

Kardiológia v roku 2017

Koronárne intervencie

Steen Dalby Kristensen^{1*}, Michael Maeng¹, Davide Capodanno^{2,3} a William Wijns⁴

¹Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus, Denmark; ²Division of Cardiology, Cardio-Thoracic-Vascular Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Policlinico-Vittorio Emanuele”, University of Catania, Catania, Italy; ³Department of General Surgery and Medical-Surgical Specialties, University of Catania, Catania, Italy; and ⁴The Lambe Institute for Translational Medicine and Curam, National University of Ireland, Galway and Saolta University Healthcare Group, Galway, Ireland

Úvod

Prvú koronárnu intervenciu s použitím balónika realizoval Andreas Grüntzig v Zürichu v roku 1977. 38-ročný pacient so závažnou angínou pectoris a s kritickou stenózou na ramus interventricularis anterior, ktorý stále žije a má sa dobre, v roku 2017 oslavoval 40. „narodeniny“ perkutánnych koronárnych intervencií (PCI) (**obrázok 1**). V priebehu posledných desaťročí prešli technológie PCI výrazným vývojom, pričom výrazná zmena v pravidlách hry nastala po zavedení kovových stentov, čím sa PCI stali bezpečnejšie a zlepšili sa dlhodobé výsledky. Neskôr prišli na trh liekové stenty (DES), čo malo za následok zníženie restenóz a s príchodom novších generácií liekových stentov tiež zníženie počtu in-stent trombóz. Hodnotenie lézií a procedúry boli spresnené nasledujúcimi metódami: meranie intrakoronárneho tlaku na stanovenie závažnosti koronárnych stenóz (FFR a iFR) a intrakoronárne zobrazovanie [intravaskulárny ultrazvuk (IVUS), optická koherentná tomografia (OCT)]. Veľký význam v zlepšovaní klinických výsledkov mal vývoj lepších a bezpečnejších antitrombotických liekov a tiež sekundárna prevencia. Napriek tomu výskum v oblasti koronárnych intervencií je veľmi intenzívny a naším cieľom je zhrnúť hlavný vývoj PCI publikovaný v roku 2017.

Revaskularizácia myokardu

Technika perkutánnej koronárnej intervencie

Štúdia SYNTAX II (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) skúmala vplyv súčasnej koronárnej intervencie a kardiochirurgie u 454 pacientov s trojcievnym koronárnym postihnutím (1). Charakteristiky stratégie SYNTAX II, ktoré zachytávajú všetky komponenty 'najlepšej PCI praxe' sú zosumarizované v **obrázku 2**. Autori po systematickom zhodnotení preukázali signifikantne nižší výskyt nežiaducich kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod počas ročného sledovania v porovnaní s historickou kohortou zo štúdie SYNTAX I (10,6 % vs. 17,4 %; $P=0,006$). Súčasná stratégia PCI priniesla v porovnaní so stratégiou v čase štúdie SYNTAX I nižší výskyt infarktu myokardu, revaskularizácie a tiež redukcii in-stent trombózy. Štúdia SYNTAX II celkovo poukazuje na to, že kombinácia najlepších komponentov a techniky PCI zlepšuje výsledky u pacientov nad rámec toho, čo možno dosiahnuť zavedením jedného nového prvku. Tieto výsledky prekonali výsledky štúdie SYNTAX I, preto vznikla hypotéza, že nová randomizovaná štúdia moderných PCI praktík u pacientov s trojcievnym postihnutím by mohla preukázať non-inferioritu v porovnaní s aortokoronárnym by-passom (CABG) (1).

Pohľad do budúcnosti a technický úspech priniesla štúdia CORA-PCI (Complex Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention), kde bolo realizovaných 334

Manuscript odoslaný 8. novembra 2017; revízia 3. decembra 2017, rozhodnutie editora 20. decembra 2017; prijatý 20. decembra 2017

* Korešpondujúci autor: Tel: +45 30922336, e-mail: steendk@dadlnet.dk
Publikované so súhlasom Európskej kardiologickej spoločnosti. Všetky práva vyhradené. © Autor(i) 2018. Pre povolenia pošlite, prosím, e-mail: journals.permissions@oup.com

Originál článku: Steen Dalby Kristensen, Michael Maeng, Davide Capodanno, William Wijns. The year 2017 in cardiology: coronary interventions. European Heart Journal 2017;0:1–11 doi:10.1093/eurheartj/ehx798. With permission for published figures in article.

Za správnosť prekladu zodpovedá Tomáš Bolek.



Obrázok 1 Prvý pacient, ktorý podstúpil balónikovú angioplastiku (vľavo) realizovanú Andreasom Grüntzigom v roku 1977, ktorý stojí vedľa prezidenta EAPCI, profesora Michaela Haudeho (v strede) a profesora Bernharda Metera (vpravo)

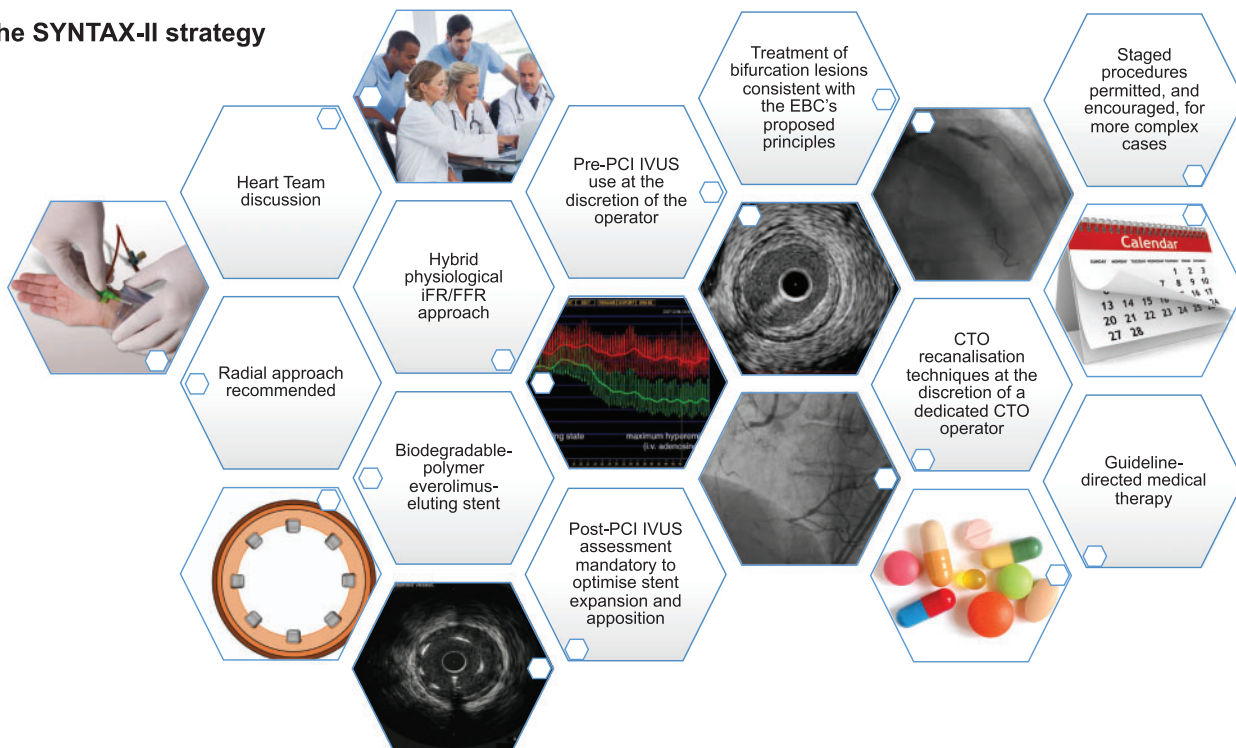
komplexných roboticky asistovaných PCI u 315 pacientov (2). V 108 roboticky asistovaných PCI bol technický úspech 91,7 % a klinický úspech 99,1 %. Roboticky asistovaná PCI pri porovnaní 82 pacientov trvala dlhšie ako štandardná PCI, ale klinická úspešnosť bola podobná (2). Roboticky asistovaná PCI by mohla nájsť svoje miesto v klinickej praxi skôr ako sa očakávalo, pretože je to príležitosť na zníženie radiačnej záťaže pre operátora a tím.

Kontrastom indukovaná nefropatia

O vplyve rôznych stratégií na prevenciu postkontrastnej nefropatie sa stále diskutuje. Účinok intravenózne podávaného fyziologického roztoku u pacientov podstupujúcich elektívne PCI s použitím jódu kontrastnej látky bol testovaný v unicentrickej, otvorenej štúdii AMACING (A Maastricht Contrast-Induced Nephropathy Guideline), kde bolo randomizovaných 660 subjektov so stanovenou glomerulárnou filtráciou ($30 - 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) na rameno bez profylaxie a s profylaktickým podaním fyziologického roztoku (3). Kontrastom indukovaná nefropatia sa vyskytovala u 2,6 % bez predchádzajúcej hydratačnej liečby a u 2,7 % pacientov, ktorí pred PCI dostávali hydratačnú liečbu. Intravenózna hydratacia sa spájala s vyšším rizikom a výskytom klinických komplikácií vrátane symptomatického srdcového zlyhávania a arytmií.

Metaanalýza 28 240 pacientov zo 124 randomizovaných štúdií podstupujúcich PCI porovnávala 10 rôznych stratégií na prevenciu kontrastom indukovanej nefropatie (4). Podávanie statínov sa spájalo s konzistentným znížením rizika kontrastom indukovanej nefropatie v porovnaní s fyziologickým roztokom, kým dôkaz výhodnosti iných liečebných stratégií (napríklad xantín, N-acetylcysteín, bikarbonát sodný, ischemický predpoklad a natriuretický peptid) nebol konzistentný.

The SYNTAX-II strategy



Obrázok 2 Pokroky v perkutánnej koronárnej intervencii

Pokroky v PCI definované 'najlepšou PCI praxou', aplikované v štúdii SYNTAX II, opísané Escandom et al. (1), reprodukované s povolením European Heart Journal

Perkutánná koronárna intervencia vs. aortokoronárny by-pass u pacientov so stenózou kmeňa ľavej koronárnej artérie

Po odpublikovaní štúdie EXCEL (the Evaluation of XIENCE vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) a štúdie NOBLE (Nordic-Baltic-British left main revascularisation study) v roku 2016 sa objavilo v tomto roku množstvo metaanalýz porovnávajúcich PCI vs. CABG u pacientov so stenózou kmeňa ľavej koronárnej artérie. Napriek relatívne krátkodobému sledovaniu sa zdá, že pacienti po CABG sú dlhodobejšie chránení pred ďalšou revaskularizáciou, avšak nebol zistený významný rozdiel v celkovej mortalite. Ako cesta dopredu, založená na dostupných dôkazoch, sa javí stratégia zameraná na pacienta, pozostávajúca z rozhodnutia kardio-tímu, zohľadňujúca preferencie pacienta a relevantné zhodnotenie komorbidít u pacienta.

Liečba chronických totálnych uzáverov

Doposiaľ boli prezentované tri štúdie u pacientov s totálnymi chronickými uzávermi (CTO), ktoré porovnávali PCI s optimálnou medikamentóznou liečbou (DECISION-CTO, EuroCTO, REVASC), avšak ich výsledky neboli ešte publikované. Malý počet pacientov a tiež predčasné ukončenie štúdií nepriniesli jednoznačný záver vzhľadom na benefit revaskularizácie CTO pomocou PCI. V týchto štúdiách nebol rozdiel v úmrtnosti a výskyte infarktu myokardu, čo môže byť aj z dôvodu konkomitantnej terapie ostatných neokluzívnych lézií. EuroCTO bola jedinou štúdiou, ktorá hodnotila kvalitu života u pacientov s CTO a preukázala rozdiel v kvalite života v prospech PCI v krátkodobom sledovaní u pacientov so stabilnou angínou pectoris a bez postihnutia proximálnej ľavej koronárnej artérie.

Perkutánná koronárna intervencia pri bifurkačných léziách

Dvojstentové techniky nie sú vo všeobecnosti nevyhnutné u väčšiny bifurkačných lézií. Avšak bifurkácie s veľkými bočnými vetvami a so závažným postihnutím ústia sa väčšinou liečia dvoj-stentovou technikou. Validita tohto konceptu bola spochybnená v štúdií EBC (European Bifurcation Club), ktorá randomizovala 200 pacientov s bifurkačnými léziami ciev veľkého kalibru s ostiálnym postihnutím (> 5 mm) na stratégiu s „Provisional T-stentingom“ (následne u 16 % prípadov bola realizovaná dvojstentová plastika) alebo na dvojstentovú stratégiu „Culotte“ technikou (5). Kombinovaný end-point (smrť, infarkt myokardu a opakovaná revaskularizácia) počas jedno-ročného sledovania nepreukázal signifikantný rozdiel medzi skupinami, avšak vzhľadom na čas procedúry, radiačnú záťaž a náklady na liečbu sa ukazuje ako výhodnejšia jednoduchšia technika (5). Naopak, v štúdií DK-CRUSH (Double Kissing and Double Crush vs. Provisional T Stenting Technique for the Treatment of Unprotected Distal Left Main True Bifurcation Lesions), kde double kissing crush technika v porovnaní

s provisional stentingom bifurkačnej lézie kmeňa (N = 482) preukázala významnú redukciu zlyhania predchádzajúcej intervencie, restenózy, infarktov myokardu v dôsledku restenózy a redukciu in stent trombózy počas 12 mesiacov sledovania (6). Technika double kissing crush tiež preukázala priaznivé dlhodobé výsledky v porovnaní s culotte technikou (7).

Publikované boli aj výsledky päťročného sledovania štúdie DKCRUSH-II (8). V tejto štúdii bolo randomizovaných 370 pacientov s bifurkačnými léziami na double kissing crush alebo provisional stenting stratégiu (v 28,6 % prípadov s dvojstentovou plastikou). Päťročný MACE bol prítomný u 23,8 % pacientov v skupine s provisional technikou a u 15,7 % pacientov v skupine s double kissing technikou (P = 0,051).

Napriek uvedeným údajom stále prebiehajú diskusie o tom, ako najlepšie pristupovať k bifurkačným léziám. Na podklade DKCRUSH štúdie je na zváženie ako prvá voľba dvojstentová technika. Naopak, veľa operatérov preferuje pri väčšine prípadov jednostentovú stratégiu, s použitím „Provisional culotte“ alebo „T-stenting“ stratégie.

In-stent restenózy

Zlepšovanie PCI stratégií za účelom znižovania výskytu in-stent restenózy sú naďalej predmetom ďalšieho výskumu. Štúdia ISAR-DESIRE 4 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis) preukázala významne nižší výskyt in-stentrestenózy pri šesť- až osem mesačnom sledovaní u pacientov s predilatáciou lézie „scoring“ balónom a následnou implantáciou liekom potiahnutého stentu v porovnaní so skupinou bez predilatacie lézie (9).

Perkutánne koronárne intervencie a akútne koronárne syndrómy

Trombextrakcia u pacientov s infarktom myokardu s eleváciami ST segmentu

Súhrnná analýza jednotlivých údajov pacientov z troch veľkých randomizovaných štúdií TAPAS (Thrombus Aspiration During Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction), TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia), TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy With PCI vs. PCI Alone in Patients With STEMI) poskytla nové poznatky o aspirácii trombov u pacientov s akútnym STEMI (10). Analýza 18 306 pacientov nepreukázala významnú redukciu smrti z kardiovaskulárnych príčin v skupine s rutinnou aspiráciou trombu v porovnaní so skupinou bez rutínnej trombextrakcie. Rovnako nebol signifikantný rozdiel v porovnávaných skupinách ani v ďalších klinických ukazovateľoch (rekurentný infarkt myokardu, stent trombózy, srdcové zlyhávajúce, cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemických atak alebo cieľná cievna revaskularizácia) (10). Hoci rutinná mechanická aspirácia

cia trombu sa už neodporúča, predchádzajúce obavy týkajúce sa vyššieho rizika cievnej mozgovej príhody sa nepotvrdili. Subanalýza pacientov s veľkými trombami preukázala trend k redukcii smrti z kardiovaskulárnych príčin, ale vyšší výskyt cievnej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku. Z tohto dôvodu bude nevyhnutné v budúcnosti uskutočniť ďalšie štúdie v tejto vysoko rizikovej podskupine.

Liečba non-culprit lézií u pacientov s IM s eleváciami ST segmentu

Manažment non-culprit lézií koronárnych artérií po primárnej PCI pre akútnej STEMI je stále kontroverzný. V štúdií Compare-Acute, bolo v pomere 1 : 2 randomizovaných 885 pacientov so STEMI a viaccievny postihnutím, ktorí podstúpili primárnu PCI, na rameno s kompletnou revaskularizáciou neinfarktových lézií vedenou pomocou FFR a na rameno bez revaskularizácie neinfarktových lézií (11). Pri porovnaní sledovaných skupín sa zistila významná redukcia MACE počas jednoročného sledovania v ramene s kompletnou revaskularizáciou (8 % vs. 21%; $P < 0,001$). Benefit bol spôsobený najmä zníženým rizikom revaskularizácie. Skutočnosť, že kontrolná skupina v tejto štúdii v rozpore s platnými Odporúčaniami ESC (12) nemala vykonanú „ischemia guided“ kompletnú revaskularizáciu, sa považuje za problematickú. Doposiaľ publikované metaanalýzy v tejto problematike výsledky uvedenej štúdie neinkorporovali.

Jedna z metaanalýz vyhodnotila celkovo 10 štúdií s 2 285 pacientmi a venovala sa otázke načasovania revaskularizácie neinfarktových lézií. Zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod nastalo bez zreteľa na čas realizácie PCI non-culprit lézií (13).

Štúdia iSTEMI (the iFR in ST-segment Elevation Myocardial Infarction) preukázala, že fyziologické funkčné zmeny ovplyvnili spoľahlivé zhodnotenie non-culprit lézií počas akútnej fázy STEMI (posledných päť dní), kým opakované zhodnotenie po viac ako dvoch týždňoch tieto fyziologické zmeny nedetegovalo a hodnotenie bolo porovnateľné so stabilnými podmienkami (Thimet al., 14). V budúcnosti bude nevyhnutná realizácia ďalších štúdií, ktoré posúdia, či je najlepšou stratégiou okamžitá úplná revaskularizácia, alebo úplná revaskularizácia s odstupom času.

Pri kardiogénnom šoku bola účinnosť a bezpečnosť PCI non-culprit lézií v kontexte primárnej PCI predmetom diskusie. V štúdii CULPRIT-SHOCK (the Culprit Lesion Only PCI vs. Multivessel PCI in Cardiogenic Shock), 30-dňové riziko kombinovaného endpointu smrť alebo závažné renálne poškodenie vedúce k dialýze bolo nižšie u pacientov, ktorí na začiatku podstúpili iba PCI culprit lézie v porovnaní s pacientmi, ktorí podstúpili okamžitú viaccievnu PCI (15).

Nové odporúčania pre infarkt myokardu s eleváciami ST segmentu

Európska kardiologická spoločnosť v roku 2017 vydala nové odporúčania pre manažment pacientov so STEMI (12).

Tieto odporúčania obsahujú viaceré zmeny v porovnaní s odporúčaniami publikovanými pred piatimi rokmi. Čo sa týka techniky PCI, odporúčanie na transradiálny prístup a použitie liekového stentu v primárnej PCI sa zmenilo z triedy IIa na I a odporúčanie na rutinnú aspiráciu trombu pokleslo z triedy IIa na III.

Odporúčanie na úplnú revaskularizáciu u pacientov so STEMI a viaccievny postihnutím stúplo z triedy III na IIa a rutinné odložené stentovanie culprit lézie sa neodporúča (trieda III). Odporúčanie na optimálne načasovanie kompletnej revaskularizácie (počas procedúry, počas hospitalizácie, odkladne) doposiaľ nebolo stanovené. U pacientov s akútnym STEMI s viaccievny postihnutím, ktorí sú v kardiogénnom šoku, sa odporúča v triede IIa kompletná revaskularizácia počas prvého výkonu. Na podklade výsledkov štúdie CULPRIT-SHOCK, ktorá preukázala presvedčivé dôkazy proti okamžitej viaccievnej PCI, tieto odporúčania však nemožno ďalej podporovať.

Čo sa týka adjuvantnej farmakoterapie, odporúčanie na bivalirudín pokleslo z triedy I do triedy IIa a na enoxaparín stúplo z triedy IIb na triedu IIa. Kangrelor bol pridaný do odporúčaní v triede IIb u pacientov s nedostatočnou inhibíciou P2Y₁₂ receptora a tikagrelor je na zváženie na viac ako 36 mesiacov u pacientov s vysokým ischemickým rizikom (IIb).

Materiál

Liekové stenty

Za minulé roky bolo publikovaných viacero randomizovaných, kontrolovaných štúdií, ktoré porovnávali jednotlivé liekové stenty. Tieto štúdie sú zosumarizované v **tabuľke 1** (16 – 20). Tieto porovnávaná celkovo preukázali, počas jednoročného aj dlhodobého sledovania, že novo-generačné liekové stenty sú veľmi dobrou voľbou a nie sú medzi jednotlivými značkami významné rozdiely.

Štúdia BIOFLOW V ($N = 1\,334$) porovnávala počas jednoročného sledovania stent s biodegradovateľným polymérom Orsiro s „durable-polymer“ stentom Xience. Primárny endpoint bol pozorovaný v skupine s Orsiro stentom v 6 % a v skupine so Xience stentom v 10 % ($p = 0,0399$) (21). Nevyhnutné je poznamenať, že stent Xience v štúdii BIOFLOW V mal vyšší počet zlyhaní predchádzajúcej revaskularizácie (target lesion failure = TLF) u vybraných nízko rizikových pacientov počas 12-mesačného sledovania ako u všetkých pacientov počas dvojročného sledovania v štúdii SORT OUT IV (5 %) (22). Rozdiely v TLF boli primárne v cull pri léziách (4,7 % vs. 8,3 %), toto zlyhanie však nebolo spôsobené rozdielom vo výskyte in-stent trombózy (0,5 % vs. 0,7 %) (21).

V štúdii SENIOR boli randomizovaní starší pacienti na PCI s použitím liekového verzus kovového stentu s krátkym

Tabuľka 1 Dlhodobé sledovania (≥ 2 roky) randomizovaných porovnaní liekových stentov, publikované v roku 2017

Štúdia acronym	Štúdia DES	Comparator DES	Počet pacientov	Randomizácia	Dĺžka sledovania (roky)	Endpoint	Events	P-value
SORT OUT V (18)	Nobori	Cypher	2 468	1 : 1	5	MACE	14,8 % vs. 15,8 %	0,53
COMPARE 2 (16)	Nobori	Xience	2 707	2 : 1	5	MACE	17,3 % vs. 15,6 %	0,26
SORT OUT VI (20)	Resolute	Biomatrix	2 999	1 : 1	3	MACE	8,6 % vs. 9,6 %	0,36
DUTCH PEERS (17)	Resolute	Promus Element	1 811	1 : 1	3	MACE	11,7 % vs. 11,4 %	0,77
SORT OUT VII (19)	Orsiro	Nobori	2 225	1 : 1	2	TLF ^a	6,7 % vs. 7,0 %	0,71

SORT OUT – Scandinavian Organization for Randomized Trials with clinical OUTcome; DES – drug-eluting stent; MACE – major adverse cardiac events; COMPARE – abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent; DUTCH PEERS – DUrable Polymer-Based S'Tent CHallenge of Promus Element vs. ReSolute Integrity; TLF – target lesion failure

^aMACE not reported

trvaním duálnej antiagregačnej liečby (na jeden mesiac pri elektívnych výkonoch, a na šesť mesiacov u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom). Štúdia preukázala významne nižší výskyt primárneho kombinovaného endpointu (smrť, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) v skupine pacientov liečenej liekovým stentom (23). Incidencia krvávacích komplikácií bola podobná v oboch skupinách pacientov (5 %). Na záver možno konštatovať, že kovové stenty by už nemali byť preferované pred novo-generačnými liekovými stentmi; ak je vyššie riziko krvávacích komplikácií, je vhodné skrátiť dĺžku duálnej antiagregačnej liečby.

Liekové bezpolymérové stenty

Štúdia LEADERS-FREE (The Prospective Randomized Comparison of the Bio Freedom Biolimus A9 Drug-Coated Stent vs. The Gazelle Bare-Metal Stent in Patients at High Bleeding Risk), porovnávala bezpolymérový stent biolimus – liekový Biofreedom stent s kovovým stentom (N = 2 466) u pacientov s vysokým rizikom krvácania. V podskupine 659 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bola liečba Bio Freedom stentom efektívnejšia v redukcii TLF (3,9 verus 9,0 %, $p = 0,009$), bezpečnejšia (infarkt myokardu, srdcová smrť, trombóza stentu 9,3 verus 18,5 %, $p = 0,001$), v skupine pacientov s Bio Freedom stentom bola tiež pozorovaná signifikantne nižšia kardiálna mortalita (3,4 verus 6,9 %, $p = 0,049$) a nižší výskyt infarktu myokardu (6,9 verus 13,8 %, $p = 0,005$) (24). V štúdiu SENIOR nebol pozorovaný žiaden rozdiel v krvávacích komplikáciách v skupine liečenej kovovým a liekovým stentom.

Tieto výsledky potvrdzujú klinickú výhodu bezpolymérového stentu pre pacientov s vysokým rizikom krvávacích komplikácií, priame porovnanie s novogeneračným liekovým stentom bude predmetom veľkého záujmu.

Bioabsorbovateľné stenty (bioresorbable vascular scaffolds = BVS)

ABSORB

Do veľkej pozornosti sa dostali BVS, najmä prvý BVS zavedený do klinickej praxe ABSORB, ako nový hlavný krok

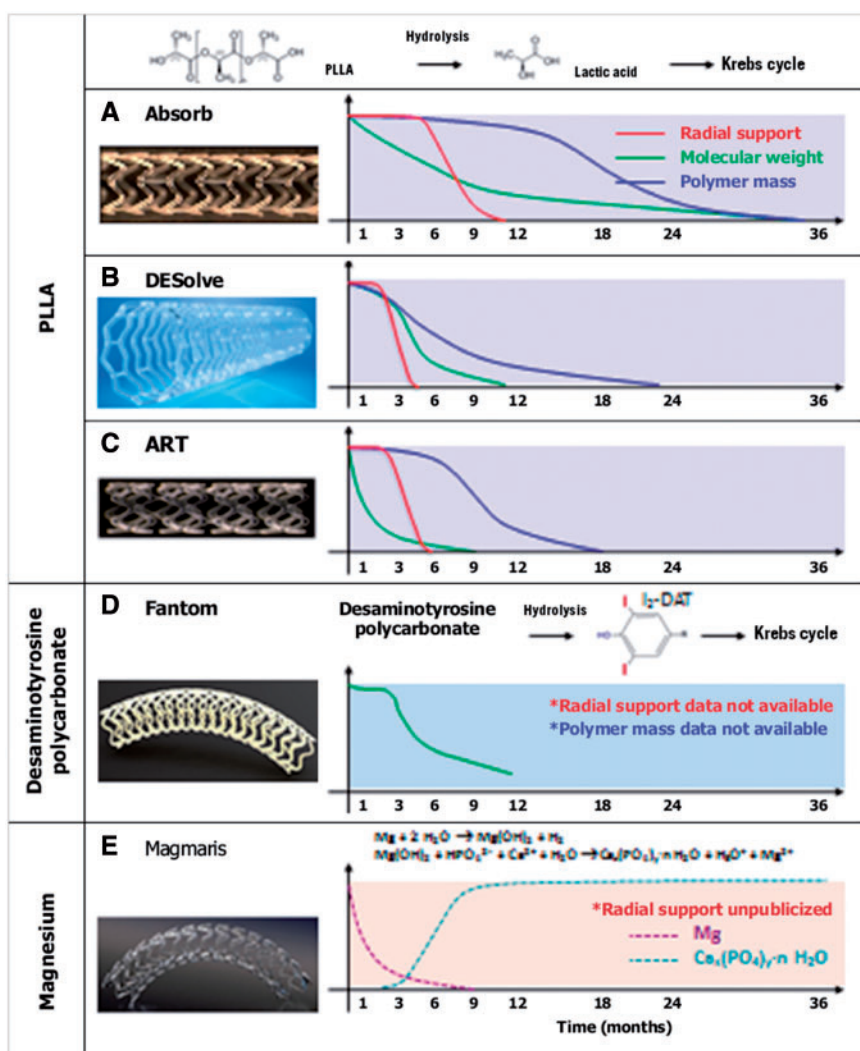
v koronárnych intervenciách, nasledujúci balónovú angioplastiku, implantáciu kovového a liekového stentu. Prvá generácia ABSORB scaffold sa ale spájala s vyšším rizikom stentom indukovaných nežiaducich príhod.

AIDA bola doposiaľ najväčšia štúdia porovnávajúca stenty ABSORB vs. Xience (25). AIDA randomizovala 1 845 pacientov v pomere 1 : 1 v kontexte rutinnej praxe. Primárnym endpointom bola „Target-vessel failure“ – TLF (srdcová smrť, IM v oblasti predchádzajúcej revaskularizácie alebo nevyhnutnosť opakovanej revaskularizácie). Štúdia bola predčasne ukončená po 707 dňoch sledovaniach kvôli bezpečnosti. TLF bola počas dvojročného sledovania preukázaná v 11,7 % v skupine ABSORB a u 10,7 % v skupine Xience, [hazard ratio (HR) 1,12; 95 % confidence interval (CI) 0,85 – 1,48; $p = 0,43$]. Trombóza stentu definitívna alebo pravdepodobná bola prítomná u 3,5 % pacientov v skupine s ABSORB-om a u 0,9 % v skupine so XIENCE stentom (HR 3,87; 95 % CI 1,78 – 8,42; $P < 0,001$) (25).

V roku 2017 boli dostupné výsledky štúdií ABSORB JAPAN, ABSORP CHINA, ABSORB III a štvorročné sledovanie štúdie ABSORB II.

Metaanalýza štyroch štúdií ABSORB (N = 3 389) porovnávajúca klinické výsledky u pacientov liečených ABSORB-om a stentom Xience, počas 36-mesačného sledovania preukázala vyšší trojročný výskyt TLF (11,7 % vs. 8,1%, $p = 0,006$), tiež vyšší výskyt infarktu myokardu a tiež trombózu stentu/BVS v skupine pacientov liečenej BVS ABSORB. Tento rozdiel bol čiastočne vysvetlený vyššou mierou veľmi neskorých trombóz (26).

Od 14. septembra 2017 výrobca zastavil celosvetový predaj ABSORB. Pracovná skupina Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej asociácie perkutánných kardiovaskulárnych intervencií poskytli správu o odporúčaní na neklínické a klinického hodnotenie BVS a uviedla, že by v súčasnej klinickej praxi tieto nemali byť uprednostňované pred konvenčným liekovým stentom (27). Pracovná skupina odporúča, aby sa nové BVS podrobili systematickému neklínickému testovaniu podľa štandardizovaných kritérií predtým ako budú hodnotené v klinických štúdiách.



Obrázok 3 Hlavné charakteristiky BVS. Údaje ukazujú pre každý materiál, či je možný radiálny prístup, ich molekulovú hmotnosť a množstvo polyméru. Pre magnéziové BVS, množstvo magnézia a kalcium fosfátu. PLLA – poly-L-lactic kyselina. Reprodukované podľa Byrne et. al. (27) s povolením European Heart Journal

MAGMARIS

Ako je znázornené na **obrázku 3**, existuje niekoľko alternatív k BVS ABSORB. Jednou z nich je druhogeneračný BVS Magmaris, ktorého základným kameňom je magnéziový BVS pokrytý sirolimus vylučujúcim bioresorbovateľným polymérom kyseliny mliečnej. V štúdiu BIOSOLVE II bolo zaradených 123 pacientov s maximálne dvoma de novo léziami. Koronarografický nález hodnotený QCA bol stabilný od 6 do 12 mesiacov. TLF bola pozorovaná u štyroch pacientov (3,4 %), pričom išlo o smrť z neznámej príčiny, IM súvisiaci so zlyhaním predchádzajúcej revaskularizácie jednej cievy a dve ďalšie TLF nevedúce k IM. Počas šesťmesačného sledovania sa nevyskytla žiadna ďalšia nežiaduca príhoda. Počas 12-mesačného sledovania sa nevyskytla žiadna

trombóza BVS (28). Počas dvojročného sledovania bola TLF zistená v 5,9 % prípadov, z čoho bola dvakrát smrť, jedenkrát infarkt myokardu a štyrikrát TLF (29). Pokračuje realizácia kontrolovaných klinických štúdií vo vybraných indikáciách, ale doposiaľ nie je dostupná žiadna randomizovaná štúdia na porovnanie s liekovým stentom (30).

PCI vedená pomocou funkčných a zobrazovacích metód

PCI vedená frakčnou prietokovou rezervou (FFR) alebo okamžitým bezvlnovým pomerom (iFR)

FFR sa ukázala ako cenná metodika na vedenie PCI. iFR, bez nevyhnutnosti používania adenosínu, sa ukázala ako mož-

ná alternatíva k FFR. iFR a FFR v porovnávajúcich štúdiách rozdielne klasifikovali koronárne lézie až u jedného z piatich prípadov (31). Až do roku 2017 zostávalo nejasné, ako by ovplyvnilo vedenie PCI iFR v porovnaní s FFR v klinických, prospektívnych randomizovaných štúdiách. Štúdie DEFINE-FLAIR (The Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation) (32) (N=2 492) a iFR-Swede heart (Instantaneous Wave-free Ratio vs. Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome) (33) (N=2 038) vyšetrovali, či je iFR non-inferiórne k FFR pri vedenej PCI. Primárny endpoint týchto štúdií bola smrť, nefatálny infarkt myokardu alebo neplánovaná revaskularizácia počas jednoročného sledovania. V štúdií DEFINE-FLAIR bol primárny endpoint 6,8 % v skupine pacientov s iFR a 7,0 % v skupine pacientov s FFR ($P < 0,001$ pre non-inferioritu) (32). V štúdií iFR-Swedeheart bol primárny endpoint 6,7 % v skupine pacientov s iFR a 6,1 % v skupine pacientov s FFR ($P = 0,007$ pre non-inferioritu). iFR súvisela s kratším časom procedúry a menším procedurálnym dyskomfortom (33). Obidve metódy sú aktuálne validované a ďalšie štúdie budú analyzovať príčiny diskrepancie medzi jednotlivými metódami. Jednoróčné sledovanie sa nezdá byť veľmi klinicky dôležité, preto možno používať obidve modalít pri vedenej PCI.

PCI vedená intravaskulárnou ultrasonografiou (IVUS) a optickou koherentnou tomografiou (OCT)

Na PCI vedenú zobrazovacími technikami boli realizované dve randomizované porovnávajúce štúdie. V štúdií OPINION (the Optical frequency domain imaging vs. Intra vascular ultrasound in percutaneous coronary intervention) (N = 829) PCI vedená OCT bola non-inferiórna v porovnaní s PCI vedenou IVUS pri hodnotení endpointu (srdcová smrť, TLF IM a TLF – revaskularizácia počas jedného roka) (34). V štúdií ILUMIEN III (the Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation) (N=450), PCI vedená OCT s použitím špecifickej optimalizácie stentu viedla rovnako k minimálnym rozdielom v porovnaní s PCI vedenou IVUS (35). Tieto dve štúdie boli inkorporované do aktualizovanej metaanalýzy, ktorá preukázala, že intravaskulárne zobrazovacie techniky na vedenie PCI znižujú riziko smrti z kardiovaskulárnych príčin a vedľajších nežiaducich príhod (36).

Farmakoterapia

Stratifikácia rizika krvácania

Skóre PRECISE-DAPT (vek, klírens kreatinínu, hemoglobín, počet leukocytov a predchádzajúce spontánne krvácanie), vzniklo na podklade analýzy 14 963 pacientov liečených duálnou antiagregačnou liečbou (DAPT) po implantácii koronárneho stentu (najmä anopyrín a klopido-grel) rôzne

dlhú dobu a preukázalo c-index 0,73 pre ambulantné TIMI významné a nevýznamné krvácanie (95 % CI 0,61 – 0,85) (37). Dlhšie trvanie DAPT signifikantne zvýšilo výskyt krvácania u pacientov s vysokým rizikom (skóre ≥ 25), ale nie u pacientov s nízkym rizikom krvácania a tiež u tejto skupiny prinieslo signifikantný ischemický benefit. Nové odporúčania ESC/EACTS na DAPT odporúčajú stratifikovať riziko na podklade skóre PRECISE-DAPT na zhodnotenie benefitov a rizík z rôzneho trvania DAPT (38).

Antikogulácia pri perkutánnej koronárnej intervencii

Podľa odporúčaní ESC pre liečbu STEMI z roku 2017 rutinné používanie bivalirudínu počas primárnej PCI sa odporúča v triede IIa (12). Po odpublikovaní týchto odporúčaní bola realizovaná multicentrická randomizovaná, registrová štúdia VALIDATE-SWEDE HEART (Bivalirudin vs. Heparin in ST-Segment and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in the Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated according to Recommended Therapies Registry Trial) (39). Pacienti so STEMI (N = 3 005) alebo non-STEMI (N = 3 001) podstupujúci PCI a liečení potentným P2Y₁₂ inhibítorom (tikagrelor, prasugrel alebo kangrelor) bez plánovaného použitia inhibítorov glykoproteínu IIb/IIIa, boli randomizovaní na podanie bivalirudínu alebo heparínu počas PCI. Primárny kompozitný endpoint (smrť z akejkoľvek príčiny, infarkt myokardu alebo závažné krvácanie počas 180 dní sledovania) sa vyskytol u 12,3 % pacientov liečených bivalirudínom a u 12,8 % liečených heparínom (HR 0,96; 95 % CI 0,83 – 1,10; $P = 0,54$). Výsledky boli konzistentné medzi pacientmi so STEMI a non-STEMI a tiež medzi hlavnými podskupinami. Nepozoroval sa rozdiel medzi sledovanými skupinami vo výskyte infarktu, závažného krvácania, v mortalite alebo in-stent trombóze. Táto štúdia poukázala na klinickú non-inferioritu pri použití bivalirudínu alebo heparínu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcich PCI, ale tiež na vyššie náklady pri použití bivalirudínu. V súlade s týmito zisteniami je použitie bivalirudínu v Európe veľmi nízke.

Duálna antiagregačná liečba

Tikagrelor sa na základe platných odporúčaní preferuje pred klopido-grelom, pretože znižuje ischemické príhody a mortalitu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (12). Veľká post-AKS populácia bola skúmaná v Švédskej prospektívnej kohortnej štúdií s 47 073 AKS pacientov, ktorí boli prepustení buď na tikagrelor (N = 11 954), alebo na klopido-grel (N = 33 119) (40). Riziko primárneho endpointu počas 24-mesačného sledovania (smrť, znovu prijatie pre infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) bola v skupine liečenej tikagrelorom 11,7 % verzus klopido-grelom 22,3 % [HR 0,85 (95 % CI 0,78 – 0,93)], riziko smrti 5,8 % verzus 12,9 % [HR 0,83 (0,75 – 0,92)] a riziko infarktu myokardu

6,1 % verus 10,8 % [HR 0,89 (0,78 – 1,01)]. Opakované prijatie pre krvácanie bolo v sledovaných skupinách podobné. Tikagrelor v porovnaní s klopidoogrelom bol v post-AKS období asociovaný s nižším rizikom smrti, infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody. Riziko krvácania bolo vyššie u pacientov liečených tikagrelorom (40). Tieto výsledky sú v súlade z výsledkami štúdie PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes).

Duálna antiagregačná liečba a chirurgia

V súčasnosti sa odporúča odložiť elektívnu neekardiálnu operáciu na šesť mesiacov po PCI s implantáciou liekového stentu (42). V západnom Dánsku v štúdiu na 22 590 pacientoch hodnotili chirurgické riziko u pacientov bez implantácie stentu a bez koronárnej choroby srdca s pacientmi po PCI (43). 4 303 pacientov po PCI podstupujúcich chirurgický zákrok bolo porovnaných s kontrolnou skupinou bez predchádzajúcej koronárnej choroby srdca (N = 20 232). Chirurgický zákrok u pacientov po PCI súvisel s vyšším rizikom infarktu myokardu IM [1,6 % verus 0,2 %; odds ratio (OR) 4,82; 95 % CI 3,25 – 7,16] a srdcovej smrti (1,0 % verus 0,2 %; OR 5,87; 95 % CI 3,60 – 9,58), ale nie celkovej mortality (3,1 % verus 2,7 %; OR 1,12; 95 % CI 0,91 – 1,38). Pri stratifikácii v čase od PCI po chirurgický zákrok bolo riziko nežiaducich udalostí signifikantne vyššie len v prvom mesiaci, čo naznačuje, že operácia môže byť vykonaná aj skôr ako sa v súčasnosti odporúča.

Trvanie duálnej antiagregačnej liečby

Odporúčania o trvaní duálnej antiagregačnej liečby u pacientov s AKS a po elektívnej PCI boli aktualizované (38). Nedávno publikovaná štúdia ITALIC (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel) (N = 2 031), potvrdila počas jednoročného sledovania, že pacienti po PCI s implantáciou liekového stentu mali rovnaký outcome po šiestich mesiacoch duálnej antiagregačnej liečby ako pacienti po 24 mesiacoch užívania duálnej antiagregačnej liečby (44).

Ďalšia štúdia zhromaždila údaje od pacientov zo šiestich randomizovaných štúdií a hodnotila účinnosť a bezpečnosť dlhodobej (≥ 12 -mesačnej) verus krátkodobej (tri- až šesťmesačnej) duálnej antiagregačnej liečby s anopyrinom a klopidoogrelom (45) 1 680 pacientov podstúpilo komplexnú PCI (17,5 %). Celkovo 85 % pacientov dostalo novogeneračný liekový stent. Medián sledovania bol 395 dní, pacienti, ktorí podstúpili komplexnú PCI, mali vyššie riziko MACE (HR 1,98; 95 % CI 1,50 – 2,60; $P < 0,0001$).

Dlhodobá duálna antiagregačná liečba viedla k významnému zníženiu MACE u pacientov po komplexnej PCI (HR 0,56; 95 % CI 0,35 – 0,89) v porovnaní so skupinou bez komplexnej PCI (HR 1,01; 95 % CI 0,75 – 1,35; $P = 0,01$). Prínos dlhodobej duálnej antiagregačnej liečby progresívne stúpal s procedurálnou zložitou. Dlhodobá duálna antiagregačná liečba sa spájala s vyšším rizikom významných krvácaní, ktoré bolo podobné v oboch skupinách (45). Výsledky neboli

ovplyvnené predchádzajúcou liečbou a potvrdili komplexnosť procedúry ako dôležitý prediktor, ktorý by sa mal zohľadniť pri riadení dĺžky podávania DAPT (38).

Veľké individuálne údaje a metaanalýzy porovnávali krátkodobú (≤ 6 -mesačnú) s dlhodobou (jeden rok) duálnou antiagregačnou liečbou tiež trojmesačnú verus šesťmesačnú verus jednoročnú DAPT, pričom tieto analýzy spolu zahŕňali až 11 473 pacientov (46). Primárnym endpointom štúdií bolo riziko infarktu myokardu alebo parciálna/úplná trombóza stentu. Šesť štúdií randomizovalo 11 473 pacientov, ktorí boli konzistentne liečení anopyrinom a klopidoogrelom: 6 714 (58,5 %) mali stabilnú angínu pectoris a 4 758 (41,5 %) bolo prezentovaných ako AKS, väčšina z nich mala nestabilnú angínu pectoris (67 %). U pacientov s AKS bola krátkodobá liečba (≤ 6 mesiacov) asociovaná s nesignifikantne vyšším počtom infarktů myokardu alebo trombózy stentu v porovnaní s dlhodobou liečbou (jeden rok) (HR 1,48, 95 % CI 0,98 – 2,22), kým u pacientov so stabilnou angínou pectoris bol výskyt infarktu podobný pri oboch stratégiách liečby (HR 0,93, 95 % CI 0,65 – 1,35). Metaanalýza preukázala, že trojmesačná duálna antiagregačná, ale nie šesťmesačná liečba, sa spájala s vyšším výskytom infarktu myokardu alebo trombózy stentu u pacientov s AKS; nebol však už pozorovaný signifikantný rozdiel u pacientov so stabilnou angínou pectoris. Krátkodobá duálna liečba v porovnaní s dlhodobou duálnou antiagregačnou liečbou bola asociovaná s nižším výskytom významných krvácaní. Čo sa týka celkovej mortality, nebol pozorovaný signifikantný rozdiel v sledovaných skupinách ani u pacientov s AKS, ani so stabilnou angínou pectoris (46). Uvedené štúdie podporujú koncepciu, že duálna antiagregačná liečba by mala byť individualizovaná, ako je detailne diskutované v dokumente ESC/EACTS (38).

Laboratórne testovanie

V súčasnosti sa neodporúča laboratórne monitorovanie funkcie trombocytov u pacientov liečených antiagreganciami, a to z dôvodu, že randomizované štúdie nepreukázali benefit testovania na úpravu antiagregačnej liečby (12, 38, 47). V recentne publikovanej štúdiu autori zaradili 2 610 pacientov s AKS po úspešnej PCI, ktorí boli randomizovaní na štandardnú liečbu prasugrelom v trvaní 12 mesiacov (kontrolná skupina) a na skupinu s deeskaláciou liečby individualizovanou na podklade laboratórneho monitorovania (jeden týždeň prasugrel následne jeden týždeň klopidoogrel podľa laboratórneho testovania funkcie trombocytov). Primárny endpoint bol klinický benefit (smrť z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda alebo závažné krvácanie). Primárny endpoint, jeden rok po randomizácii sa pozoroval u 7 % pacientov v skupine s deeskaláciou liečby a u 9 % pacientov v kontrolnej skupine (P hodnota pre noninferioritu = 0,000 4; P hodnota pre superioritu = 0,12). Napriek včasnej deeskalácii nedošlo k zvýšeniu kombinovaného rizika smrti z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu alebo

cievnej mozgovej príhody (3 % verzus 3 %; P hodnota pre non-inferioritu = 0,0115). Krvácavé komplikácie boli podobné v oboch sledovaných skupinách (48). Hoci je deeskalácia na podklade laboratórneho testovania funkcie trombocytov časovo a finančne náročná, u vybraných pacientov môže byť alternatívnym prístupom. Štúdia TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome), u ktorej boli pacienti deeskalovaní z liečby tikagrelorom alebo prasugrelom po 30 dňoch od AKS, ale nie na podklade laboratórneho testovania, preukázala, že títo pacienti mali nižší výskyt krvácavých komplikácií ako pacienti bez deeskalácie (49).

Tripletná antitrombotická liečba

Tripletná liečba s orálnymi antikoagulaciami a duálnou antiagregačnou liečbou súvisí s vyšším rizikom krvácavých komplikácií, napriek tomu je stále používanou u pacientov po PCI s fibriláciou predsiení. Recentne publikované práce preukázali, že trvanie tripletnej liečby by malo byť čo najkratšie ako je to možné a na zníženie rizika krvácania ako alternatívu možno zvážiť duálnu antitrombotickú liečbu pozostávajúcu z antiagregancia a antikoagulancia. Štúdia RE-DUAL PCI zaradila 2 725 pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI a boli randomizovaní na tripletnú liečbu (warfarín plus P2Y₁₂ inhibítor (klopidogrel alebo tikagrelor)) a anopyrín (na 1 – 3 mesiace) alebo na duálnu liečbu s dabigatranom (110 mg a 150 mg) plus P2Y₁₂ inhibítor (klopidogrel alebo tikagrelor) (50). Primárny endpoint bolo klinicky závažné alebo nezávažné krvácanie počas sledovania. Tikagrelor zvyšoval riziko krvácavých príhod. Primárny bezpečnostný endpoint a sekundárny endpoint účinnosti liečby je uvedený na **obrázku 4**. Incidencia primárneho endpointu bola 15,4 % v skupine so 110 mg – duálnou liečbou v porovnaní s 26,9 % incidenciou v skupine s tripletnou liečbou (HR 0,52; 95 % CI 0,42 – 0,63) a 20,2 % incidenciou v skupine so 150 mg – duálnou liečbou v porovnaní s 25,7 % incidenciou v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou, (HR 0,72; 95 % CI 0,58 – 0,88). Incidencia primárneho zloženého endpointu účinnosti bola 13,7 % v dvoch skupinách s duálnou terapiou v porovnaní s 13,4 % v skupine liečenej tripletnou liečbou (HR 1,04; 95 % CI 0,84 – 1,29) (50). Subanalýza štúdie RE-DUAL PCI bola prezentovaná na AHA stretnutí v novembri 2017 a potvrdila, že benefit dabigatranu v duálnej liečbe v porovnaní s warfarínom v tripletnej liečbe bol konzistentný s hlavnými výsledkami u oboch skupín s AKS aj bez AKS a medzi pacientmi užívajúcimi tikagrelor namiesto klopidogrelu.

Výsledky tejto štúdie sú v súlade s výsledkami randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej štúdie PIONEER-AF (Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention) pri rivaroxabane (51), pričom táto štúdia poskytuje alternatívy pre tripletnú liečbu u pacientov s fibriláciou predsiení podstupujúcich PCI (38).

Záver

V roku 2017 bolo publikovaných veľké množstvo článkov, vďaka ktorým môžeme lepšie porozumieť a modifikovať liečebné stratégie v oblasti intervenčnej kardiológie. Liekové stenty novej generácie sa v dlhodobej bezpečnosti preukázali ako spoľahlivé (16 – 20). Najvýznamnejšia redukcia krvácavých komplikácií u pacientov s fibriláciou predsiení bola pri redukcii tripletnej liečby (warfarín, anopyrín a klopidogrel) na duálnu liečbu (dabigatran s klopidogrelom) (50). Heparín bol rovnako účinný ako bivalirudín u pacientov so STEMI liečených PCI (39). Rok 2017 ale revolúciu v kardiológii nespôsobil, možno hovoriť, že došlo len k zdokonaleniam. Naopak, začali sa dôležité štúdie na zníženie lipidov s PCSK9 inhibítormi (52), s liečbou monoklonovými protilátkami zameranými na antiinflatórny efekt interleukínu-1beta (54), s prídavnou liečbou nízkodávkového rivaroxabanu k anopyrínu (55) na zlepšenie výsledkov u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca.

Tento vývoj a zmena životného štýlu spolu s optimalizovanou liek-stentovou synergiou by mali viesť k ďalšiemu zlepšovaniu kardiovaskulárneho zdravia.

Literatúra

1. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, Davies J, Lesiak M, Moreno R, Cruz-Gonzalez I, Hoole SP, Ej West N, Piek JJ, Zaman A, Fath-Ordoubadi F, Stables RH, Appleby C, van Mieghem N, van Geuns RJ, Uren N, Zueco J, Buszman P, Iniguez A, Goicolea J, Hildick-Smith D, Ochala A, Dudek D, Hanratty C, Cavalcante R, Kappetein AP, Taggart DP, van Es GA, Morel MA, de Vries T, Onuma Y, Farooq V, Serruys PW, Banning AP. 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* 2017;38:3124–3134.
2. Mahmud E, Naghi J, Ang L, Harrison J, Behnamfar O, Pourdjabbar A, Reeves R, Patel M. Demonstration of the safety and feasibility of robotically assisted percutaneous coronary intervention in complex coronary lesions: results of the CORA-PCI Study (Complex Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1320–1327.
3. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:1312–1322.
4. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network meta-analysis

- of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004383.
5. Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, Chieffo A, Lefevre T, Stankovic G, Burzotta F, Pan M, Ferenc M, Bennett L, Hovasse T, Spence MJ, Oldroyd K, Brunel P, Carrie D, Baumbach A, Maeng M, Skipper N, Louvard Y. The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO): a randomized comparison of provisional T-stenting versus a systematic 2 stent culotte strategy in large caliber true bifurcations. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003643.
6. Chen SL, Zhang JJ, Han Y, Kan J, Chen L, Qiu C, Jiang T, Tao L, Zeng H, Li L, Xia Y, Gao C, Santoso T, Paiboon C, Wang Y, Kwan TW, Ye F, Tian N, Liu Z, Lin S, Lu C, Wen S, Hong L, Zhang Q, Sheiban I, Xu Y, Wang L, Rab TS, Li Z, Cheng G, Cui L, Leon MB, Stone GW. Double kissing crush versus provisional stenting for left main distal bifurcation lesions: DKCRUSH-V randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2605–2617.
7. Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YL, Lv SZ, Dangas GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Sansoto T, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB. Clinical outcome after DK crush versus culotte stenting of distal left main bifurcation lesions: the 3-year follow-up results of the DKCRUSH-III study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1335–1342.
8. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, Kan J, Zhang FF, Zhou Y, Xie DJ, Kwan TW. Clinical outcome of double kissing crush versus provisional stenting of coronary artery bifurcation lesions: the 5-year follow-up results from a randomized and multicenter DKCRUSH-II study (Randomized Study on Double Kissing Crush Technique Versus Provisional Stenting Technique for Coronary Artery Bifurcation Lesions). *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004497.
9. Kufner S, Joner M, Schneider S, Tolg R, Zrenner B, Repp J, Starkmann A, Xhepa E, Ibrahim T, Cassese S, Fusaro M, Ott I, Hengstenberg C, Schunkert H, Abdel-Wahab M, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; Investigators I-D. Neointimal modification with scoring balloon and efficacy of drug-coated balloon therapy in patients with restenosis in drug-eluting coronary stents: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1332–1340.
10. Jolly SS, James S, Dzavik V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, Yusuf S, Olivecrona GK, Renlund H, Gao P, Lagerqvist B, Alazzoni A, Kedev S, Stankovic G, Meeks B, Frobert O. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: thrombectomy trialists collaboration. *Circulation* 2017;135:143–152.
11. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E; Compare-Acute I. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234–1244.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
13. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:315–324.
14. Thim T, Götberg M, Fröbert O, Nijveldt R, van Royen N, Baptista SB, Koul S, Kellerth T, Bøtker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Jakobsen L, Kristensen SD, Maeng M. Nonculprit stenosis evaluation using instantaneous wave-free ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10:2528–2535.
15. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelémy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; Investigators C-S. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017; 377:2419–2432.
16. Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, Slagboom T, Goy JJ, den Heijer P, van der Ent M. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1215–1221.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.02.029>
17. van der Heijden LC, Kok MM, Lowik MM, Danse PW, Jessurun GAJ, Hautvast RWM, van Houwelingen KG, Stoel MG, Hartmann M, Linssen GC, Doggen CJM, von Birgelen C. Three-year safety and efficacy of treating all-comers with newer-generation Resolute Integrity or PROMUS Element stents in the randomised DUTCH PEERS (TWENTE II) trial. *EuroIntervention* 2017;12:2128–2131.
18. Jakobsen L, Christiansen EH, Maeng M, Hansen KN, Kristensen SD, Botker HE, Terkelsen CJ, Jensen SE, Raungaard B, Madsen M, Lassen JF, Jensen LO. Final five-year outcomes after implantation of biodegradable polymer-coated biolimus-eluting stents versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stents. *EuroIntervention* 2017; 13:1336–1344.
19. Jensen LO, Maeng M, Raungaard B, Hansen KN, Kahlert J, Jensen SE, Hansen HS, Lassen JF, Botker HE, Christiansen EH. 2-year outcome after biodegradable polymer sirolimus- and biolimus-eluting coronary stents. From the randomized SORT OUT VII trial. *EuroIntervention* 2017; doi:10.4244/EIJ-D-17-00731.
20. Raungaard B, Christiansen EH, Bøtker HE, Hansen HS, Ravkilde J, Thuesen L, Aarøe J, Villadsen AB, Terkelsen CJ, Krusell LR, Maeng M, Kristensen SD, Veien KT, Hansen KN, Junker A, Madsen M, Andersen SL, Jensen SE, Jensen LO, Raungaard B, Thygesen K, Sørensen JT, Nørgaard BL, Andersen SL, Madsen M, Raungaard B, Jensen SE, Christiansen EH, Bøtker

- HE, Hansen HS, Jensen LO. Comparison of durable-polymer zotarolimus-eluting and biodegradable-polymer biolimus-eluting coronary stents in patients with coronary artery disease: 3-year clinical outcomes in the randomized SORT OUT VI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:255–264.
21. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, Bennett J, Roguin A, Gharib EG, Cutlip DE, Waksman R; Investigators BV. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet* 2017;390:1843–1852.
 22. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Tilsted HH, Maeng M, Hansen KN, Kaltoft A, Hansen HS, Botker HE, Krusell LR, Ravkilde J, Madsen M, Thuesen L, Lassen JF; Investigators SOI. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1140–1147.
 23. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; Investigators S. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32713-7.
 24. Naber CK, Urban P, Ong PJ, Valdes-Chavarri M, Abizaid AA, Pocock SJ, Fabbicchi F, Dubois C, Copt S, Greene S, Morice MC; Investigators LF. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study. *Eur Heart J* 2017;38:961–969.
 25. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, Baan J, Vis MM, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS; Investigators A. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376:2319–2328.
 26. Ali ZA, Gao RF, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, Chevalier B, Vu MT, Zhang Z, Simonton CA, Serruys PW, Stone GW. Three-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation* 2017; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031843.
 27. Byrne RA, Stefanini GF, Capodanno D, Onuma Y, Baumbach A, Escaned J, Haude M, James S, Joner M, Ju Ni P, Kastrati A, Oktay S, Wijns W, Serruys PW, Windecker S. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention* 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx488.
 28. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Neumann FJ, Kaiser C, Eeckhout E, Lim ST, Escaned J, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Waksman R. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J* 2016;37:2701–2709.
 29. Testa L, De Carlo M, Petrolini A, Rapetto C, Varbella F, Cortese B, Gabrielli G, Geraci S, Loi B, Boccuzzi G, Tarantini G, Fischetti D, Calabria P, Tomai F, Ribichini F, Tamburino C, Indolfi C, Bartorelli A, Petronio AS, Bedogni F. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *EuroIntervention* 2017;13:432–439.
 30. Fajadet J, Haude M, Joner M, Koolen J, Lee M, Tolg R, Waksman R. Magmaris preliminary recommendation upon commercial launch: a consensus from the expert panel on 14 April 2016. *EuroIntervention* 2016;12:828–833.
 31. Hennigan B, Oldroyd KG, Berry C, Johnson N, McClure J, McCartney P, McEntegart MB, Eteiba H, Petrie MC, Rocchiccioli P, Good R, Lindsay MM, Hood S, Watkins S. Discordance between resting and hyperemic indices of coronary stenosis severity: the VERIFY 2 Study (A Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography). *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e004016.
 32. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraro R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbada RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1824–1834.
 33. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir JJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todt T, Venetsanos D, James SK, Karegren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1813–1823.
 34. Kubo T, Shinke T, Okamura T, Hibi K, Nakazawa G, Morino Y, Shite J, Fusazaki T, Otake H, Kozuma K, Ioji T, Kaneda H, Serikawa T, Kataoka T, Okada H, Akasaka T; Investigators O. Optical frequency domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results. *Eur Heart J* 2017;38:3139–3147.
 35. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbicchi F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leesar MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW; Investigators IIOP. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2618–2628.
 36. Bucerri S, Franchina G, Romano S, Puglisi S, Venuti G, D'Arrigo P, Francaviglia B, Scalia M, Condorelli A, Barbanti M, Capran-

- zano P, Tamburino C, Capodanno D. Clinical outcomes following intravascular imaging-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention with stent implantation: a systematic review and bayesian network meta-analysis of 31 studies and 17,882 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; doi:10.1016/j.jcin.2017.08.051.
37. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; Investigators P-DS. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025–1034.
 38. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL. 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* 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
 39. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Todt T, Ioanes D, Ramunddal T, Kellerth T, Zagodzons L, Gotberg M, Andersson J, Angeras O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;377:1132–1142.
 40. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, Wallentin L, James SK, Jernberg T. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2016;37:3335–3342.
 41. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA Investigators P, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
 42. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force M. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–2431.
 43. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, Jensen LO, Sorensen HT, Botker HE, Maeng M. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622–2632.
 44. Didier R, Morice MC, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellant P, Schneeberger M, Maillard L, Bressollette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berlan J, Darremont O, Le Breton H, Lyuyx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Ben Amer H, Kiss RG, Ungi I, Gilard M. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: final results of the ITALIC trial (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1202–1210.
 45. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Gilard M, Morice MC, Sawaya F, Sardella G, Genereux P, Redfors B, Leon MB, Bhatt DL, Stone GW, Colombo A. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1851–1864.
 46. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, Pufulete M, White J, Bhatt DL, Stone GW. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;38:1034–1043.
 47. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-SEotESoC. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
 48. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann F-J, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S; Investigators T-A. 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;390:1747–1757.

49. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. 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;38:3070–3078.
50. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; Committee R-DPS, Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–1524.
51. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434.
52. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; Committee FS, Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
53. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217–1227.
54. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; Group CT. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–1131.
55. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanus F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; Investigators C. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.