológico.

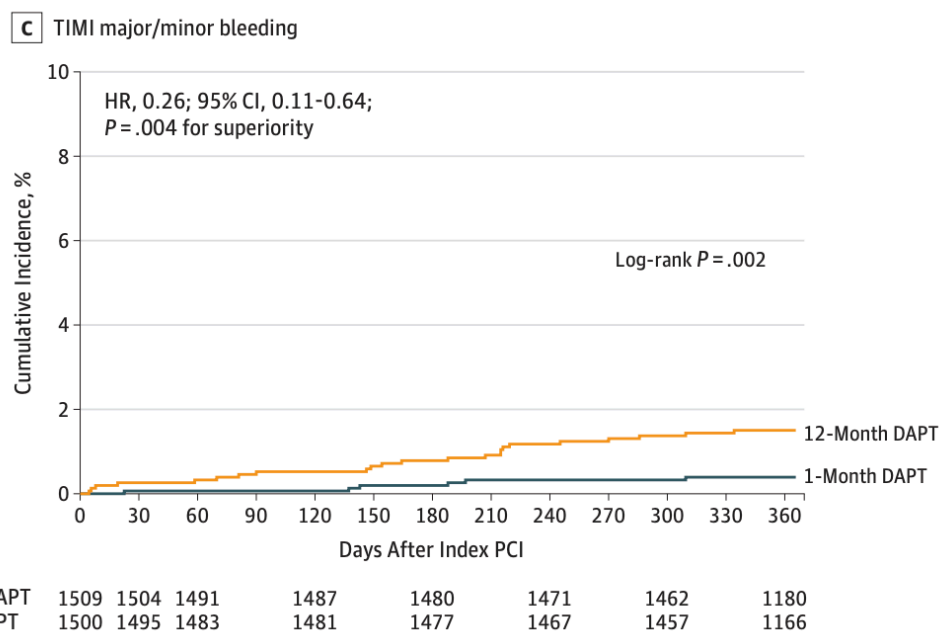
## Eventos

Os resultados principais encontram-se na tabela:

Table 2. Clinical Outcomes at 1 Year

| Outcomes   | No. of Patients With Event (Cumulative Incidence, %) <sup>a</sup> |                          | Hazard Ratio (95% CI) | P Value <sup>b</sup> |             |
|--|---|--------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|
|  | 1-Month DAPT (n = 1500)   | 12-Month DAPT (n = 1509) |                       | Noninferiority       | Superiority |
| <b>Primary End Point</b>   |   |                          |                       |                      |             |
| Composite of cardiovascular death, myocardial infarction, definite stent thrombosis, ischemic or hemorrhagic stroke, or TIMI major or minor bleeding | 35 (2.36)   | 55 (3.70)                | 0.64 (0.42-0.98)      | <.001                | .04         |
| <b>Major Secondary End Points</b>  |   |                          |                       |                      |             |
| Cardiovascular end point: composite of cardiovascular death, myocardial infarction, definite stent thrombosis, or ischemic or hemorrhagic stroke     | 29 (1.96)   | 37 (2.51)                | 0.79 (0.49-1.29)      | .005                 | .34         |
| Bleeding end point: TIMI major or minor bleeding   | 6 (0.41)  | 23 (1.54)                | 0.26 (0.11-0.64)      |                      | .004        |

Como se pode observar, a estratégia de 1 mês de DAPT foi não inferior e até superior à de 12 meses de DAPT, em larga medida graças à redução de eventos hemorrágicos, inferiores em 74% no grupo experimental.



As curvas afastam-se desde o início do seguimento, tornando-se a diferença mais pronunciada ao longo do tempo. No entanto, tendo em conta que presentemente, a duração habitual da DAPT em ICP por doença coronária estável é de 6 meses, e que este constituiu o contexto clínico dominante neste estudo, fica a dúvida se esta diferença seria tão acentuada na prática clínica quotidiana actual.

Os resultados da análise *per protocol* e *as treated* foram similares aos da *intention to treat*, embora com diferenças mais atenuadas entre os 2 braços, apenas sendo fornecida evidência de

não inferioridade na publicação. Na análise de sensibilidade (em que se assumiram eventos em todos os doentes *lost to follow-up* no grupo experimental), não se observaram diferenças entre os 2 grupos (HR = 1,00 IC, 0.69-1.46; P = .02 para não inferioridade).

Os resultados foram ainda sobreponíveis em todos os sub-grupos, excepto nos doentes com doença renal avançada (CICr < 30 mL/min), em que se observou vantagem na estratégia controlo (12 meses de DAPT) para o endpoint primário. No entanto, a reduzida percentagem de doentes neste sub-grupo (cerca de 80 em cada braço) não permite ilações sobre o motivo exacto desta tendência.

A taxa global de eventos, trombóticos e hemorrágicos, foi globalmente **muito reduzida (2-2,5%)**, até inferior à prevista pelos autores (que estimaram 4,6%).

Por comparação, no estudo SENIOR<sup>7</sup> a taxa global de eventos trombóticos ou mortalidade foi de 12%, no estudo LEADERS FREE<sup>4</sup> a taxa de morte cardiovascular, enfarte ou trombose de stent de 9,4%, e no GLOBAL LEADERS<sup>5</sup> a taxa de *Q-wave myocardial infarction* ou morte cerca de 4%. Mesmo tendo em conta as diferenças nas definições de endpoints, a variação de eventos nos estudos é assinalável, reflectindo provavelmente as características de risco da população supra-citadas.

Quando se observam os *endpoints* secundários hemorrágicos detalhadamente, destacam-se ainda 2 pontos:

- As diferenças foram devidas sobretudo a hemorragia moderada a grave, qualquer que seja a definição utilizada
- As diferenças foram sobretudo devidas a hemorragia com origem no tracto gastro-intestinal

| Outcomes                 | No. of Patients With Event (Cumulative Incidence, %) <sup>a</sup> |                          | Hazard Ratio (95% CI) | P Value <sup>b</sup> |             |
|--------------------------|---|--------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|
|                          | 1-Month DAPT (n = 1500)   | 12-Month DAPT (n = 1509) |                       | Noninferiority       | Superiority |
| Bleeding <sup>c</sup>    |   |                          |                       |                      |             |
| TIMI major               | 3 (0.20)  | 16 (1.07)                | 0.19 (0.05-0.65)      |                      | .01         |
| TIMI minor               | 3 (0.20)  | 7 (0.47)                 | 0.43 (0.11-1.67)      |                      | .22         |
| BARC type 3 or 5         | 8 (0.54)  | 27 (1.81)                | 0.30 (0.13-0.65)      |                      | .003        |
| BARC type 5              | 1 (0.07)  | 3 (0.20)                 | 0.34 (0.03-3.23)      |                      | .34         |
| BARC type 3              | 7 (0.47)  | 24 (1.61)                | 0.29 (0.13-0.68)      |                      | .004        |
| GUSTO moderate or severe | 6 (0.40)  | 23 (1.54)                | 0.26 (0.11-0.64)      |                      | .004        |
| GUSTO severe             | 4 (0.27)  | 11 (0.74)                | 0.37 (0.12-1.15)      |                      | .09         |
| GUSTO moderate           | 2 (0.14)  | 12 (0.80)                | 0.17 (0.04-0.75)      |                      | .02         |
| Intracranial (post hoc)  | 2 (0.14)  | 5 (0.34)                 | 0.40 (0.08-2.08)      |                      | .29         |
| Gastrointestinal         | 6 (0.40)  | 19 (1.27)                | 0.32 (0.13-0.79)      |                      | .01         |

**Da análise dos endpoints secundários, há ainda um resultado que se notabiliza: a reduzidíssima taxa de trombose de stent:** ocorreram apenas 2 casos definitivos (0,13%) e 2 casos prováveis (0,13%) no grupo experimental, e 1 caso definitivo (0,07%) no grupo controlo. Estes resultados diferem consideravelmente dos habitualmente publicados. Por exemplo, a revisão extensa efectuada nos documentos de consenso de DAPT europeu<sup>1</sup> e norte-americano<sup>3</sup> aponta para uma taxa de trombose de stent precoce (< 30 dias) de 0 a 1% e tardia (31 dias - 1 ano) de cerca 0,5%. No estudo GLOBAL LEADERS observou-se uma taxa de trombose de stent

a 1 ano de 0,8% em ambos os grupos. No estudo LEADERS-FREE a taxa de trombose de stent definitiva foi de 1,3 - 1,4% e definitiva/provável de aproximadamente 2%, com cerca de metade dos casos a ocorrerem no primeiro mês e os demais nos 11 meses subsequentes. E nos estudos da era dos DOACs, mesmo observando apenas os resultados da terapêutica tripla (DAPT e varfarina), as taxas de trombose de stent oscilaram geralmente entre 0,6 e 0,9%<sup>8-10</sup>.

Como explicar, então, tão reduzida taxa de trombose de stent? Muito provavelmente, foi devida a vários factores:

(1) Risco da população de base:

- a. A população não tinha elevado risco e era exclusivamente japonesa. Como reconhecido pelos próprios autores, as taxas de eventos no sudeste asiático são significativamente inferiores às das populações europeia e norte-americana. O concomitantemente publicado estudo SMART-CHOICE<sup>11</sup> exibiu também taxas de trombose de stent muitíssimo baixas, comparando 3 vs 12 meses de DAPT (plataformas Orsiro, Synergy e Xience), numa população exclusivamente sul-coreana
- b. A taxa de eventos foi muito reduzida, estando assim a taxa de trombose de stent proporcionalmente em linha com esta

(2) A terapêutica anti-trombótica pode ter sido mais agressiva do que aparenta à primeira vista: nos doentes de maior risco (SCA) e no período de maior risco (1º mês), os doentes estiveram sob aspirina e prasugrel, o anti-plaquetário que obteve as mais baixas taxas de trombose de stent quando comparado com clopidogrel. Além disso, no braço experimental, o período efectivo de DAPT foi > 1 mês numa relevante percentagem de casos. Haverá ainda quem aponte que a opção por monoterapia com clopidogrel em detrimento de aspirina poderá ter sido contributiva, mas evidência que o suporte é muito escassa

(3) As ICP foram relativamente simples, em lesões lineares, doença pouco complexa, com vasos de bom calibre e comprimento/número de stents reduzido

(4) A taxa de utilização de imagem intra-vascular foi muitíssimo elevada – 85% de uso de IVUS e 14-15% de uso de OCT. Nos estudos LEADERS-FREE<sup>4</sup>, GLOBAL LEADERS<sup>5</sup> ou SENIOR<sup>7</sup> não são fornecidos dados quanto ao uso destas técnicas, utilizadas muito menos frequentemente, por comparação, no ocidente. Já outros estudos tinham demonstrado redução de trombose de stent após ICP com o uso de tecnologia adjuvante<sup>12</sup>. Também no estudo SMART-CHOICE<sup>11</sup>, em que as taxas de trombose de stent foram muito reduzidas, a utilização de IVUS foi assinalável – 25 – 27%- mas ainda assim muito inferior às do STOP-DAPT-2. O “factor imagem” terá assim contribuído para os bons resultados, mas o seu peso relativo é debatível

Poderia ainda ser considerado o argumento de que a plataforma de stents especificamente utilizada no estudo constituiu factor para tão baixa taxa de trombose de stent. No entanto, na ausência de estudos comparativos entre várias plataformas, não é possível retirar conclusões a este respeito. Ainda assim, face à escassez de estudos incidindo sobre 1 mês de DAPT após

ICP, importa saber quais as plataformas de stents estudadas para tal, a fim de escolher idealmente uma que tenha sido avaliada em ensaio clínico.

## Conclusão

O estudo STOP-DAPT2 constitui evidência adicional que suporta a abordagem de 1 mês de DAPT após ICP vs a abordagem clássica de 12 meses. Observaram-se taxas de eventos trombóticos estatisticamente sobreponíveis e taxas de eventos hemorrágicos inferiores no grupo experimental (1 mês). No entanto, o baixo perfil de risco da população e a simplicidade das intervenções efectuadas, expressos na reduzida taxa de eventos observada, não permite a aplicação destes resultados na população geral, particularmente no ocidente. No entanto, reforça o conceito crescente de que, quando considerado necessário, a utilização de apenas 1 mês de DAPT é razoável e de risco aceitável, em casos seleccionados.

## Referências:

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. Narnia; 2018 Jan 14;39(3):213–60.
2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. Narnia; 2019 Jan 7;40(2):87–165.
3. Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016;134:123–55.
4. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2038–47.
5. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018 Sep;392(10151):940–9.
6. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI. *JAMA*. 2019 Jun 25;321(24):2414.
7. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018 Jan;391(10115):41–50.
8. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509–24.
9. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1513–24.
10. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2016 Dec 22;375(25):2423–34.
11. Hahn J-Y, Song Y Bin, Oh J-H, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2019 Jun 25;321(24):2428.
12. Escaned J, Collet C, Ryan N, Luigi De Maria G, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. Narnia; 2017 Nov 7;38(42):3124–34.