

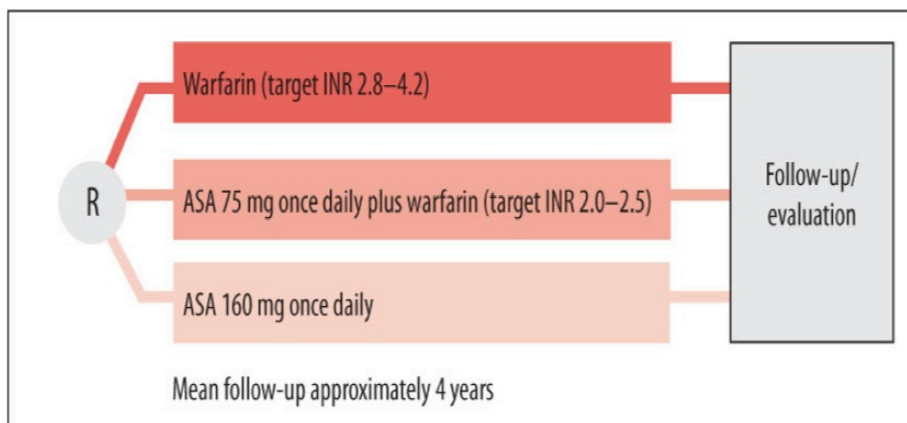
Commento allo studio COMPASS

A cura di Maurizio Del Pinto

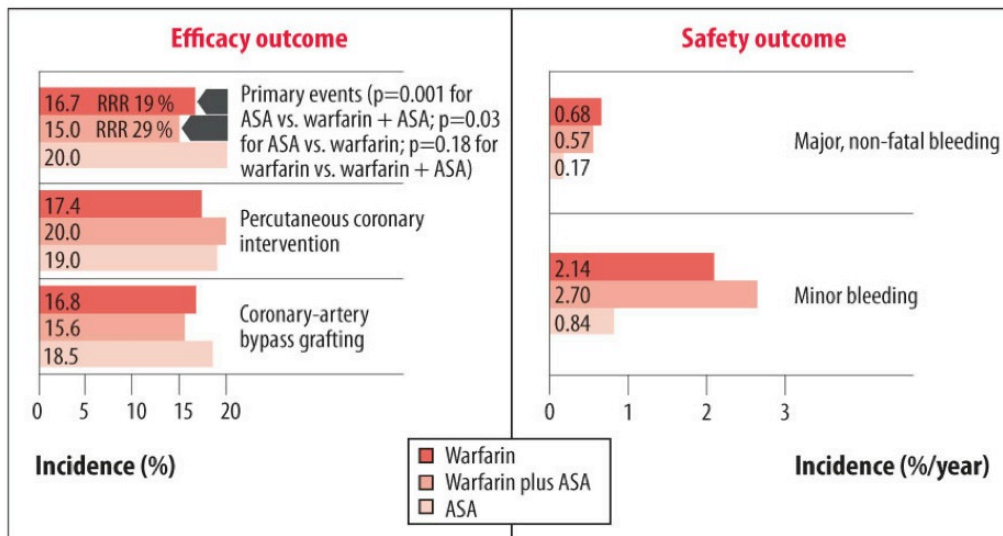
Lo studio Compass, recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (1), è un ampio studio clinico di prevenzione secondaria di eventi aterotrombotici vascolari precocemente interrotto per evidente beneficio clinico.

Prima di definirne le caratteristiche, va detto che con questo studio si giunge a una importante conclusione in un ambito di ricerca clinica che dura da almeno vent'anni. Infatti, l'idea che la sola aspirina in prevenzione secondaria, dopo infarto miocardico, non fosse sufficiente, era stata già esplorata nello studio WARIS II (2), dell'anno 2002, di cui riportiamo brevemente disegno e dati di efficacia e safety nelle figure 1 e 2.

Disegno studio WARIS II



Dati di Efficacia e di Sicurezza



Hurlen M. et al. N Engl J Med 2002.

L'idea esplorata nel WARIS II è che associare un anticoagulante a basso dosaggio, come warfarin (target INR 2,0-2,5) ad ASA, sia più efficace di solo ASA nel ridurre l'endpoint primario combinato di morte, re-infarto non fatale o stroke tromboembolico. In effetti, come si vede nella figura 2, rispetto alla sola aspirina la combinazione di ASA+ warfarin ha ridotto gli eventi cumulati del 29%. Sul versante sicurezza, warfarin + ASA ha prodotto una maggior incidenza di sanguinamenti maggiori non fatali. La popolazione totale dello studio era però di solo 3630 pazienti, di età inferiore ai 75 anni, dimessi vivi dopo un infarto miocardico acuto.

Tale studio non ha prodotto però nessun sostanziale cambiamento nella terapia di prevenzione secondaria di eventi cardio-cerebrovascolari. La terapia con ASA a basso dosaggio rimane il cardine fondamentale in prevenzione secondaria.

Lo studio CAPRIE prima, nel 1996, pur in presenza di dati parziali di efficacia, non aveva apportato sostanziali novità in tema di terapia di associazione a lungo termine con un altro antiaggregante, clopidogrel, mentre recentemente, nel 2012, nello studio ATLAS-ACS TIMI 51, rivaroxaban a bassa dose (2,5 mg x 2) più singola o duplice terapia antiaggregante ha dimostrato di essere più efficace del solo ASA dopo un evento coronarico acuto, esplorando così una terapia antitrombotica che agisse sia sul versante antiaggregante che sul versante dell'anticoagulazione.

Il punto fondamentale è che in questi vent'anni è rimasta senza risposta una domanda essenziale: quale strategia terapeutica antitrombotica adottare, oltre alla sola aspirina, dopo un evento aterotrombotico vascolare stabilizzato? In altri termini, i pazienti con vasculopatia cronica cerebrale, periferica, con cardiopatia ischemica stabile e i pazienti dopo CABG come possono ridurre il loro rischio residuo di eventi ischemici futuri?

Lo studio COMPASS fornisce una risposta importante che dovrà essere ben conosciuta e analizzata.

Condizione clinica analizzata.

Prevenzione secondaria cardiovascolare.

Obiettivo

Confrontare l'efficacia e la sicurezza di 2 dosi di Rivaroxaban (2,5 mg bid) + ASA 100 mg, oppure Rivaroxaban (5 mg bid) da solo, versus la sola aspirina (100 mg die), in soggetti con vasculopatia aterosclerotica stabile.

Disegno dello Studio

Randomizzato, in doppio cieco.

Trattamento attivo: rivaroxaban 2,5 mg bid + ASA 100 mg (n=9152 pazienti), Rivaroxaban (5 mg di bid) da solo (n=9117 pazienti).

Trattamento di controllo: solo ASA 100 mg die (n=9126 pazienti).

Endpoints

Endpoint primario di efficacia: endpoint composito di morte cardiovascolare, stroke, infarto miocardico.

Endpoint secondario di efficacia: (3 endpoint secondari prespecificati): composito di stroke ischemico, infarto miocardico, ischemia acuta degli arti (ALI) o morte coronarica. Composito di stroke ischemico, infarto miocardico o morte cardiovascolare, ischemia acuta degli arti. Morte per ogni causa.

Endpoint terziario di efficacia: include i singoli componenti degli endpoint primario e secondario, le re-ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, la rivascularizzazione, l'amputazione di arto, trombosi di stent, angina, insufficienza cardiaca, tromboembolismo venoso, arresto cardiaco resuscitato e le nuove diagnosi di cancro.

Endpoint primario di sicurezza: sanguinamenti maggiori definiti secondo i criteri modificati della ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

Partecipanti al Trial

27.400 pazienti con coronaropatia, malattia arteriosa periferica, o entrambe. Nei pazienti < 65 anni e malattia coronarica presenza di almeno altri 2 letti vascolari coinvolti o di almeno due fattori di rischio tra: fumo, diabete, clearance creatinina < 60 ml/min, insufficienza cardiaca, stroke ischemico non lacunare da > 1 mese.

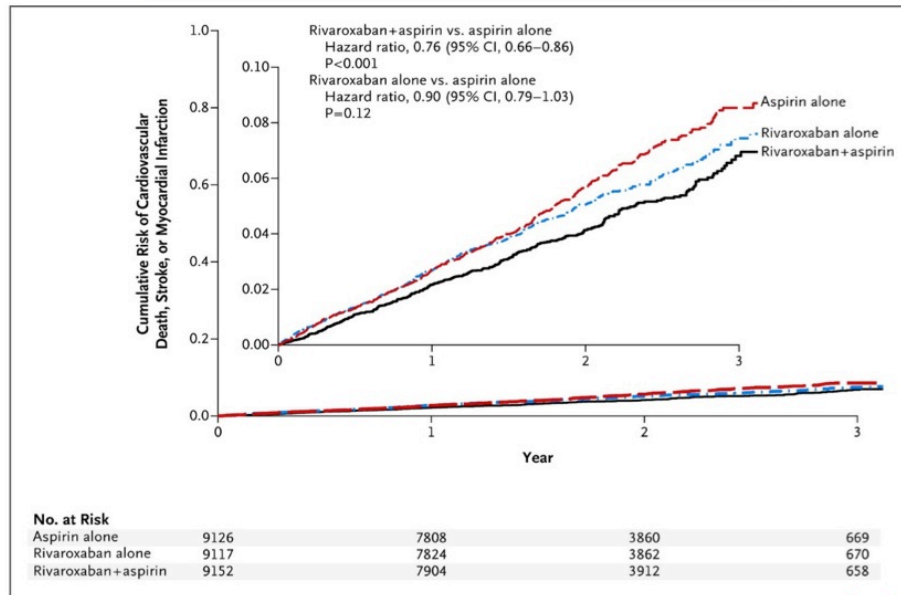
Criteri di esclusione dal trial: alto rischio di sanguinamento, stroke recente, stroke emorragico o lacunare pregresso, insufficienza cardiaca severa, insufficienza renale severa (GFR < 15 ml/min), duplice terapia antiplastrinica in atto, terapia anticoagulante orale in atto.

Risultati

Endpoint di efficacia: lo studio era disegnato con un endpoint primario *event driven* ed è stato interrotto precocemente per significativa superiorità del trattamento con rivaroxaban 2,5 mg bid + ASA 100 mg. L'outcome primario combinato di morte cardiovascolare, stroke o infarto miocardico si è verificato in 379 pz (4,1%) assegnati a rivaroxaban 2,5 mg bid + ASA, in 448 pz (4,9%) assegnati a rivaroxaban 5 mg bid da solo e in 496 pz (5,4%) assegnati al trattamento di controllo con solo ASA 100 mg.

Tale risultato è statisticamente significativo e la differenza di eventi si evidenzia precocemente fin dai primi mesi di trattamento (si veda la figura 3). Si è registrata inoltre una ridotta mortalità globale e una ridotta mortalità cardiaca e cardiovascolare.

Risultati Studio Compass: Endpoint Primario



Eikelboom JW et al. N Engl J Med. 2017

È di notevole impatto clinico, data l'elevata numerosità della popolazione studiata, la presenza di significatività statistica a favore del trattamento con rivaroxaban a bassa dose + ASA anche negli endpoint secondari e terziari prespecificati e in particolare una riduzione significativa di stroke ischemico e delle complicanze più temibili dell'arteriopatia obliterante periferica come le amputazioni di arto.

Da ultimo, ma rilevante, è la significativa riduzione della mortalità con 313 decessi nel gruppo rivaroxaban + ASA versus 378 nel gruppo ASA (3,4% vs 4,1%, HR 0,82, CI 0,71 to 0,96, P=0,01).

Sicurezza: si sono registrati più sanguinamenti maggiori, ma non fatali, nel gruppo trattato con rivaroxaban 2,5 mg + ASA vs il gruppo aspirina: 281 pz (3,1%) vs 170 pz (1,9%) con un HR di 1,70. Non si sono registrati comunque eccessi di sanguinamenti cerebrali, fatali o coinvolgenti organi critici. Il *net clinical benefit* è risultato comunque a favore del gruppo trattato con rivaroxaban 2,5 mg vs il gruppo con solo aspirina.

Sommario

Lo studio Compass ha arruolato un'ampia popolazione di pazienti. Questo ha consentito, pur in presenza di patologie aterosclerotiche diverse, l'analisi di diversi e significativi endpoint. Rispetto alla sola aspirina, un trattamento combinato di ASA + rivaroxaban 2,5 mg bid conferisce un sostanziale beneficio *in prevenzione secondaria* ai pazienti affetti da cardio-cerebro-vasculopatia *stabile*. Tale beneficio, una riduzione del 24% di eventi e un *net clinical benefit* del 20%, si manifesta in varie condizioni cliniche di aterotrombosi vascolare: dopo infarto miocardico, CABG, stroke ischemico e vasculopatia periferica e in pazienti di tutte le età (sono stati arruolati anche pazienti > 75 anni).

Una recente metanalisi (3) dimostra che anche la duplice terapia antiplastrinica nel

paziente con coronaropatia cronica stabile è più efficace della sola aspirina in prevenzione secondaria. Si rendono dunque disponibili due approcci per la riduzione di eventi aterotrombotici in prevenzione secondaria: ASA + un P2Y12 inibitore e ASA + inibitore del fattore Xa. Ciò consentirà di definire un tipo di terapia antitrombotica individualizzata.

La sfida maggiore è però come organizzare il follow-up a lungo termine del paziente con patologia aterosclerotica vascolare stabile ora che abbiamo dati consistenti per un nuovo approccio terapeutico.

Bibliografia:

1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017.
2. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347:969-74.
3. Udell JA, Bonaca MP, Collet J-P, 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.