

## Comentario editorial

## Falta de adherencia al tratamiento antiagregante plaquetario doble: viejos problemas sin nuevas soluciones



## Nonadherence to dual antiplatelet therapy: old problems without new solutions

Luis Ortega-Paz<sup>a</sup>, Roxana Mehran<sup>b</sup> y Dominick J. Angiolillo<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Florida, Estados Unidos<sup>b</sup> The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 28 de octubre de 2023

El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) mediante ácido acetilsalicílico más un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> es un método recomendado por la guía como de clase I para los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP)<sup>1</sup>. Aunque las pautas de TAPD son relativamente breves (hasta 12 meses), la falta de adherencia al TAPD es bastante frecuente y tiene importantes consecuencias pronósticas. En 2013, el registro de patrones de falta de adherencia al TAPD de los pacientes tratados con implante de *stents* (PARIS) sentó las bases para un mejor conocimiento de las consecuencias de la falta de adherencia al TAPD después de la ICP, principalmente con el inhibidor del P2Y<sub>12</sub> clopidogrel<sup>2</sup>. A los 2 años, la interrupción del TAPD se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en comparación con lo observado en los pacientes que mantuvieron la adherencia, y se observó que el riesgo dependía del tiempo y era máximo en los pacientes que mostraban falta de adherencia en la primera semana. Aunque los datos del registro PARIS continúan siendo de interés, la introducción de los inhibidores del P2Y<sub>12</sub> orales de nueva generación (es decir, prasugrel y ticagrelor) y los cambios en la práctica clínica por lo que respecta a las pautas de TAPD plantean la necesidad de validar los conceptos básicos derivados de este registro de referencia.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, los investigadores del registro CREA-ARIAM ofrecen una perspectiva sobre los patrones de falta de adherencia al TAPD basado en ticagrelor, en comparación con clopidogrel, y su asociación con los resultados clínicos en los pacientes con SCA<sup>3</sup>. En resumen, se trata de un subanálisis preespecificado del registro CREA-ARIAM (*Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Safety and effectiveness of switching between antiplatelet agents*), que es una ampliación iniciada por los investigadores del registro principal ARIAM-Andalucía (*Analysis of delay in acute myocardial infarction in Andalucía*)<sup>4</sup>.

En el estudio se incluyó a participantes con un SCA que ingresaron en unidades de cuidados intensivos cardiacos y para los que se decidió la prescripción de al menos 12 meses de TAPD con clopidogrel

o ticagrelor. Los criterios de exclusión principales fueron los antecedentes de hemorragia intracraneal o una hemorragia mayor reciente y los pacientes dados de alta con tratamiento de prasugrel o anticoagulación oral. El objetivo principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un MACE (objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, ictus, revascularización no programada de la lesión diana y trombosis definitiva del *stent*) a 1 año<sup>5</sup>. Los eventos hemorrágicos se definieron según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium*<sup>6</sup>. La exposición al TAPD y los eventos relacionados se evaluaron de manera prospectiva y sistemática después del alta en visitas hospitalarias y telefónicas al cabo de 1, 6 y 12 meses mediante un cuestionario específicamente diseñado para evaluar la adherencia al TAPD junto con el cálculo de la razón de posesión. El cese se definió como cualquier interrupción no programada del TAPD antes de los 12 meses, incluidas las interrupciones temporales (< 14 días) y las suspensiones definitivas (> 3 días), con o sin cese de la administración de ácido acetilsalicílico. El cese de la medicación respecto a la fecha de alta hospitalaria se clasificó como temprano (< 90 días) o tardío (> 90 días). En el plazo de 1 año, 1 de cada 12 participantes incluidos en el registro tras un SCA notificó espontáneamente algún tipo de cese del TAPD. En comparación con la retirada de la medicación recomendada por un médico, la interrupción produjo un riesgo de MACE significativamente superior. Tras un ajuste respecto a la duración del TAPD, no se apreciaron diferencias en los MACE entre los pacientes tratados con ticagrelor y los tratados con clopidogrel.

Debe felicitarse a los investigadores por esta investigación, que aporta evidencia basada en la práctica clínica real sobre la falta de adherencia a ticagrelor, en comparación con clopidogrel, de los pacientes con SCA. Los puntos fuertes del estudio son su tamaño muestral relativamente grande (n = 2.180), los métodos de evaluación específicos de la adherencia y la vigilancia mediante la razón de posesión de medicación. En el plazo de 1 año, la incidencia de cese del TAPD notificado por los pacientes fue del 8,3%. De este porcentaje, el 6,0% correspondió a retiradas de la medicación según las instrucciones del médico y el 2,4% fueron interrupciones no prescritas. Del total de ceses del TAPD notificados por los pacientes, la mayoría fueron interrupciones definitivas del TAPD después de los primeros 6 meses (88,5%), que en la mayor parte de los casos correspondieron tan solo al inhibidor del P2Y<sub>12</sub>. En cambio, una minoría (11,5%) refirió inte-

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.05.008>, *Rev Esp Cardiol.* xxxx;xx:xx-xx

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dominick.angiolillo@jax.ufl.edu (D.J. Angiolillo).

✉ @Ortega\_Paz (L. Ortega-Paz), @Drroxmehran, @UFMedicineJax

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.08.008>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

rrupciones temporales, de una mediana < 1 semana. Aunque las diferencias en las definiciones dificultan la realización de cualquier comparación entre estudios, los resultados del registro CREA-ARIAM son similares a los descritos en investigaciones previas<sup>2,7</sup>. En el registro PARIS, en el plazo de 1 año, un 11,5% de los participantes refirieron la suspensión definitiva del tratamiento (la retirada de la medicación recomendada por el médico a los pacientes para los que se consideró que el TAPD ya no era necesario); un 9,8%, una interrupción (un cese temporal debido a una necesidad quirúrgica con reinstauración del TAPD en un plazo de 14 días), y un 4,6%, una interrupción no prescrita (cese debido a sangrado o falta de adherencia). El perfil de la falta de adherencia fue similar en los registros CREA-ARIAM y PARIS, en los que la mayoría de los participantes suspendieron de manera definitiva o temporal el TAPD después de los 6 meses por instrucción médica. Las suspensiones temporales de los pacientes que las refirieron fueron < 1 semana.

Los factores asociados con el cese del TAPD estaban intensamente relacionados con unas características de riesgo hemorrágico alto o con la estrategia terapéutica elegida (*stent* metálico, cirugía de revascularización coronaria y tratamiento médico)<sup>8</sup>. El riesgo de cese del TAPD fue máximo para los participantes con un infarto de miocardio y ausencia de obstrucción en las arterias coronarias, lo cual probablemente indique el papel poco claro del TAPD en esa cohorte de pacientes<sup>9</sup>. En cambio, las características de complejidad de la ICP (ICP de múltiples vasos, solapamiento de *stents* y más de 1 *stent*) se asociaron con una menor probabilidad de cese del TAPD. Estos resultados apuntan a que los factores clave en la toma de la decisión que condujeron al cese del TAPD estuvieron relacionados en su mayor parte con el riesgo hemorrágico e isquémico. A diferencia de lo indicado por cierta evidencia, la disnea no se asoció con el cese del TAPD<sup>10</sup>. En realidad, que menos del 1% de los participantes refirieran que la disnea asociada al ticagrelor motivó el cese del fármaco plantea dudas respecto a la determinación de este efecto adverso frecuente asociado a una tasa de abandono del fármaco de un ~5%<sup>11</sup>.

Los autores identificaron diferentes patrones de cese del TAPD. En el conjunto de la cohorte hubo una incidencia significativamente superior de ceses tardíos entre los participantes tratados con clopidogrel, que se debió principalmente a las retiradas definitivas de la medicación por recomendación del médico. Sin embargo, en los participantes que refirieron espontáneamente una interrupción del tratamiento, hubo una incidencia superior de los ceses tempranos, que fueron más frecuentes en los tratados con ticagrelor y se debieron sobre todo a la falta de adherencia (por la percepción de que no se obtenía un beneficio adicional prolongando el tratamiento, problemas relacionados con la administración o falta de acceso o asequibilidad). Estos patrones corresponden a situaciones frecuentes en la práctica clínica cotidiana que se comentan en las guías actuales: a) retirada del TAPD por recomendación del médico, como consecuencia de eventos adversos (principalmente de hemorragia) o debido a un riesgo hemorrágico alto o un riesgo de isquemia bajo en pacientes que ya han completado un periodo razonable de TAPD (p. ej., > 180 días)<sup>12</sup>; b) desescalada no programada de los inhibidores del P2Y<sub>12</sub> potentes debido al riesgo hemorrágico alto (sangrado o aparición de la necesidad de anticoagulación oral) o el riesgo isquémico bajo<sup>12</sup>; c) interrupción temporal del TAPD de pacientes que no necesitan técnicas invasivas o intervenciones quirúrgicas (> 180 días después de la intervención índice)<sup>13</sup>; y d) interrupción no prescrita del TAPD debida a falta de adherencia. Estos patrones corresponden a medidas adoptadas por los médicos a cargo de los pacientes (reducción de la duración, desescalada o interrupción por cirugía o intervenciones) para adaptarse a los cambios en sus características de riesgo y los eventos adversos durante el primer año después de la ICP.

Durante el primer año, la mayor parte de los episodios se agruparon en los primeros 90 días. El cese del TAPD se asoció con un mayor riesgo de MACE debido a la peor evolución de los

pacientes que notificaron una interrupción no prescrita, pero sin diferencias significativas con los que refirieron un cese recomendado por el médico. Los resultados del registro CREA-ARIAM concuerdan con los resultados del registro PARIS, lo cual indica claramente que los ceses no prescritos que se producen en una fase temprana se asocian con un peor resultado clínico en comparación con el de los pacientes con buena adherencia al TAPD<sup>2</sup>. En cambio, en un registro anterior más pequeño llevado a cabo en otra región de España, se indicó que el cese no prescrito del TAPD no se asociaba con peor resultado clínico<sup>7</sup>. A la vista de la evidencia existente, consideramos que el cese no prescrito temprano, en especial durante la primera semana después de la ICP, es un importante factor de riesgo de MACE, incluida la trombosis del *stent*. Aunque los datos observacionales no permiten respaldar la causalidad, estos resultados son plausibles desde un punto de vista biológico, ya que el riesgo máximo coincide con el riesgo protrombótico o inflamatorio residual alto después de un SCA en un momento en el que la superficie del *stent* no está aún endotelizada y es protrombótica<sup>1</sup>.

Tiene especial interés que, en comparación con el clopidogrel, el ticagrelor no se asociara con un mayor riesgo de suspensión prematura reportada por el paciente (*hazard ratio* ajustada [HRa] = 0,97; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,93-1,01; p = 0,08). El riesgo ajustado de MACE después del cese del TAPD fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ticagrelor que en los tratados con clopidogrel, con independencia del tipo de cese de la administración (ticagrelor, HRa = 1,59; IC95%, 1,17-2,17; p = 0,003; clopidogrel, HRa = 1,26; IC95%, 1,03-1,55; p = 0,023; P<sub>interacción</sub> < 0,001). Tiene interés señalar que, cuando se analizó este resultado teniendo en cuenta la cronología y el patrón del cese, la interacción solo fue significativa en los participantes que reportaron ceses no prescritos tempranos (ticagrelor, HRa = 4,77; IC95%, 3,42-6,67; p < 0,001; clopidogrel, HRa = 1,69; IC95%, 1,18-1,42; p = 0,004; P<sub>interacción</sub> < 0,001), sin que se apreciaran interacciones significativas en ninguna de las demás comparaciones, incluida la de la retirada temprana o tardía recomendada por el médico y la del cese no prescrito tardío. Estos resultados del registro CREA-ARIAM no concuerdan con la evidencia previa derivada de ensayos controlados y aleatorizados (ECA), que muestran tasas más altas de cese prematuro del ticagrelor que de la medicación de comparación<sup>11</sup>. En un metanálisis de 4 ECA controlados con placebo en los que se comparó el ticagrelor con el clopidogrel o el ácido acetilsalicílico (n = 66.870) para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, a los 18 meses la interrupción prematura del ticagrelor se produjo en un 25% de los participantes (riesgo relativo de interrupción del ticagrelor en comparación con el control, 1,25; IC95%, 1,11-1,39) y estuvo relacionada con eventos adversos, en su mayoría hemorragias y disneas<sup>11</sup>. Es de destacar que, en comparación con el clopidogrel o el ácido acetilsalicílico, el riesgo relativo de interrupción del tratamiento debido a disnea durante el seguimiento fue 6,4 veces superior y el riesgo relativo de hemorragia, 3,2 veces superior. En los estudios observacionales se han presentado resultados diversos, pero en general los datos son favorables a la hipótesis de que el TAPD a base de ticagrelor se asocia con unas tasas de adherencia inferiores a las del TAPD con clopidogrel<sup>14-16</sup>. En un estudio retrospectivo de gran tamaño y con emparejamiento mediante puntuación de propensión de los participantes con SCA (n = 62.580) llevado a cabo en los Estados Unidos y Corea del Sur, se observó una razón de posesión de medicación uniformemente inferior en los tratados con un TAPD a base de ticagrelor en comparación con los tratados con un TAPD con clopidogrel, sin que hubiera diferencias en los eventos adversos clínicos netos (es decir, la combinación de eventos isquémicos y hemorrágicos) a 1 año<sup>15</sup>. En otro estudio de cohorte de gran tamaño en pacientes con SCA a los que se practicó una ICP

(n = 14.450) llevado a cabo en Dinamarca, el TAPD con ticagrelor se asoció con una tasa de adherencia un 5% inferior a la del TAPD a base de clopidogrel, y el 14% de los participantes en tratamiento con ticagrelor cambiaron de tratamiento para pasar a otro inhibidor del P2Y<sub>12</sub>, principalmente clopidogrel<sup>16</sup>. En cambio, en un estudio de cohorte de gran tamaño en el que se incluyó a participantes con SCA (n = 11.185), llevado a cabo en Canadá, los pacientes tratados con un TAPD a base de ticagrelor presentaron unas tasas de adherencia a la renovación de la prescripción superiores a las observadas con el TAPD con clopidogrel (el 81,6 frente al 73,9%; p < 0,001), pero el ticagrelor se asoció con una tasa de cambio de tratamiento superior a la del clopidogrel (el 14,0 frente al 2,3%; p < 0,001)<sup>14</sup>. Además, una mayor adherencia (≥ 80%) se asoció con mejor resultado clínico, en comparación con el de la adherencia baja (< 80%), sin que se observara una interacción con el tipo de inhibidor del P2Y<sub>12</sub>. En conjunto, los datos de alta calidad de los ECA indican claramente que el ticagrelor se asocia con una adherencia inferior que al clopidogrel. Sin embargo, no está claro si esta menor tasa de adherencia tiene una repercusión directa en los resultados o no, ya que los ECA no proporcionan análisis específicos de la adherencia y los resultados obtenidos en los estudios observacionales son diversos.

Los resultados presentados por el registro CREA-ARIAM deben interpretarse teniendo en cuenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el estudio puede tener posibles sesgos de selección debido a su diseño observacional. Dados los criterios de selección, solo se llegó a analizar un 77% de la muestra final. Es de destacar que la elección del TAPD quedó al criterio del médico a cargo del tratamiento y que la evaluación de la adherencia se basó en lo referido por los propios pacientes, lo cual puede comportar un sesgo de recuerdo. En segundo lugar, el estudio se llevó a cabo entre 2015 y 2019, en un sistema de asistencia sanitaria específico. Por lo tanto, es posible que los resultados no sean generalizables. En tercer lugar, la exclusión de los tratados con un TAPD a base de prasugrel es una limitación importante, ya que impide comparar los 2 inhibidores del P2Y<sub>12</sub> potentes que se recomiendan con preferencia al clopidogrel para los pacientes con SCA. En cuarto lugar, el hecho de no seguir las definiciones de consenso del *Non-adherence Academic Research Consortium* (NARC) dificulta la estandarización y la comparación de los resultados con los de otros estudios<sup>17</sup>. En quinto lugar, no está claro en qué medida la evaluación activa de la adherencia pudo crear un infradiagnóstico (fomentar la adherencia de los pacientes) o un sobrediagnóstico (detectar a los pacientes en riesgo y fomentar el cambio de un inhibidor del P2Y<sub>12</sub> a otro) de los eventos de falta de adherencia. En última instancia, no está claro de qué forma se corresponden estos resultados con las pautas más recientes de TAPD (menor duración, desescalada y estrategias sin ácido acetilsalicílico), ya que, en rigor, estas estrategias se considerarían falta de adherencia, pero actualmente se recomiendan en las guías. A este respecto, la aplicación de las definiciones de falta de adherencia del NARC (es decir, suspensión sostenida de la pauta del estudio durante un periodo superior al de la vida farmacológica) podría ser útil para superar esa limitación.

Los sistemas de asistencia sanitaria deben intensificar sus esfuerzos por identificar a los pacientes con riesgo de falta de adherencia al TAPD y reaccionar con rapidez. Las aplicaciones de telefonía móvil y los consultorios específicos pueden fomentar la adherencia a la medicación, pero su aplicación en la práctica clínica es marginal<sup>17</sup>. La identificación de los pacientes con falta de adherencia en la práctica clínica diaria resulta difícil y se carece de instrumentos específicos para ello. Por consiguiente, podría ser de gran interés la aplicación de algoritmos de inteligencia artificial en registros de salud electrónicos que permiten identificar a los pacientes con riesgo de falta de adherencia al TAPD y notificarlo al médico a cargo del tratamiento y al propio paciente. Los clínicos deben evaluar detalladamente los

factores biológicos (riesgo hemorrágico alto, riesgo de isquemia y necesidad de cirugía y técnicas invasivas) y sociales (asequibilidad, accesibilidad, perspectiva de la enfermedad y apoyo del entorno) para elegir pautas de TAPD seguras y eficaces personalizadas según las características de cada paciente. Algunas consideraciones prácticas que merecen mención son: a) las pautas de TAPD de corta duración para los pacientes con riesgo hemorrágico alto o riesgo isquémico bajo o que requieren intervenciones quirúrgicas o técnicas invasivas podrían evitar un cese prematuro o una interrupción del TAPD; b) la determinación genotípica de los alelos del citocromo P450 2C19 podría aportar una información importante para respaldar el TAPD con clopidogrel o para una desescalada programada, en especial para los pacientes con un riesgo hemorrágico alto o con SCA; c) la evaluación del riesgo de disnea (p. ej., enfermedades respiratorias concomitantes) y el fomento de la instrucción sanitaria del paciente podrían evitar el cambio de ticagrelor a prasugrel o clopidogrel, y d) la identificación de los pacientes con un riesgo de falta de adherencia alto y la adopción de estrategias que no requieren una adherencia crítica al TAPD (cirugía de revascularización coronaria o tratamiento médico) podrían evitar los eventos adversos consecuencia de un cese temprano y no prescrito del TAPD.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

R. Mehran declara haber recibido subvenciones de Abbott Laboratories, AstraZeneca, Bayer, Beth Israel Deaconess, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, DSI, Medtronic, Novartis Pharmaceuticals y OrbusNeich; pagos personales de Abbott Laboratories, Boston Scientific, Medscape/WebMD, Siemens Medical Solutions, PLx Opco Inc/dba PLx Pharma Inc, Roivant Sciences, Sanofi y Medtelligence (Janssen Scientific Affairs); otros de Abbott Laboratories, otro tipo de apoyos de Abiomed, Bristol-Myers Squibb, Claret Medical, Elixir Medical, The Medicines eCompany, Spectranetics/Philips/Volcano Corp y Watermark Research Partners; y apoyo no económico y otro tipo de apoyo de Regeneron Pharmaceuticals e Idorsia Pharmaceuticals Ltd. D.J. Angiolillo declara haber recibido pagos por consultoría u honorarios de Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Biosensors, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, CSL Behring, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Haemonetics, Janssen, Merck, Novartis, PhaseBio, PLx Pharma, Pfizer, Sanofi y Vectura; D.J. Angiolillo declara también que su centro ha recibido subvenciones de investigación de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biosensors, Celo-Nova, CSL Behring, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Gilead, Idorsia, Janssen, Matsutani Chemical Industry Co, Merck, Novartis y la Scott R. MacKenzie Foundation. L. Ortega-Paz declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2022;17:e1371–e1396.
2. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714–1722.
3. Almendro-Delia M, Padilla-Rodríguez G, Hernández-Meneses B, et al. Non-adherence to ticagrelor versus clopidogrel and clinical outcomes in patients with ACS Results from the CREA-ARIAM registry. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2023.05.011>.
4. Almendro-Delia M, Blanco-Ponce E, Carmona-Carmona J, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome: An On-Treatment Analysis From a Multicenter Registry. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:887748.

5. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–2351.
6. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
7. Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, et al. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1333–1339.
8. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2632–2653.
9. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Brugaletta S, Angiolillo DJ. The Role of Antiplatelet Therapy in Patients With MINOCA. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:821297.
10. Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ariotti S, et al. Adenosine and Ticagrelor Plasma Levels in Patients With and Without Ticagrelor-Related Dyspnea. *Circulation*. 2018;138:646–648.
11. Arora S, Shemisa K, Vaduganathan M, et al. Premature Ticagrelor Discontinuation in Secondary Prevention of Atherosclerotic CVD: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2454–2464.
12. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
13. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826–3924.
14. Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Intern Med*. 2020;180:420–428.
15. You SC, Rho Y, Bickdeli B, et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Net Adverse Clinical Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2020;324:1640–1650.
16. Thrane PG, Olesen KKW, Wurtz M, et al. Effectiveness and Safety of Ticagrelor Implementation in Patients with Acute Coronary Syndrome undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cohort Study in Western Denmark. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;14:100301.
17. Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, Vrijens B, et al. Standardized classification and framework for reporting, interpreting, and analysing medication non-adherence in cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Non-adherence Academic Research Consortium (NARC). *Eur Heart J*. 2019;40:2070–2085.