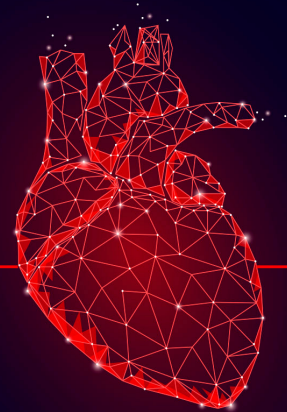


COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



fevereiro 2022

Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial



Autor do Comentário ao Artigo Científico: João Miguel Lourenço dos Santos,
Interno de Formação Específica em Cardiologia
Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Autores do Artigo Original: Bon-Kwon Koo, Jeehoon Kang, Kyung Woo Park, Tae-Min Rhee, Han-Mo Yang, Ki-Bum Won, Seung-Woon Rha, Jang-Whan Bae, Nam Ho Lee, Seung-Ho Hur, Junghan Yoon, Tae-Ho Park, Bum Soo Kim, Sang Wook Lim, Yoon Haeng Cho, Dong Woon Jeon, Sang-Hyun Kim, Jung-Kyu Han, Eun-Seok Shin, Hyo-Soo Kim, on behalf of the HOST-EXAM investigators

Localização do artigo (DOI): [10.1016/S0140-6736\(21\)01063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1)

Objetivo do estudo:

O estudo científico HOST-EXAM foi desenhado para comparar a eficácia e segurança da monoterapia com ácido acetilsalicílico (AAS), em comparação com Clopidogrel, em doentes submetidos a angioplastia com stent com fármaco (DES), após um período inicial de 6-18 meses de dupla antiagregação (DAPT).

Take-home messages:

- No estudo HOST-EXAM, em doentes submetidos a angioplastia com DES, e após um período prévio de 6-18 meses de DAPT, a monoterapia com Clopidogrel demonstrou reduzir o endpoint composto de morte por qualquer causa, enfarte agudo do miocárdio (EAM) não fatal, acidente vascular cerebral (AVC), reinternamento por síndrome coronário agudo e hemorragia tipo 3 ou superior pelos critérios de BARC (Bleeding Academic Research Consortium), em comparação com a monoterapia com AAS, após 24 meses de follow-up.



- Embora os resultados sejam animadores, o estudo apresenta diversas limitações que constroem a generalização dos resultados, particularmente no que concerne a populações não-asiáticas e em doentes submetidos a períodos mais curtos de DAPT (<6 meses), tendência que é cada vez mais comum na atualidade.
- Apesar dos resultados favoráveis, a redução de eventos isquémicos e hemorrágicos não se traduziu numa redução de mortalidade por qualquer causa em doentes tratados com Clopidogrel. A taxa de eventos inferior à esperada e o design “open-label” do estudo perpetuam a dúvida de um possível viés de seleção e da não-comunicação de eventos por parte dos investigadores. Mais estudos são necessários para confirmar estes resultados.

Contextualização e relevância:

Múltiplos estudos recentes têm versado sobre a eficácia e segurança de uma estratégia de dupla antiagregação de curta duração, seguida de manutenção de monoterapia com inibidor P2Y12. Contudo, não existiam até à data estudos prospetivos e aleatorizados com uma amostra relevante de doentes para comparar a eficácia e segurança entre a monoterapia com clopidogrel e AAS, após o período recomendado de dupla antiagregação, em doentes submetidos a angioplastia com stent.

Os dados provenientes do estudo CAPRIE (1996) sugeriram um possível efeito benéfico do Clopidogrel em comparação com AAS, na redução de MACE, em doentes com evento cardiovascular prévio. As subanálises deste estudo demonstraram, contudo, que este efeito resultou maioritariamente do benefício do inibidor P2Y12 no subgrupo de doentes com doença arterial periférica. Na verdade, os resultados em doentes com história de EAM foram sobreponíveis nos dois grupos. No mesmo estudo foi evidenciado ainda um possível benefício do Clopidogrel na redução de hemorragia gastrointestinal (HGI) em comparação com o AAS, embora a dose de AAS usada fosse de 325 mg por dia, e a taxa de eventos hemorrágicos totais fosse estatisticamente sobreponível entre os dois grupos farmacológicos.

Os poucos estudos publicados desde então sobre esta temática, de caráter retrospectivo, e uma metanálise recente, favorecem também a hipótese de um eventual benefício do Clopidogrel na redução de eventos isquémicos nestes doentes.

Metodologia do estudo, critérios de inclusão e de exclusão:

O presente ensaio foi conduzido em 37 centros coreanos (multicêntrico), sendo um estudo da iniciativa do investigador, com design open-label (sem ocultação da terapêutica realizada quer para o investigador quer para o doente), prospetivo e aleatorizado (com base numa aplicação da Web para aleatorização de cada braço terapêutico num rácio de 1:1).



Para colmatar parte das limitações metodológicas, a análise da informação recolhida foi processada e compilada por um laboratório independente, que não tinha conhecimento do braço terapêutico em que o doente estava incluído (blinded).

Os critérios de inclusão permitiam a seleção de doentes com idade ≥ 20 anos, que tinham completado um período previsto de 12 ± 6 meses de DAPT (AAS + qualquer tipo de inibidor P2Y12) após intervenção coronária percutânea (ICP) com implantação de ≥ 1 DES, que tivessem completado o período de DAPT sem eventos hemorrágicos ou isquémicos registados. Salienta-se que não existiu qualquer tipo de restrição na inclusão de doentes em função do setting inicial de apresentação (síndrome coronário agudo ou síndrome coronário crónico), características clínicas do doente, revascularização prévia e número e localização das lesões coronárias.

Os principais critérios de exclusão consistiram na presença de hipersensibilidade a qualquer dos fármacos estudados ou contra-indicação para antiagregação, doentes com hemorragia ativa/major patológica nos últimos 3 meses, coagulopatia conhecida, comorbilidades resultantes numa expectativa de vida < 1 ano, utilização de outros antiagregantes ou indicação formal para anticoagulação. Foram também excluídas mulheres em idade fértil.

Os doentes incluídos foram aleatorizados num rácio 1:1 para tratamento com clopidogrel 75 mg/dia (doentes previamente tratados com Ticagrelor foram medicados com dose de carga prévia de 600 mg de Clopidogrel, enquanto doentes sob Prasugrel transitavam para Clopidogrel sem dose de carga) ou AAS 100 mg/dia. Conforme referido, quer os investigadores quer os doentes incluídos conheciam a terapêutica para a qual tinham sido aleatorizados.

O follow-up previsto do estudo compreendia 24 meses, com visita e avaliação clínica obrigatórias aos 12 e 24 meses, sendo possível a realização de visitas clínicas adicionais, à descrição do investigador. Em cada visita, era obrigatória a vigilância ativa dos outcomes estudados e a verificação da compliance terapêutica do doente para o fármaco em estudo.

Endpoints estudados:

- O endpoint primário consistiu no endpoint composto de morte por qualquer causa, EAM não-fatal, AVC, reinternamento por síndrome coronário agudo ou evento hemorrágico definido pelos critérios BARC tipo 3 ou superior.
- Foram definidos como endpoints secundários, ad-hoc, cada um dos eventos singulares do endpoint primário combinado, o endpoint de revascularização aos 24 meses e o número total de complicações gastrointestinais menor.



- Procedeu-se também a uma análise secundária, post-hoc, do endpoint composto de eventos trombóticos (que incluía morte de causa cardíaca, EAM não fatal, AVC isquémico, reinternamento por síndrome coronário agudo e trombose provável ou definitiva de stent) e do número total de hemorragias BARC tipo ≥ 2 .

Análise estatística:

A amostra necessária foi calculada para uma taxa eventos do endpoint primário aos 24 meses estimada em 9.6% para o braço do Clopidogrel e de 12% para o braço de AAS, tendo sido calculado um N de 5530 necessário para obter um poder estatístico de pelo menos 80%, com um nível alfa de 5%, assumindo uma possível perda de 5% dos doentes durante o follow-up.

Foi realizada uma análise intention-to-treat (de acordo com o braço terapêutico para o qual tinham sido inicialmente aleatorizados) e também uma análise per-protocol (de acordo com o medicamento que os doentes estavam a fazer aos 24 meses de follow-up).

Foi pré-especificada a análise de subgrupos para o endpoint primário segundo a idade ($>$ ou $<$ 65 anos), género, apresentação clínica inicial, função renal, diabetes e ICP complexa. Em análise post-hoc, foi ainda realizada uma análise de subgrupos em função da presença de risco hemorrágico elevado; presença de doença multivaso, geração do DES (1^o vs 2^o), tempo decorrido entre ICP “index” e a aleatorização, utilização de inibidor P2Y12 “potente” antes da aleatorização e uso de inibidores da bomba de protões.

A análise dos endpoints em estudo foi realizada de acordo com modelos de Cox proportional hazard e curvas de sobrevivência de Kaplan Meier, com recurso ao software SPSS statistics. Os doentes perdidos para o follow-up foram censurados na análise estatística.

Um valor de p inferior a 5% foi considerado como estatisticamente significativo. Não foram realizados ajustes para testagem múltipla dos endpoints secundários, pelo que os resultados obtidos da análise destes deve ser considerada apenas como “geradora de hipótese”.

Resultados:

O estudo decorreu entre março de 2014 e maio de 2018, tendo sido incluídos 5530 doentes, dos quais 5438 (98.3%) completaram a fase de aleatorização para monoterapia com AAS (2728 - 50.2%) ou Clopidogrel (2710 - 49.8%). Durante o follow-up, 35 doentes utilizaram um antiagregante diferente do previsto na aleatorização (0.6%), 9 doentes cancelaram consentimento para o estudo (0.2%) e 91 doentes foram perdidos para o follow up (1.7%). Completaram o estudo com informação adequada para análise do endpoint primário 98.2% dos doentes inicialmente aleatorizados.



No que concerne às características da população, a idade média foi de 63.5 anos, 74.5% dos indivíduos eram do género masculino, 25.5% dos doentes eram portadores de síndrome coronário crónica na ICP “index”, 35.5% tinham angina instável, 19.4% NSTEMI e 17.2% foram revascularizados por STEMI. A prevalência de doença de 3 vasos foi de 18.3% e 5% dos doentes tinham doença do tronco comum. O número médio de stents utilizados por ICP foi de 1.5 ± 0.8 , o tempo médio decorrido entre a ICP “index” e a aleatorização foi de 382 (357–422) dias e o regime de DAPT prévio consistiu em AAS + Clopidogrel em 81.5% dos doentes. A taxa de descontinuação do fármaco em estudo foi de 5.1% para o AAS e 4.9% no braço do Clopidogrel.

Endpoint primário:

- Após um follow up de 24 meses, o endpoint primário ocorreu em 152 doentes (5.7%) no grupo do Clopidogrel e em 207 doentes no grupo do AAS (7.7%), correspondendo a uma redução do risco relativo deste endpoint combinado em 27% nos doentes tratados com Clopidogrel (HR: 0.73, IC 95%: 0.59-0.90, $p=0.0035$). Estes resultados traduzem-se numa redução do risco absoluto do endpoint primário estudado em 2.0% (IC 95%: 0.6–3.3) nos doentes tratados com Clopidogrel, com um number needed to treat (NNT) estimado em 51.

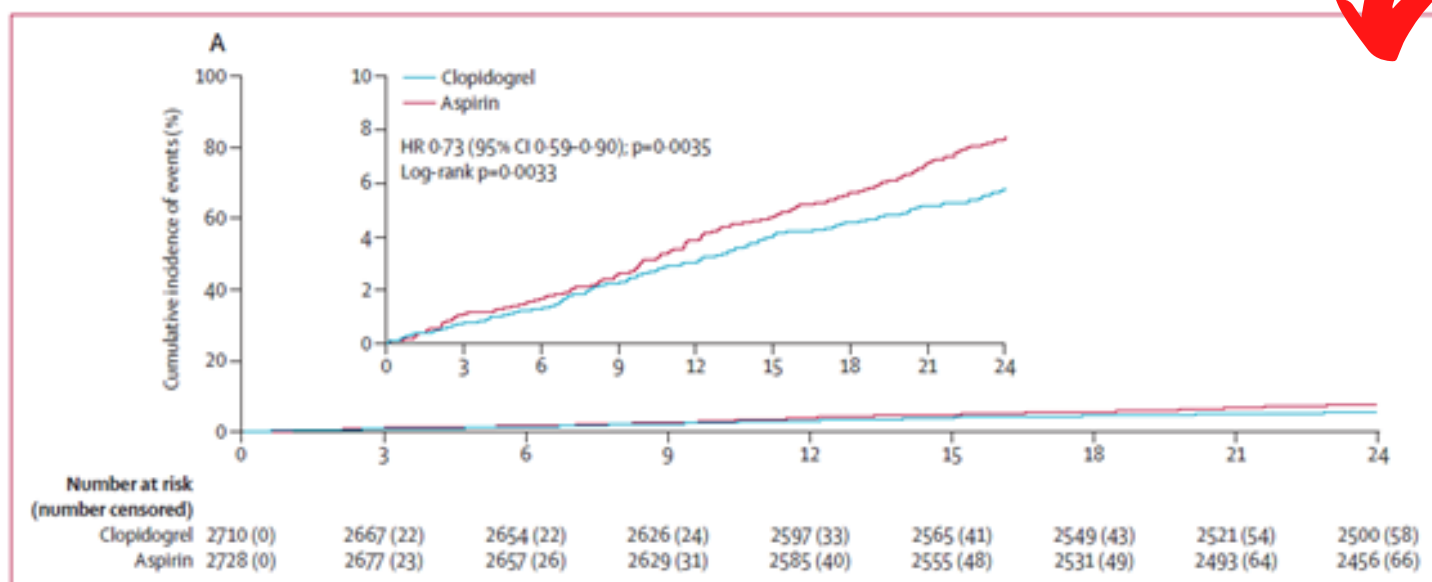


Fig 1. Incidência cumulativa a 24 meses do endpoint primário (adaptado de Koo, B. et al)



Endpoints secundários:

- A mortalidade por qualquer coisa foi sobreponível nos 2 grupos, tendo-se registado 51 mortes no grupo tratado com Clopidogrel e 36 mortes no grupo do AAS (1.9% vs 1.3%, respetivamente, $p>0.05$). Registaram-se 18 EAM não fatais nos doentes tratados com clopidogrel em comparação com 28 nos doentes tratados com AAS, sem diferença estatisticamente significativa entre grupos (0.7% vs 1.0%, respetivamente, $p>0.05$).
- O risco de AVC (18 vs 43 eventos, 0.7% vs 1.6%, HR:0.42, IC 95%: 0.24–0.73, $p=0.002$), reinternamento por síndrome coronário agudo (66 vs 109 eventos, 2.5% vs 4.1%, HR: 0.61, IC 95%: 0.45–0.82, $p=0.001$) e hemorragia BARC ≥ 3 (33 vs 53 eventos, 1.2% vs 2.0%, HR: 0.63, IC 95%: 0.41–0.97, $p=0.035$) foram inferiores no grupo de doentes medicados com Clopidogrel, em comparação com AAS.
- O endpoint trombótico composto (morte de causa cardíaca, EAM não fatal, AVC isquémico, reinternamento por síndrome coronário agudo e trombose provável ou definitiva de stent) ocorreu em 99 doentes (3.7%) no grupo do Clopidogrel e em 146 doentes (5.5%) no braço do AAS, resultando numa diminuição do risco relativo do endpoint composto em 32% nos doentes medicados com Clopidogrel (HR: 0.68, IC 95%: 0.52–0.87, $p=0.003$). Estes resultados traduzem-se numa diminuição do risco absoluto de um evento do endpoint trombótico combinado em 1.7% (IC 95%: 0.6–2.8) nos doentes medicados com Clopidogrel, com um NNT estimado em 59.
- O número total de hemorragias BARC ≥ 2 foi de 61 (2.3%) nos doentes aleatorizados para Clopidogrel em comparação com 87 (3.3%) no grupo de doentes tratados com AAS (HR: 0.70, 95% IC: 0.51–0.98), $p=0.036$), traduzindo-se numa diminuição do risco absoluto de 0.9% (0.0–1.8) nos doentes tratados com Clopidogrel, e um NNT estimado em 111.
- Registaram-se 272 (10.2%) complicações gastrointestinais minor no grupo do Clopidogrel em comparação com 320 (11.9%) no grupo do AAS (HR: 0.85, IC 95%: 0.72–1.00, $p=0.048$).
- O número de doentes com necessidade de revascularização e o número de eventos de trombose definitiva/provável de stent foi semelhante entre os dois grupos ($p>0.05$).
- Em análise “per-protocol”, os resultados obtidos para o endpoint primário foram sobreponíveis aos resultados previamente obtidos com a análise “intention-to-treat” (HR: 0.72, 95%IC: 0.58–0.89; $p=0.002$)
- A análise de subgrupos para o endpoint primário revelou resultados essencialmente homogéneos, sem interação significativa entre o efeito da terapêutica e os diferentes subgrupos estudados (quer dos subgrupos pré-especificados quer dos subgrupos estudados post-hoc). O mesmo efeito consistente foi observado também para o endpoint trombótico composto e para o endpoint de hemorragia BARC ≥ 3 .



Discussão:

No presente estudo, a monoterapia com Clopidogrel em doentes submetidos a ICP com DES, que completaram com sucesso um período de DAPT prévio de 6-18 meses, sem evidência de eventos isquémicos ou hemorrágicos, resultou numa redução de 27% do risco relativo do endpoint composto de morte, AVC, EAM não fatal, reinternamento por síndrome coronário agudo e hemorragia tipo BARC ≥ 3 aos 24 meses, em comparação com a monoterapia com AAS.

O benefício do Clopidogrel em comparação com o AAS pareceu resultar tanto da diminuição dos eventos trombóticos como da redução de hemorragia clinicamente significativa, neste tipo de doentes.

A análise das curvas do endpoint primário e dos endpoints secundários revela uma divergência progressiva e crescente entre os dois grupos terapêuticos, evidente a partir dos 9 meses de tratamento, sem evidente plateau, sugerindo um risco continuado de eventos trombóticos e isquémicos nesta população ao longo do tempo, e simultaneamente, um benefício continuado da terapêutica com Clopidogrel em comparação com AAS.

A evidência científica nesta temática proveniente de ensaios aleatorizados e prospetivos resume-se essencialmente do estudo CAPRIE (1996), que sugeriu um possível efeito benéfico do Clopidogrel em comparação com AAS na prevenção de MACE em doentes com evento cardiovascular prévio (redução do risco relativo em 8.7% com Clopidogrel, IC 95% :0.3–16.5, $p=0.043$). Neste estudo, o benefício do Clopidogrel resultou maioritariamente do benefício da terapêutica com inibidor P2Y12 no subgrupo de doentes com doença arterial periférica. Curiosamente, os resultados no subgrupo de doentes com EAM prévio incluídos foram sobreponíveis nos dois grupos (MACE a 3 anos com clopidogrel:5% vs 4.8% com AAS, p não significativo). O mesmo estudo sugeriu ainda um possível benefício do Clopidogrel na diminuição da HGI (1.99% com Clopidogrel vs 2.66% com AAS), embora dose de AAS utilizada fosse de 325 mg/dia, e os eventos hemorrágicos totais fossem estatisticamente sobreponíveis entre os dois grupos farmacológicos.

Em subanálises post-hoc do CAPRIE, foi constatado também um efeito positivo da terapêutica com Clopidogrel na redução do risco de MACE em subgrupos de doentes com revascularização miocárdica cirúrgica prévia e em doentes diabéticos.



As diferenças entre o CAPRIE e o presente estudo são inúmeras, começando desde logo pelas características da população estudada (doentes com doença cardiovascular estabelecida no CAPRIE, independentemente do território vascular, enquanto os doentes incluídos no HOST-EXAM consistem em indivíduos com doença coronária submetidos a ICP com DES e posterior DAPT), a dose de AAS utilizada, diferenças na terapêutica médica concomitante (estatinas alta potência, por exemplo, não disponíveis na era do CAPRIE), bem como disparidades nas estratégias de revascularização miocárdica utilizadas. Estas diferenças tornam impossível uma comparação direta dos resultados entre os dois estudos.

Após o CAPRIE, foram ainda publicados alguns estudos retrospectivos com um número reduzido de doentes e uma metanálise com cerca de 42.000 doentes. Nesta metanálise, foi possível concluir que a monoterapia com inibidor P2Y12 em doentes com doença cardiovascular estabelecida, em comparação com AAS, permitia uma redução borderline do risco de EAM (OR: 0.81, IC 95%: 0.66-0.99; I²=10.9%, com um NNT estimado em 244), sem redução significativa do risco de AVC, morte vascular ou morte por qualquer causa. Nesta metanálise, o risco de hemorragia major com Clopidogrel foi semelhante ao risco de hemorragia com AAS.

O presente estudo apresenta inúmeras limitações, contudo, que colocam reservas sobre as suas conclusões.

Destaca-se em primeiro o seu design “open-label”, criando à partida a possibilidade de viés de seleção e de comunicação de eventos e resultados por parte dos investigadores. As limitações impostas por este design foram parcialmente colmatadas pela análise integrada da informação clínica e pela adjudicação dos eventos por um comité independente, que não tinha conhecimento do braço terapêutico para os quais os doentes haviam sido aleatorizados.

Notavelmente, a taxa de eventos do endpoint primário ao longo do follow-up de 24 meses ficou significativamente abaixo do previsto inicialmente, quando o estudo foi projetado. A baixa taxa de eventos levanta dúvida sobre um possível viés de seleção, possível não comunicação de eventos pelos investigadores e de um resultado falso-negativo (erro tipo II). Novamente, os autores tentaram colmatar esta limitação através de uma monitorização apertada dos centros participantes, sendo que em >80% dos doentes houve um “cross-check” entre a informação reportada e os source documents, bem como uma dupla confirmação do status vital dos doentes no fim do estudo, através da utilização de bases de dados nacionais.



Provavelmente a maior limitação para a generalização dos resultados resulta do estudo exclusivo de doentes asiáticos, que apresentam características particulares em múltiplos contextos, destacando-se o menor risco de eventos trombóticos reconhecido em comparação com populações caucasianas, os padrões de atividade da CYP2C19 (50-60% dos asiáticos têm mutações que resultam em perda de atividade do CYP2C19) e resistência ao Clopidogrel. Neste ensaio, não foi realizado qualquer tipo de estudo genético ou fenotípico de atividade do Clopidogrel. Apesar destas circunstâncias, os autores defendem, contudo, que o papel do estudo genético ou fenotípico da atividade plaquetar do Clopidogrel por rotina não está bem estabelecido, como fica, aliás, bem patente nas orientações da maioria das sociedades internacionais, que não recomendam a sua análise por rotina.

Outra das limitações identificadas diz respeito à aparente redução quer de eventos trombóticos quer de eventos hemorrágicos nos doentes tratados com Clopidogrel, sem que tenha existido benefício na mortalidade total. Curiosamente, em termos numéricos, a mortalidade total, cardíaca e associada a neoplasias foi até superior no grupo de doentes tratados com Clopidogrel, embora nenhum tenha atingido significância estatística. Os resultados do estudo ASPREE também não evidenciaram um benefício protetor do AAS na prevenção do surgimento de neoplasias em doentes idosos. Estes resultados requerem mais estudos, e HOST-EXAM extended-study, que irá seguir estes doentes até um follow-up de 10 anos, poderá vir a revelar novas respostas para esclarecer estas questões.

O follow-up relativamente curto deste ensaio (24 meses) é também uma das limitações identificadas, na medida em que não traduz o verdadeiro efeito a longo prazo da monoterapia com P2Y12 em comparação com AAS (dado que a monoterapia com antiagregante é administrada indefinidamente em doentes com estas características). Nestas circunstâncias, os resultados do HOST-EXAM extended study poderão também ser elucidativos do efeito prolongado da monoterapia com Clopidogrel.

Atendendo à tendência crescente da limitação da duração da DAPT por períodos cada vez mais curtos (1-3 meses, seguidos de monoterapia com inibidores P2Y12), com uma pleora de ensaios recentemente publicados sobre esta temática, existe também uma limitação significativa da generalização destes resultados em doentes submetidos a períodos de DAPT mais curtos que os estudados no HOST-EXAM (mínimo de 6 meses).

Outra das limitações potenciais da aplicabilidade dos resultados deste estudo prende-se também com a gestão da suspensão da monoterapia com Clopidogrel, em doentes que necessitam de procedimentos invasivos ou cirurgias.



A maioria dos médicos está atualmente confortável para realizar praticamente todo o tipo de procedimentos em doentes antiagregados com AAS, mas o mesmo não se pode dizer acerca das intervenções em doentes antiagregados com Clopidogrel.

Conclusões:

O estudo HOST-EXAM demonstrou que em doentes submetidos a ICP com DES, tratados com um período de 6-18 meses de DAPT, sem eventos trombóticos ou hemorrágicos, a monoterapia com Clopidogrel reduz o risco relativo do endpoint combinado de morte por qualquer causa, EAM não fatal, AVC, reinternamento por síndrome coronário agudo e hemorragia BARC tipo ≥ 3 , em comparação com a monoterapia com AAS.

As conclusões deste estudo são pelo menos parcialmente concordantes com estudos prévios e metanálises em populações semelhantes, com doença cardiovascular.

Atendendo às limitações do estudo, a replicação destes resultados em novos ensaios com um follow-up mais prolongado é fulcral para que se possam confirmar e generalizar os resultados obtidos no HOST-EXAM.

Bibliografia:

Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, Rha SW, Bae JW, Lee NH, Hur SH, Yoon J, Park TH, Kim BS, Lim SW, Cho YH, Jeon DW, Kim SH, Han JK, Shin ES, Kim HS; HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2487-2496

Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC Jr. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 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 Sep 6;134(10):e123-55.



Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; 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.

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39

Sim DS, Jeong MH, Kim HS, Gwon HC, Seung KB, Rha SW, Chae SC, Kim CJ, Cha KS, Park JS, Yoon JH, Chae JK, Joo SJ, Choi DJ, Hur SH, Seong IW, Cho MC, Kim DI, Oh SK, Ahn TH, Hwang JY; KAMIR-NIH registry investigators. Clopidogrel versus Aspirin after Dual Antiplatelet Therapy in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Drug-Eluting Stenting. *Korean Circ J*. 2020 Feb;50(2):120-129

Lemesle G, Schurtz G, Meurice T, Tricot O, Lemaire N, Caudmont S, Philiat A, Ketelers R, Lamblin N, Bauters C. Clopidogrel Use as Single Antiplatelet Therapy in Outpatients with Stable Coronary Artery Disease: Prevalence, Correlates and Association with Prognosis (from the CORONOR Study). *Cardiology*. 2016;134(1):11-8.



Lee H, Koo BK, Park KW, Shin ES, Lim SW, Rha SW, Bae JW, Jeon DW, Oh SK, Hur SH, Kim BS, Lee JH, Park TH, Lee NH, Kim HS; HOST-EXAM investigators. A randomized clinical trial comparing long-term clopidogrel vs aspirin monotherapy beyond dual antiplatelet therapy after drug-eluting coronary stent implantation: Design and rationale of the Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of coronary artery stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy (HOST-EXAM) trial. *Am Heart J.* 2017 Mar;185:17-25.

Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation.* 2001 Jan 23;103(3):363-8

Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 15;90(6):625-8

Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1487-1495

McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, Kirpach B, Shah RC, Ives DG, Storey E, Ryan J, Tonkin AM, Newman AB, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Radziszewska B, Grimm R, Murray AM; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1519-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1803955. Epub 2018 Sep 16