



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Un risque thrombotique persistant malgré les traitements de référence

A residual thrombotic risk despite recommended treatments

B. Lattuca^{a,b,*}, F. Boccara^c, A. Cohen^c

^aDépartement de cardiologie, centre hospitalier universitaire Carémeau, université de Montpellier, Nîmes, France

^bSorbonne Universités, ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, institut de cardiologie, hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), Paris, France

^cDépartement de cardiologie, Sorbonne Universités, INSERM UMRS 938, hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Hôpitaux de l'Est parisien, Paris, France

MOTS CLÉS

Maladie coronaire ;
Syndrome coronarien
aigu ;
Récurrence
ischémique ;
Traitement
antithrombotique ;
Pronostic

Résumé

La mortalité cardiovasculaire et le risque de complications au décours d'un syndrome coronaire aigu ont largement diminué avec l'avènement de l'angioplastie primaire et ses progrès techniques. Néanmoins, malgré un traitement médical optimal, associant en particulier différentes stratégies antithrombotiques, et une compliance adéquate avec la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire, les récurrences ischémiques restent fréquentes et émaillent le pronostic de la maladie coronaire. Ainsi, le pronostic des patients apparaît lié à la sévérité et la prise en charge de l'événement ischémique initial, mais surtout à la progression de la maladie athéromateuse aussi bien coronaire qu'au niveau d'autres localisations, cérébrale ou périphérique.

Les objectifs de cette revue sont de définir le risque ischémique persistant après un premier événement coronaire, son incidence, ses facteurs de risque et les différentes stratégies antithrombotiques pour tenter d'en limiter l'impact et d'individualiser la prise en charge.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Stable coronary artery
disease;

Summary

The cardiovascular mortality and the occurrence of complications following an acute coronary syndrome have dramatically declined with the development of primary percutaneous coronary intervention and its technical progress. Nevertheless, despite an optimal medical treatment, combining in particular several anti-thrombotic strategies, and an adequate patient adherence

*Auteur correspondant :

Adresse e-mail : benoit.lattuca@gmail.com (B. Lattuca).

Acute coronary syndrome;
Ischemic recurrent events;
Anti-thrombotic treatment;
Prognosis

with the management of all cardiovascular risk factors, ischemic recurrences remain frequent and lead to worsened prognosis. Thus, the prognosis of coronary patients appears related to the initial ischemic event but particularly to the atheromatous disease progression as well on coronary tree as other cerebral or peripheral localizations.

The objectives of this review are to define the residual ischemic risk following a first coronary event, its incidence, risk factors and different antithrombotic strategies aiming to reduce its impact and individualize therapeutic management.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Abréviations

ABYSS	<i>Assessment of β Blocker Interruption After Uncomplicated myocardial Infarction on Safety and Symptomatic Cardiac Events Requiring Hospitalization</i>
AMERICA trial	<i>Active Detection and Management of the Extension of Atherothrombosis in High Risk Coronary Patients</i>
APPRAISE-2 trial	<i>Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events-2</i>
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
COMPASS trial	<i>Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies</i>
DAP	Double antiagrégation plaquettaire
DAPT trial	<i>The Dual Antiplatelet Therapy trial</i>
IDM	Infarctus du myocarde
FRCV	Facteur de risque cardiovasculaire
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i> (lipoprotéine de basse densité)
PAR-1	<i>Protease Activated Receptor</i> (récepteur activé par des protéases)
PEGASUS trial	<i>Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin</i>
PROSPECT trial	<i>Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree</i>
SCA	Syndrome coronaire aigu
TRA-2P trial	<i>Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients with Atherosclerosis</i>

Introduction

Lors des deux dernières décennies, la mortalité cardiovasculaire et le risque de complications au décours d'un syndrome coronaire aigu (SCA) ont largement diminué [1] grâce en particulier à l'avènement de l'angioplastie primaire [2], le développement des soins intensifs de cardiologie ainsi que l'optimisation des traitements antithrombotiques [3,4] et hypolipémiants [5]. Néanmoins, malgré un traitement médical optimal et une compliance adéquate avec la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire, les récurrences ischémiques restent fréquentes et émaillent le pronostic de la maladie coronaire [6-8]. Le traitement médical et la revascularisation coronaire permettent la régression, au moins partielle, des symptômes des patients, et la préservation d'un territoire myocardique, mais la maladie athéromateuse et coronaire n'apparaît pas pour autant définitivement stabilisée et reste associée à un risque évolutif élevé. Ainsi, le pronostic des patients post-SCA est lié d'une part à l'événement déclencheur de la maladie, sa répercussion sur le myocarde et ses conséquences directes telles que la dysfonction ventriculaire, l'insuffisance cardiaque clinique ou le risque d'arythmies, et, d'autre part, à la progression de la maladie elle-même qui s'exprime par des récurrences ischémiques aussi bien au niveau coronaire qu'au niveau d'autres localisations, cérébrale ou périphérique.

Les objectifs de cette revue sont de définir le risque ischémique persistant après un premier événement coronaire, son incidence, ses facteurs de risque et les différentes stratégies antithrombotiques pour tenter d'en limiter l'impact.

Quelle évolution au décours d'un événement coronaire ?

Bien que la mortalité dans la maladie coronaire chronique et au décours d'un SCA continue de baisser avec les améliorations thérapeutiques et techniques, les décès à long terme restent essentiellement représentés par les causes non cardiaques [9] avec une mortalité toutes causes à 5 ans de l'ordre de 20 % après un SCA avec sus-décalage du segment ST, et jusqu'à 35 % pour les SCA sans sus-décalage du segment ST [6,10], souvent liées à des causes carcinologiques et

pulmonaires en particulier [9]. Parallèlement à ce risque lié au profil du patient, son âge et ses comorbidités, la survenue de récurrences ischémiques, telles qu'un accident vasculaire cérébral (AVC), ou la récurrence d'infarctus du myocarde (IDM) restent fréquentes. Ainsi, de nombreuses séries ont mis en évidence un risque de récurrence ischémique, représentée en particulier par l'IDM, de l'ordre de 15 à 20 % [11-14], qui est directement corrélé à une mortalité accrue [15,16]. Un registre suédois, publié en 2015, portant sur plus de 100 000 patients, confirmait ces données avec 18,3 % de récurrences ischémiques graves (décès cardiovasculaire, récurrence d'IDM ou AVC) la première année suivant l'IDM et un risque continu ensuite avec 20 % de récurrences pour les 3 années suivantes dont 40 % d'événements fatals [7].

La place prépondérante de l'angioplastie coronaire associée à un traitement médical optimal, quel que soit le contexte initial, permet de limiter la vitesse de progression de la maladie sans la stopper de manière définitive. La maladie coronaire, tout comme la maladie athéromateuse au sens général, doit donc être évaluée comme une maladie extensive et globale. Ainsi, l'étude PROSPECT a évalué à partir d'une cohorte de 700 coronariens stabilisés ce risque de progression de la maladie coronaire. Après un suivi médian de 3,4 ans, le risque de récurrences ischémiques était de l'ordre de 20 %, réparties pour moitié par une évolution de la lésion initialement traitée et pour l'autre moitié par une évolution de la maladie, sur une autre artère, malgré un traitement médical optimal [11]. Une analyse complémentaire du statut coronaire de près de 1 900 patients ayant présenté une récurrence d'IDM avec un suivi jusqu'à 8 ans, a confirmé le concept de progression de la maladie. Il est ainsi observé deux fois plus de nouvelles lésions coronaires que de récurrence ischémique sur l'artère coupable du SCA. Les facteurs indépendants favorisant ces récurrences sur une autre artère, décrits dans cette analyse, sont le sexe masculin et, de manière attendue, le statut coronaire pluritronculaire [17].

Tous les patients coronariens sont-ils exposés au même risque ?

Au-delà de la sévérité du tableau clinique initial, de nombreuses études ont tenté d'évaluer les facteurs prédictifs de récurrence ischémique. En plus des facteurs habituellement reconnus tels que l'âge [8], le diabète [8,18,19], le tabagisme non sevré [15,19], la sédentarité [19], un angor résiduel [20], l'insuffisance rénale chronique [16,21] ou la dysfonction ventriculaire gauche [7,22], trois variables apparaissent particulièrement impliquées dans le risque à long terme : de manière presque intuitive, une coronaropathie pluritronculaire ou une revascularisation non optimale [15,23] mais aussi une maladie extensive et en particulier l'association à une artériopathie des membres inférieurs considérée comme un réel marqueur de sévérité de la maladie athéromateuse [17,24-26]. Enfin, la qualité de l'observance thérapeutique et l'intensité du traitement de prévention secondaire sont des facteurs pronostiques importants [8,16,19]. Bien que l'essai AMERICA n'ait pas

réussi à montrer l'efficacité d'une stratégie de dépistage systématique des atteintes extracardiaques chez les patients coronariens à haut risque [27], l'association de la coronaropathie à une autre localisation et en particulier à une artériopathie des membres inférieurs apparaît comme un élément clé pour évaluer le risque de récurrence ischémique [28,29].

Ainsi, à côté du prototype bien connu du patient « récidiviste », cumulant les facteurs de risque et une compliance non optimale, une évaluation individualisée apparaît essentielle pour ne pas méconnaître les nombreux autres patients tout autant exposés au risque évolutif de la maladie coronaire et pour lesquels un traitement et un suivi plus agressifs sont nécessaires.

Quel traitement médical optimal recommander au décours d'un syndrome coronaire aigu ?

Les premiers mois après un SCA, et en particulier le premier, sont dominés par le risque thrombotique, et en particulier de thrombose de stent, bien que son incidence reste actuellement inférieure à 1 % avec l'amélioration technique des plateformes de stent coronaire de dernière génération [30,31], mais aussi à l'instabilité de la maladie coronaire et de fréquentes ruptures de plaques multiples dans un contexte d'atteinte coronaire diffuse pouvant entraîner une récurrence précoce [32,33].

Malgré une reperfusion complète et optimale, le risque thrombotique au décours d'un SCA peut s'expliquer en partie par l'absence d'inhibition de voies de la coagulation [34,35] mais surtout par l'activation des plaquettes, de par leur agrégation et leur lien direct avec l'endothélium et les voies de l'inflammation via la production ou le recrutement d'espèces réactives de l'oxygène [36,37].

Ainsi, en dehors des patients à haut risque hémorragique ou ayant présenté une hémorragie cérébrale, et sans contre-indication absolue liée à l'âge, le traitement antithrombotique est désormais basé sur de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ciblant le récepteur P2Y₁₂ à l'adénosine diphosphate, le prasugrel et le ticagrélor [3,4,38] qui permettent, en association à l'aspirine, une réduction du risque de récurrence ischémique de 29 et 35 % respectivement en comparaison au clopidogrel [39]. En effet, ces molécules, associées à une inhibition plaquettaire puissante et prédictible, limitent la variabilité de réponse et la résistance plaquettaire persistante mise en évidence sous clopidogrel chez près de 30 % des patients caucasiens, liée à un défaut d'absorption et certains polymorphismes génétiques comme ceux du cytochrome P450 en particulier [40-42].

Secondairement, au-delà de la première année après l'événement initial, le traitement de prévention secondaire est bien codifié par les recommandations internationales [43]. En association à la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, à une adaptation du mode de vie et des règles diététiques, et à une éducation thérapeutique optimale, l'aspirine (indépendamment de l'implantation d'un stent et quel qu'en soit le type) [44,43], et les statines (avec un objectif de LDL-C inférieur à 0,7 g/dL) occupent une place

centrale [43]. De plus, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion s'associent à ces deux traitements incontournables en cas de dysfonction ventriculaire gauche [38]. Néanmoins, la place des bêtabloquants, dont l'évaluation remonte à l'ère préreperfusion, est discutée et le concept de traitement à vie est écorné du fait de l'absence d'impact établi sur le risque de récurrence ischémique. Plusieurs essais sont actuellement en cours pour tenter de répondre à cette question dont l'essai randomisé AβYSS (NCT03498066) qui évalue l'arrêt du bêtabloquant en comparaison à sa poursuite, 6 mois après un infarctus du myocarde non compliqué.

Quelle stratégie pour optimiser le traitement ?

En considérant la physiopathologie complexe de la maladie athérothrombotique, les objectifs du traitement de prévention secondaire apparaissent ainsi :

1) Diminuer la progression et l'extension de la maladie par une optimisation diététique et du mode de vie avec de l'exercice régulier.

2) Diminuer le risque de rupture ou d'érosion de plaques déjà présentes avec le rôle anti-inflammatoire et pléiotrope des statines ainsi que l'effet potentiel bénéfique de l'inhibition de l'enzyme de conversion sur la paroi artérielle.

3) Intensifier la stratégie antithrombotique pour lutter contre la formation de thrombus artériel ainsi que l'évolution de la maladie coronaire.

Le traitement médical optimal semble devoir être le plus individualisé possible avec désormais de nombreuses stratégies hypolipémiantes dont l'avènement des inhibiteurs du PCSK9 mais surtout antithrombotiques, combinant antiplaquettaires et anticoagulants [45,46].

Tout d'abord, l'une des premières stratégies d'intensification qui a été testée est l'association d'un inhibiteur du récepteur PAR-1 (*Protease Activated Receptor*), le vorapaxar, à la double antiagrégation plaquettaire (DAP) dans l'optique d'inhiber un maximum de voies d'activation plaquettaire. Suite à l'étude randomisée TRA-2P TIMI 50, stoppée prématurément à cause d'un excès d'hémorragies, ce traitement n'a pas été retenu dans l'arsenal thérapeutique [47]. Cibler une deuxième voie parallèlement au récepteur du P2Y12 n'a cependant pas été abandonné avec la place potentielle d'une inhibition conjointe des voies de la coagulation [48,49].

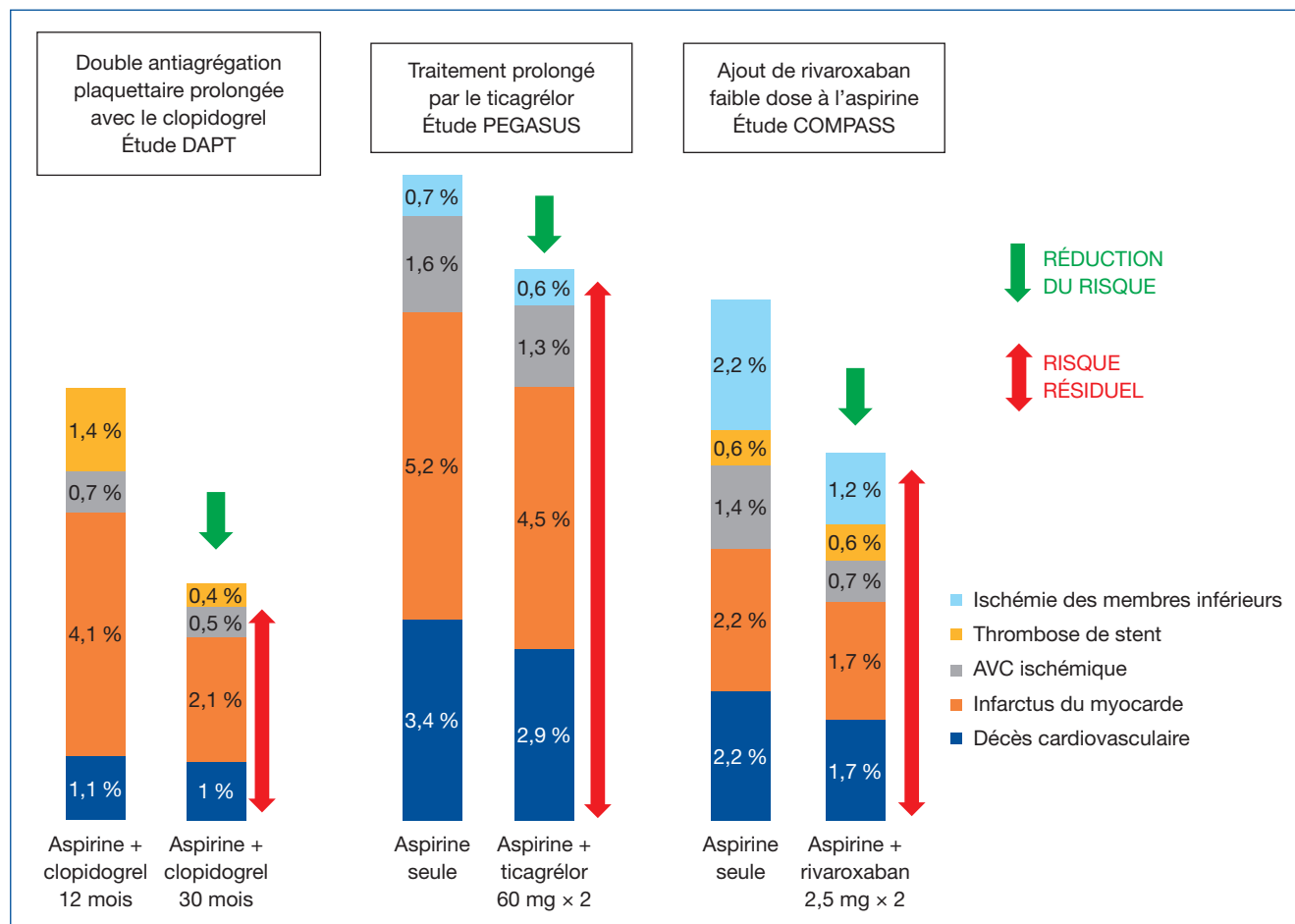


Figure 1. Événements cliniques résiduels en rapport avec les stratégies antithrombotiques envisageables en pratique clinique chez les patients à haut risque ischémique.

Figure adaptée à partir des données des essais DAPT [57], PEGASUS [25,58] et COMPASS [56,62,63].

AVC : accident vasculaire cérébral.

Bien que la prescription de warfarine en remplacement de l'aspirine [50], ou en association [51,52], augmente les saignements majeurs sans réduction des récurrences ischémiques, des anticoagulants oraux directs inhibants plus spécifiquement un facteur de coagulation ont pu être développés avec une fenêtre thérapeutique apparaissant plus adaptée. Néanmoins, les premiers essais en association à une DAP au décours d'un SCA ont été décevants aussi bien avec le dabigatran (étude RE-DEEM), ciblant la thrombine, sans effet sur les événements ischémiques mais avec une augmentation des saignements mineurs et majeurs [53], qu'avec l'apixaban, inhibiteur du facteur Xa avec l'essai APPRAISE-2 [54] stoppé prématurément devant un risque accru de complications hémorragiques.

La seule stratégie envisageable en pratique clinique, bien qu'actuellement non remboursée en France, repose sur l'utilisation du rivaroxaban (inhibiteur du facteur Xa) à faible dose (2,5 mg $\times$ 2/j), soit au décours immédiat du SCA en association à une DAP préférentiellement représentée par l'aspirine et le clopidogrel [55] ou chez les patients tout à fait stabilisés, plusieurs années après l'IDM initial, comme montré dans l'essai COMPASS récemment publié [56]. En association à l'aspirine, le rivaroxaban à faible dose (2,5 mg $\times$ 2/j) permettait ainsi une réduction des événements ischémiques (critère composite : décès cardiovasculaire, AVC ou IDM) en comparaison à l'aspirine seule après un suivi de 23 mois chez 27 395 patients (4,1 % vs 5,4 %, respectivement ; HR = 0,76 [0,66-0,86] ; $p < 0,001$) (Fig. 1) au prix d'une augmentation des saignements majeurs (3,1 % vs 1,9 %, respectivement ; HR = 1,70 [1,40-2,05] ; $p < 0,001$) mais sans différence concernant les décès liés aux hémorragies.

Une autre stratégie potentielle pour limiter le risque résiduel est la prolongation de la durée de la DAP en utilisant

le clopidogrel [57] ou plus récemment le ticagrélor à une dose réduite (60 mg $\times$ 2/j) permettant un meilleur bénéfice clinique net chez les patients à haut risque ischémique (diabétiques, pluritronculaires, insuffisants rénaux chroniques, antécédent récent d'IDM) (Fig. 1) [58]. Il est cependant à noter que le ticagrélor à cette posologie n'a pas obtenu de remboursement en France. Une méta-analyse combinant 6 essais randomisés incluant plus de 33 000 patients traités avec une DAP prolongée après la première année suivant l'IDM a ainsi montré une réduction de 22 % des événements cardiaques majeurs et de 15 % de la mortalité cardiovasculaire avec un traitement prolongé mais au prix d'une augmentation du risque relatif de saignements majeurs de 73 % [59]. L'intensification du traitement se doit ainsi d'être individualisée selon le risque ischémique ou hémorragique prédominant, les caractéristiques cliniques, la complexité du statut coronaire et de la revascularisation et peut être évaluée avec l'aide de scores pronostique et hémorragique tels que les scores DAPT [60] ou PRECISE-DAPT [61].

Cependant, malgré ces différentes stratégies antithrombotiques permettant la réduction, au moins partielle, des événements ischémiques (Fig. 1), il persiste un risque résiduel lié au caractère évolutif de la maladie coronaire nécessitant une individualisation du traitement et amenant à envisager des stratégies combinées selon le profil de chaque patient (Fig. 2).

Conclusion

Malgré la diminution drastique de la mortalité grâce à la prise en charge optimisée de la maladie coronaire, l'athéromatose

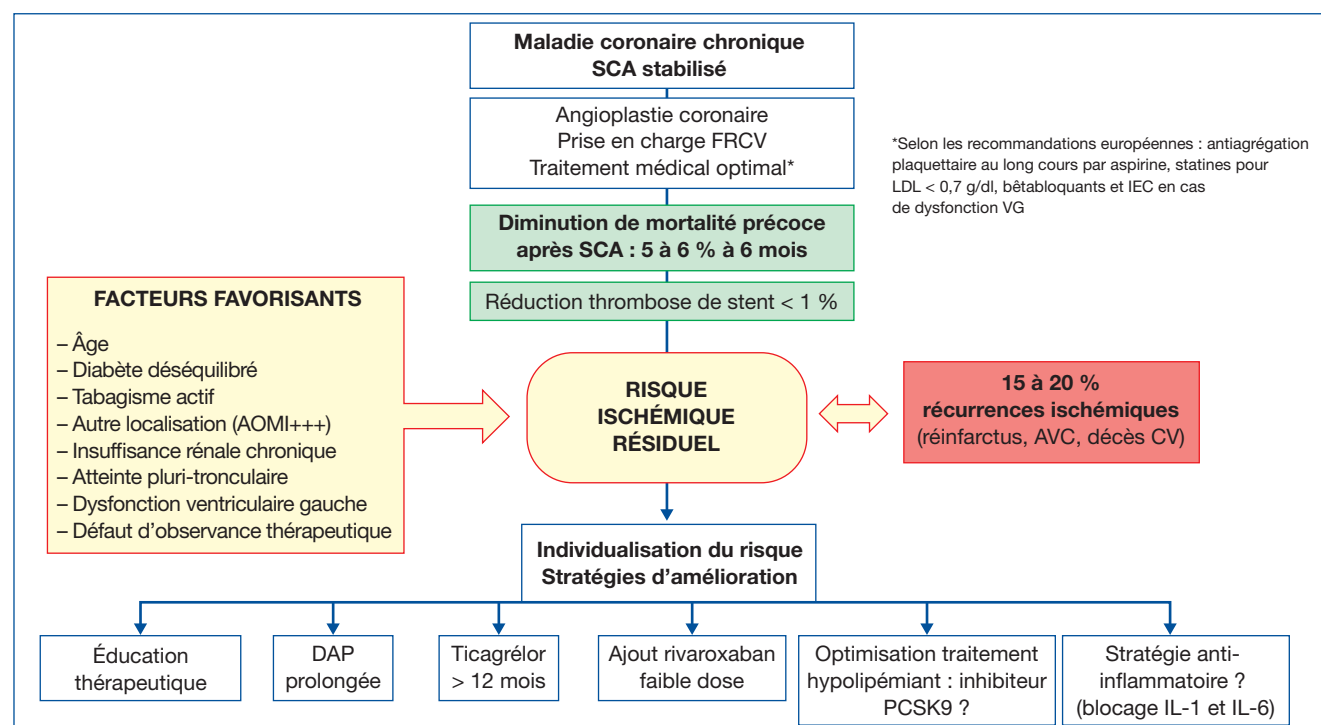


Figure 2. Risque thrombotique résiduel : facteurs favorisants et stratégies thérapeutiques d'amélioration.

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; CV : cardiovasculaire ; DAP : double antiagrégation plaquettaire ; FRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IL : interleukine ; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 ; SCA : syndrome coronaire aigu ; VG : ventricule gauche.

reste une maladie extensive associée à un risque de récurrence ischémique continue à la suite d'un premier événement. De nouvelles stratégies, antithrombotiques en particulier, s'associent désormais à l'arsenal thérapeutique et laissent entrevoir une individualisation de la prise en charge centrée non pas seulement sur le stent, mais sur le patient dans sa globalité.

Liens d'intérêts

Le Dr Benoit Lattuca déclare avoir reçu des bourses de recherche de la Fédération française de cardiologie, de l'Institut de cardiométabolisme et nutrition, des laboratoires Daiichi-Sankyo et Biotronik ainsi que des honoraires des laboratoires AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly et Novartis.

Le Pr Franck Boccara déclare avoir reçu des fonds de recherche de Amgen ainsi que des honoraires de Amgen, Sanofi, Viiv Healthcare, Gilead, AstraZeneca, Bayer, Novartis, MSD, Janssen.

Le Pr Ariel Cohen déclare avoir reçu des fonds de recherche de ARS, Boehringer Ingelheim, Novartis, RESICARD ainsi que des honoraires de Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Pfizer.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Références

- [1] Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;136:1908-19.
- [2] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- [3] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- [4] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- [5] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- [6] Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-64.
- [7] Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
- [8] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
- [9] Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2101-8.
- [10] Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;35:844-52.
- [11] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
- [12] Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, et al. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1617-25.
- [13] Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2:172-83.
- [14] Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol* 2016;39:670-7.
- [15] Stone SG, Serrao GW, Mehran R, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:543-51.
- [16] Chen DY, Li CY, Hsieh MJ, et al. Predictors of subsequent myocardial infarction, stroke, and death in stable post-myocardial infarction patients: A nationwide cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;2048872617730037.
- [17] Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, et al. Culprit and Non-culprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007174.
- [18] Silvain J, Vignalou JB, Barthélémy O, et al. Coronary revascularization in the diabetic patient. *Circulation* 2014;130:918-22.
- [19] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- [20] Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *J Am Heart Assoc* 2016;5(10).
- [21] Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-45.
- [22] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.
- [23] Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1173-7.
- [24] Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:1195-202.
- [25] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.

- [26] Secemsky EA, Yeh RW, Kereiakes DJ, et al. Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting Among Patients With Peripheral Arterial Disease: A Subanalysis of the Dual Antiplatelet Therapy Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:942-54.
- [27] Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, et al. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: The randomized AMERICA Study. *Int J Cardiol* 2018;254:36-42.
- [28] Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med* 2010;15:259-65.
- [29] Inohara T, Pieper K, Wojdyla DM, et al. Incidence, timing, and type of first and recurrent ischemic events in patients with and without peripheral artery disease after an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2018;201:25-32.
- [30] Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-402.
- [31] Valgimigli M, Sabaté M, Kaiser C, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ* 2014;349:6427.
- [32] Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, et al. Nonculprit Plaque Characteristics in Patients With Acute Coronary Syndrome Caused by Plaque Erosion vs Plaque Rupture: A 3-Vessel Optical Coherence Tomography Study. *JAMA Cardiol* 2018;3:207-14.
- [33] Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J* 2014;167:59-67.
- [34] Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8.
- [35] Cohen M. Oral antiplatelet therapy for acute and chronic management of NSTEMI ACS: residual ischemic risk and opportunities for improvement. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:489-99.
- [36] Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-84.
- [37] May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:s5-10.
- [38] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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* 2018;39:119-77.
- [39] Grimaldi-Bensouda L, Danchin N, Dallongeville, et al. Effectiveness of new antiplatelets in the prevention of recurrent myocardial infarction. *Heart* 2018;104:1583-92.
- [40] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1505-16.
- [41] Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
- [42] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
- [43] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- [44] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
- [45] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- [46] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
- [47] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.
- [48] Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
- [49] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
- [50] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
- [51] Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:389-96.
- [52] Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
- [53] Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
- [54] Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
- [55] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- [56] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
- [57] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
- [58] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- [59] Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9.
- [60] Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2492-502.
- [61] Costa F, van Klaveren D, James S, et al. 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;389:1025-34.
- [62] Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
- [63] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.