



COMPASS

Prof. Paolo Calabrò


Università della Campania «Luigi Vanvitelli», Napoli

AORN Sant'Anna e San Sebastiano,
Caserta

HOT TOPICS IN CARDIOLOGIA 2021

27 e 28 Settembre

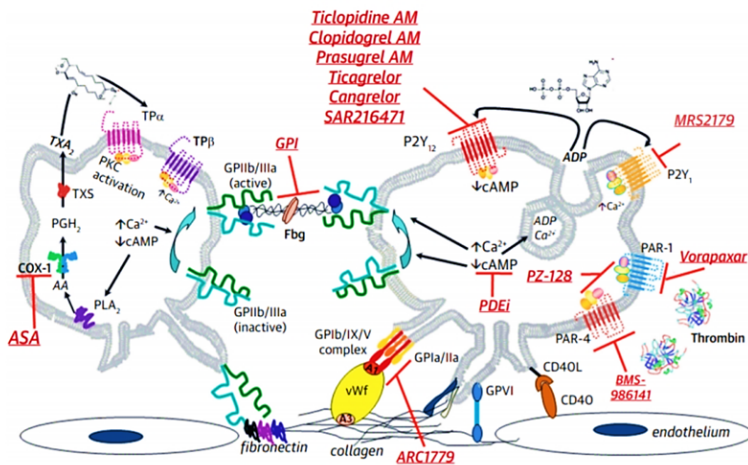
Sede della Camera di Commercio di Napoli

 Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

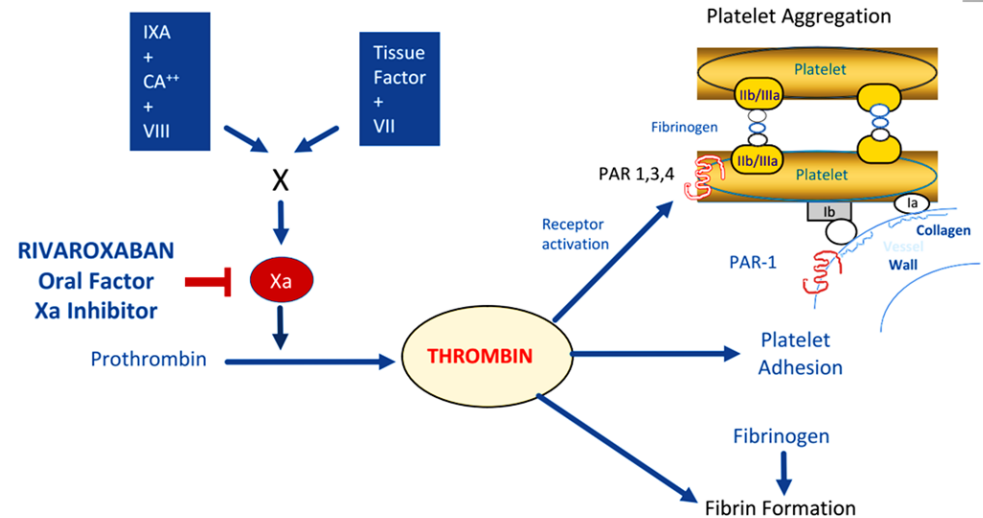


Come possiamo ottimizzare la terapia antitrombotica nei pz con malattia cardiovascolare stabile?

Pathways of Platelet Activation Targets of Antiplatelet Drugs



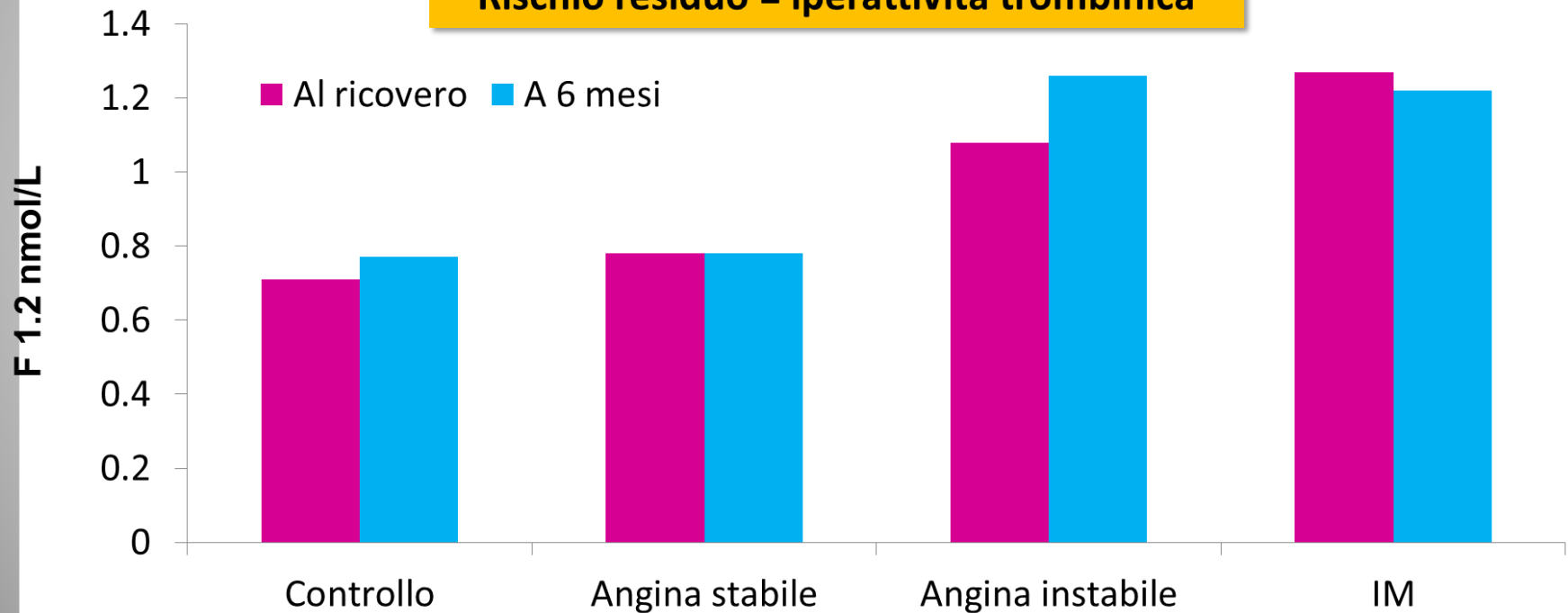
Thrombin Induces Platelet Aggregation and Clotting



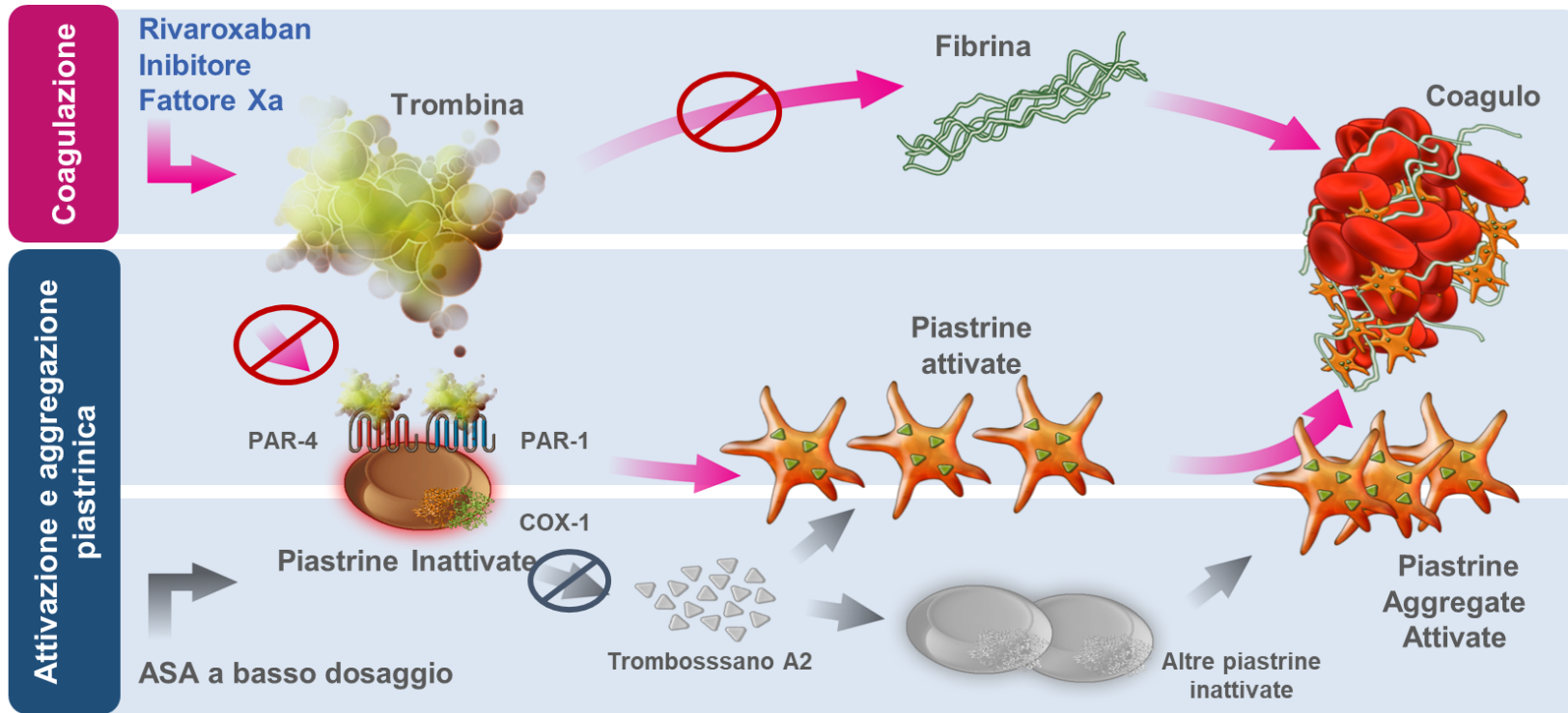
JACC 2017;70:1760. 2. Nature 2000;407:258-264. 3. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:61-75

Aumento persistente di produzione di trombina post-SCA correlato ad un aumentato rischio di eventi avversi

Rischio residuo = iperattività trombinica



Rivaroxaban e ASA sinergicamente colpiscono componenti essenziali dell'aterotrombosi



Rivaroxaban agisce non solo la formazione di fibrina, ma anche sull'attivazione delle piastrine

COMPASS Trial

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 5, 2017

VOL. 377 NO. 14

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable
Cardiovascular Disease

J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, G.R. Dagenais, R.G. Hart, O. Shestakovska, R. Diaz, M. Alings, E.M. Lonn, S.S. Anand, P. Widimsky, M. Hori, A. Avezum, L.S. Piegas, K.R.H. Branch, J. Probstfield, D.L. Bhatt, J. Zhu, Y. Liang, A.P. Maggioni, P. Lopez-Jaramillo, M. O'Donnell, A.K. Kakkar, K.A.A. Fox, A.N. Parkhomenko, G. Ertl, S. Störk, M. Keltai, L. Ryden, N. Pogosova, A.L. Dans, F. Lanus, P.J. Commerford, C. Torp-Pedersen, T.J. Guzik, P.B. Verhamme, D. Vinereanu, J.-H. Kim, A.M. Tonkin, B.S. Lewis, C. Felix, K. Yusoff, P.G. Steg, K.P. Metsarinne, N. Cook Bruns, F. Misselwitz, E. Chen, D. Leong, and S. Yusuf, for the COMPASS Investigators*

Co-PIs: John Eikelboom & Stuart Connolly

SC Chair: Salim Yusuf

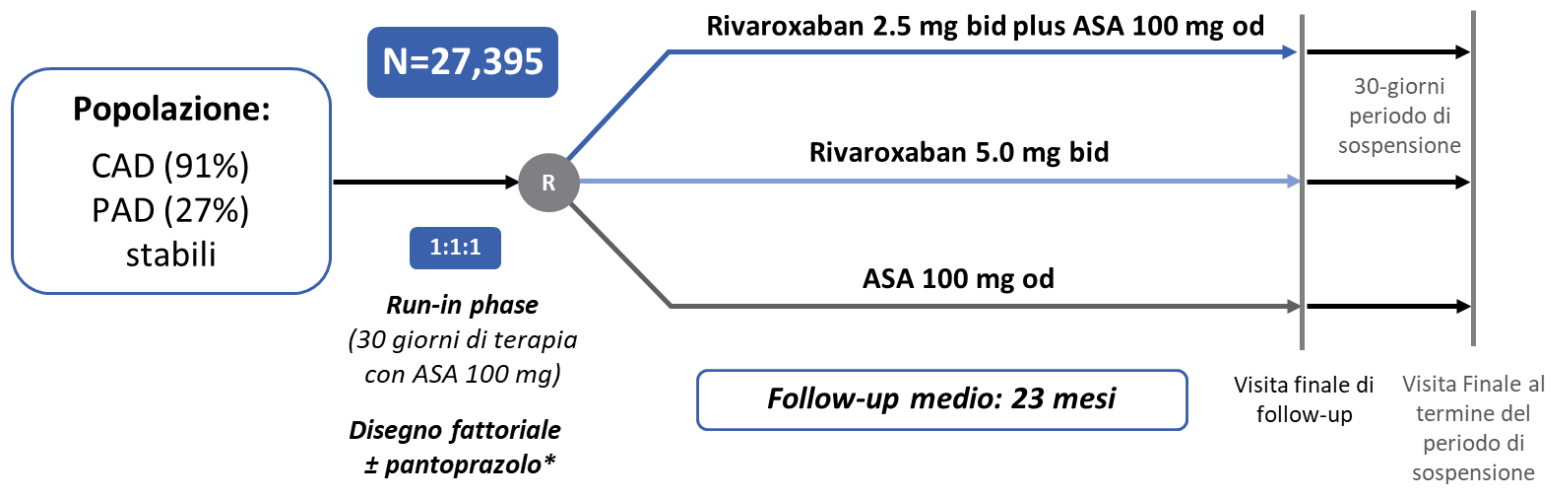
SC Co-Chair: Keith Fox





Lo studio COMPASS ha analizzato l'approccio «sinergico» nei pazienti con CAD e/o PAD sintomatica

Obiettivo: Determinare l'efficacia e la sicurezza di (1) rivaroxaban, (2) rivaroxaban dose vascolare + ASA, (3) ASA in monoterapia per ridurre il rischio di IM, ictus, e morte cardiovascolare in pazienti con CAD/PAD



Lo studio è stata interrotto 1 anno prima del previsto, per un eccesso di efficacia nel gruppo rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA

1. Eikelboom JW et al, N Engl J Med 2017;377:1319–1330; 2. Bosch J et al, Can J Cardiol 2017;33:1027–1035



Lo studio ha incluso pazienti stabili con CAD e PAD

Criteria chiave di Inclusione*

- ◆ **PAD:** claudicatio con evidenza di AOP, pregressa amputazione o rivascolarizzazione, pregressa rivascolarizzazione carotidea o malattia carotidea asintomatica con stenosi $\geq 50\%$)
- ◆ **CAD con ≥ 1 di:**
 - età ≥ 65 anni
 - età < 65 anni + (i) aterosclerosi in ≥ 2 letti vascolari o (ii) ≥ 2 fattori di rischio addizionali
 - Fumo
 - Diabete mellito
 - Insufficienza renale (eGFR < 60 ml/min)
 - Scompenso cardiaco (NYHA I-III)
 - Ictus ischemico non-lacunare ≥ 1 mese

Criteria chiave di Esclusione‡

- ◆ Alto rischio emorragico
- ◆ Ictus ischemico ≤ 1 mese o qualsiasi ictus lacunare o emorragico
- ◆ Scompenso cardiaco avanzato con frazione di eiezione $< 30\%$ o classe NYHA III o IV
- ◆ **Necessità di doppia terapia antiaggregante, terapia anticoagulante, o altri farmaci antitrombotici**
- ◆ eGFR < 15 ml/min

Obiettivi principali

Endpoint Primario di Efficacia

- ◆ **Composito di IM, ictus, e morte CV**

Endpoint Secondari di Efficacia

- ◆ **Eventi trombotici maggiori**
 - Morte per coronaropatia, IM, ictus ischemico, ischemia acuta di un arto
 - Morte cardiovascolare, IM, ictus ischemico, ischemia acuta di un arto
- ◆ **Morte per tutte le cause**

Endpoint Primario di Sicurezza

- ◆ **Emorragia maggiore secondo i criteri ISTH modificati**
 - Emorragia fatale
 - Emorragia in un organo critico (es. intracranica)
 - Emorragia che necessiti di un intervento chirurgico
 - Emorragia che necessiti di ospedalizzazione

I pazienti avevano caratteristiche in linea con il «real-word» e ricevevano terapia medica ottimale

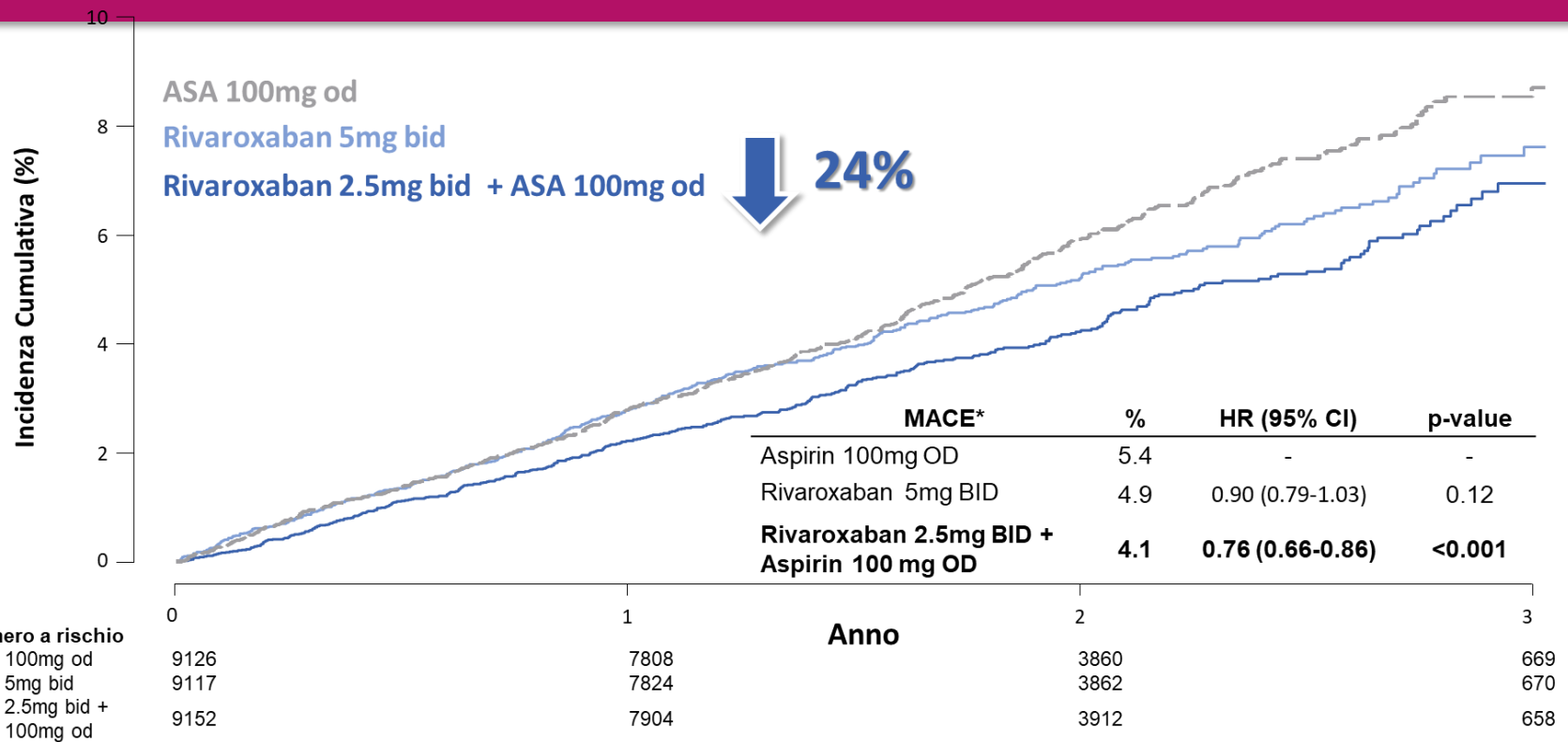
Caratteristiche	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg N=9152	Rivaroxaban 5 mg bid N=9117	ASA 100 mg N=9126
Età, anni	68	68	68
Pressione sanguigna, mmHg	136/77	136/78	136/78
Colesterolo totale, mmol/L	4.2	4.2	4.2
CAD, %	91	90	90
PAD, %	27	27	27
Diabete, %	38	38	38
Farmaci ipolipemizzanti, %	90	90	89
ACE inibitori/ARB, %	71	72	71

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, antagonisti del recettore dell'angiotensina II

*Excluding <7 days before randomization

Eikelboom JW *et al.* *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

L'approccio sinergico con rivaroxaban a dose vascolare 2.5 mg bid + ASA ha ridotto la morte CV, ictus, e IM

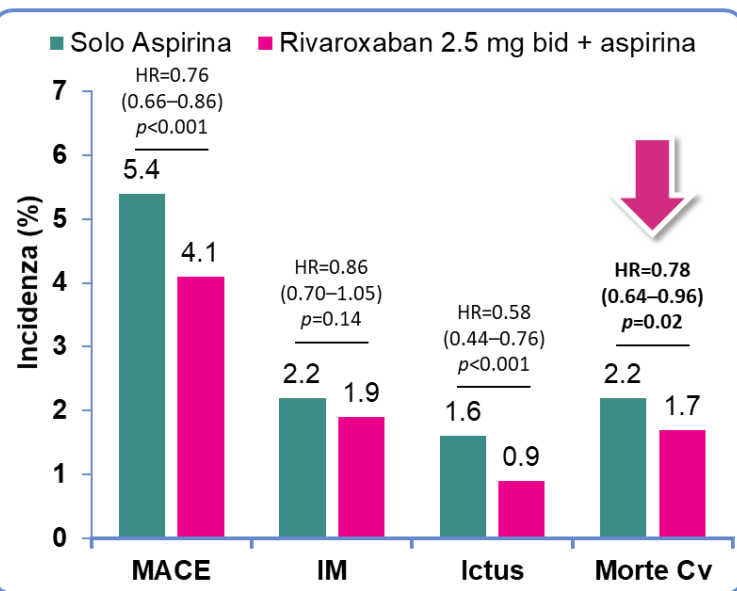


*Rates as at mean follow up of 23 months.

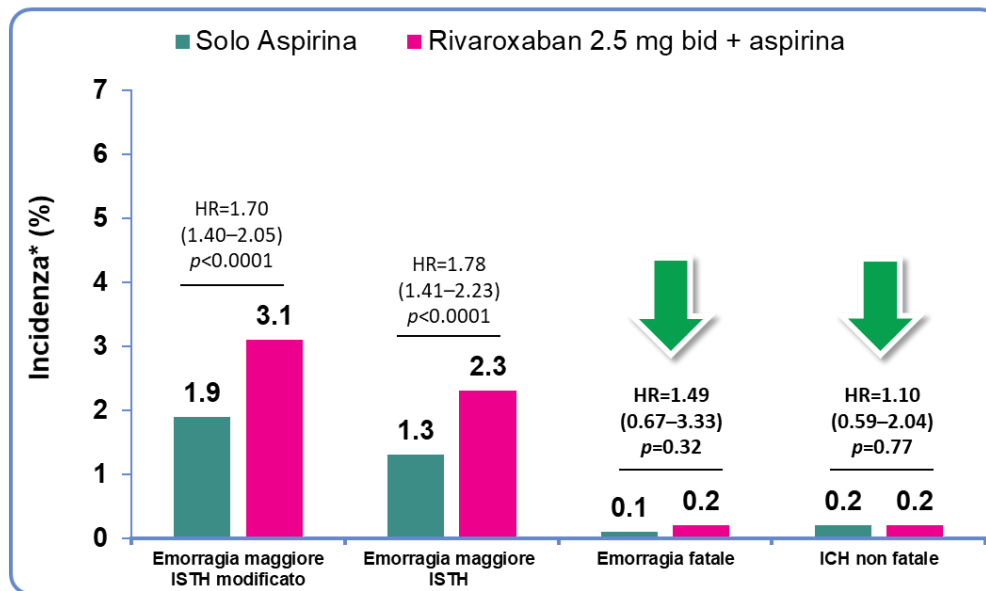


La riduzione dei MACE (24%) non si accompagnava ad un aumento del rischio di emorragie fatali o intracraniche

◆ Eventi cardiovascolari maggiori



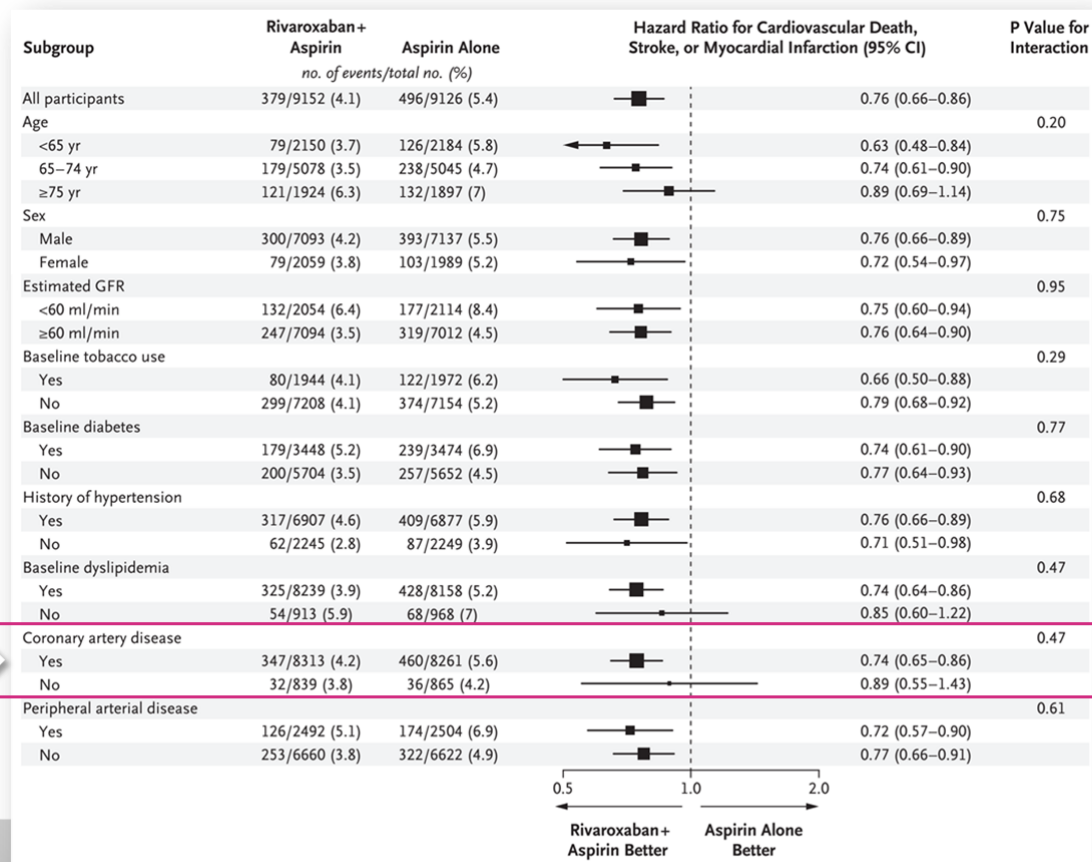
◆ Eventi emorragici maggiori



Nessun aumento di emorragie fatali, emorragia intracranica, emorragia in organi critici

*tasso grezzo di incidenza nel follow-up medio di 23 mesi; † Definizione ISTH modificato: Emorragia mortale e/o emorragia sintomatica in un area o organo critici (e.g. intracranica), e/o emorragia dal sito chirurgico che richiede un re-intervento, e/o emorragia che porta all'ospedalizzazione.

Il beneficio clinico del Rivaroxaban 2.5 mg + ASA è risultato consistente in tutti i sotto-gruppi esplorati



Benefici del rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA supportati dagli outcome secondari, compresa la morte da tutte le cause

Outcome	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg N=9152	ASA 100 mg N=9126	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg vs ASA 100 mg HR (95% CI)	p-value*
CHD, ictus ischemico, IM, ALI	329 (3.6%)	450 (4.9%)	0.72 (0.63–0.83)	<0.001
Morte CV, ictus ischemico, IM, ALI	389 (4.3%)	516 (5.7%)	0.74 (0.65–0.85)	<0.001
Mortalità da tutte le cause	313 (3.4%)	378 (4.1%)	0.82 (0.71–0.96)	0.01

*soglia pre-specificata $p=0.0025$

CHD morte da coronaropatia: morte dovuta a IM, morte improvvisa o intervento cardiovascolare; ALI: Ischemia acuta dell'arto

Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA ha migliorato la sopravvivenza complessiva in pazienti con CAD o PAD

Studio / Trattamento	Controllo %/anno	Intervento %/anno	HR	HR (95% CI)	p-value
COMPASS¹					
Rivaroxaban 2.5 mg bid	2.1 [†]	1.8 [†]	0.82		0.01
CHARISMA²					
Clopidogrel 75 mg od	2.3 [‡]	2.1 [‡]	0.91		0.32
PEGASUS³					
Ticagrelor 90 mg bid	1.7 [¶]	1.7 [¶]	1.00		0.99
Ticagrelor 60 mg bid	1.7 [¶]	1.6 [¶]	0.89		0.14
TRA2P-TIMI 50⁴					
Vorapaxar 2.5 mg od	1.8 [¶]	1.7 [¶]	0.95		0.41

0.5 Favorisce intervento 1 Favorisce controllo 2

[†] stima calcolata in base alla % complessiva riportata nei 23 mesi di follow up medi; *p*-value significativo nominalmente perché lo studio è stato interrotto approssimativamente 1 anno prima del termine previsto a causa della grande efficacia; Soglia per la significatività formale *p*=0.0025 [‡] stima calcolata in base alla % complessiva riportata nei 28 mesi di follow up medi; [¶] stima calcolata in base ai 3-anni Kaplan-Meier tasso di eventi riportato

1. Eikelboom JW *et al. N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118; 2. Bhatt DL *et al. J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988;

3. Bonaca MP *et al. N Engl J Med* 2015;372:1791–1800; 4. Morrow DA *et al. N Engl J Med* 2012;366:1404–1413

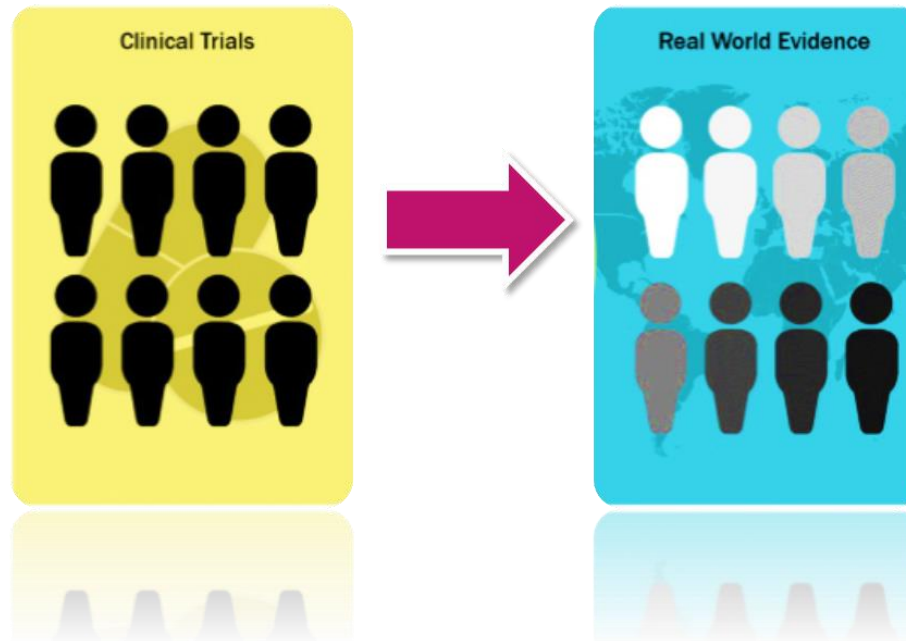
Beneficio clinico netto: 20% RRR con rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA versus ASA monoterapia

- ◆ Net clinical benefit endpoint: composito di morte CV, ictus, IM, emorragia mortale o emorragia sintomatica in un organo critico. Il beneficio clinico era quindi rappresentato dall'insieme di eventi fatali e non-fatali con danno irreversibile.

	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg N=9152	ASA 100 mg N=9126	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA 100 mg vs ASA 100 mg	
			HR (95% CI)	20% <i>p</i> -value
Net clinical benefit	431 (4.7%)	534 (5.9%)	0.80 (0.70–0.91)	<0.001

“This combination was the clear winner.”
(Braunwald. Nejm 2017)

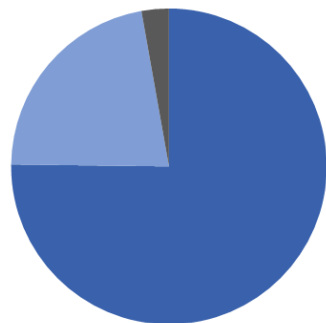
Applicabilità dello studio COMPASS: analisi del registro REACH



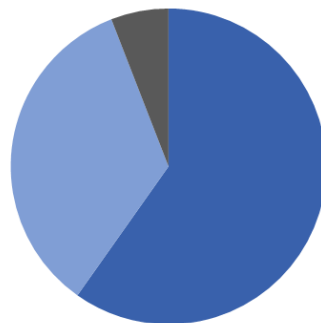
REACH: la maggior parte dei pazienti con CAD o PAD hanno una malattia polivascolare

◆ Malattia polivascolare al basale nel registro REACH (n=67,888)*

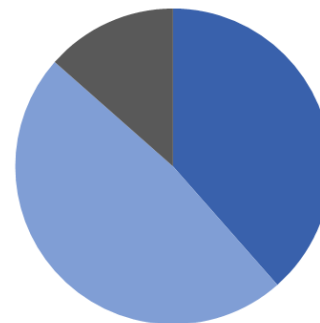
- **CAD: 24.8% (22.0% due sedi; 2.8% tre sedi)**
- **CVD: 40.2% (34.3% due sedi; 5.9% tre sedi)**
- **PAD: 61.5% (48.0% due sedi; 13.5% tre sedi)**



CAD
(n=40,259)



CVD
(n=18,843)



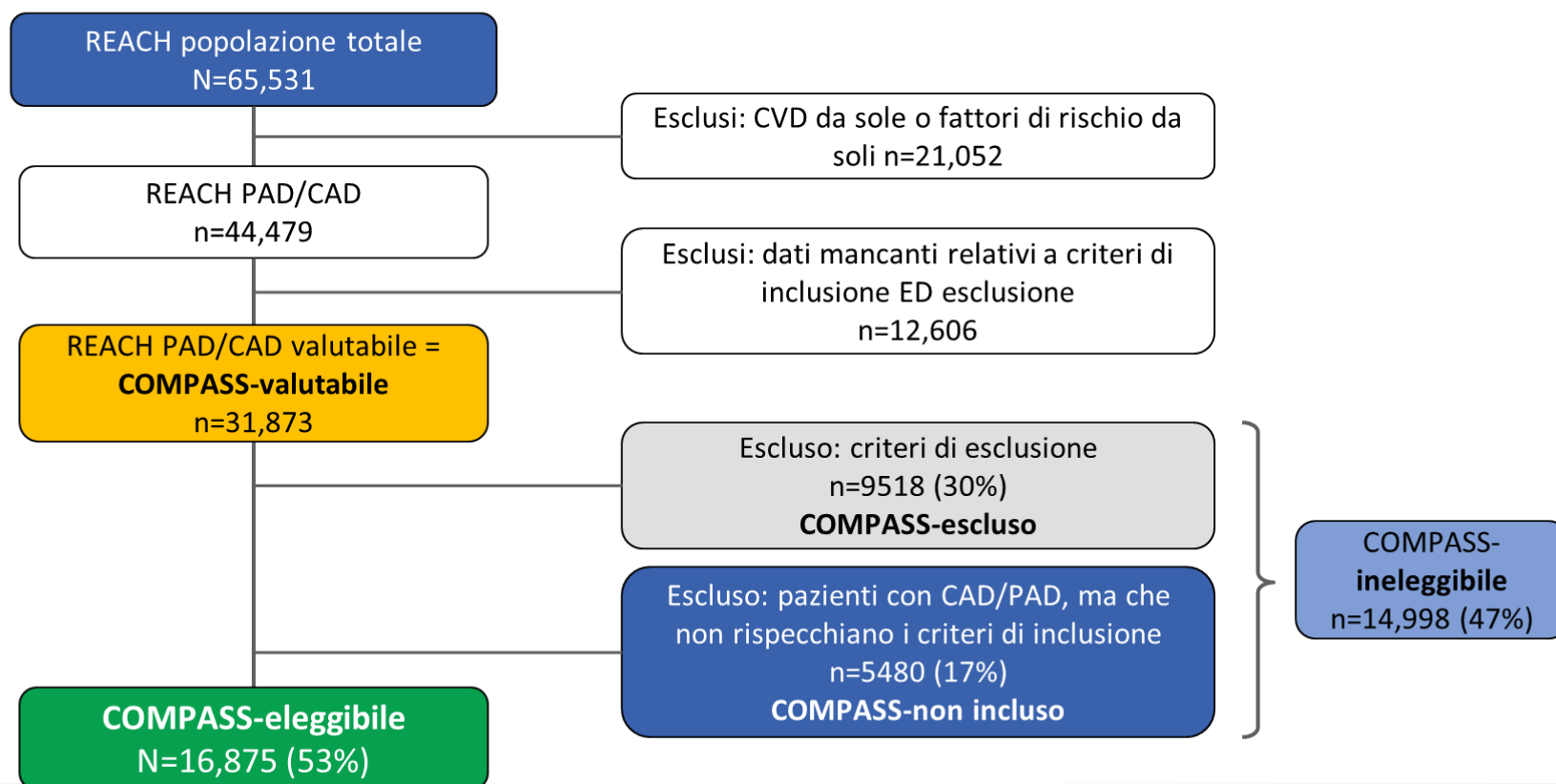
PAD
(n=8273)

■ Una sede
■ Due sedi
■ Tre sedi

*Alcuni pazienti con CAD,CVD o PAD sono presenti in due o tre categorie perciò il numero totale di queste tre categorie supera 67,888

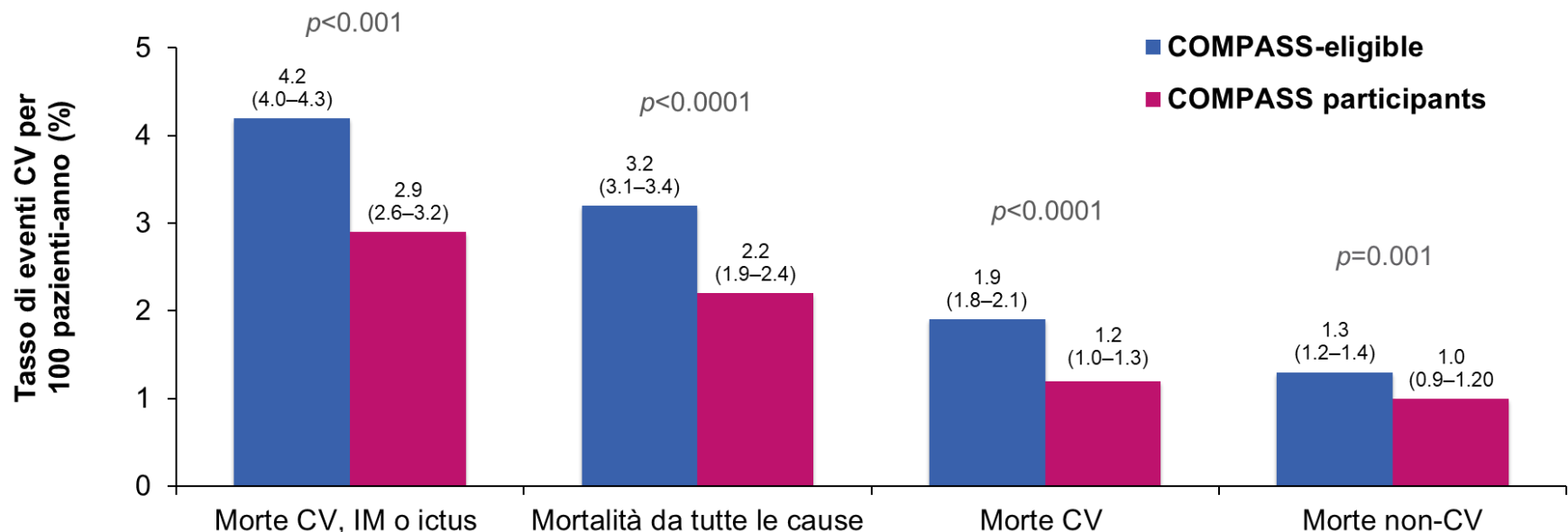
Bhatt DL et al, JAMA 2006;295:180-189

Identificazione del sottoinsieme «COMPASS-eleggibile» nel registro REACH



I pazienti COMPASS-like presentavano un rate di eventi più alto rispetto ai partecipanti COMPASS (ramo ASA)

**Più alta % di eventi rispetto a quella osservata nel trial (4.2 vs 2.9%):
I BENEFICI POTREBBERO ESSERE AMPLIFICATI NEL REAL-WORLD.**





ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) **00**, 1–71

doi:10.1093/eurheartj/ehz425

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2020) **41**, 255–323

doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Le nuove linee guida raccomandano terapia antitrombotica individualizzata in base al rischio individuale di ischemia

Linee guida 2019 per la gestione della CCS

Recommendations	Class	Evidence level
Adding a second antithrombotic drug to ASA for long-term secondary prevention should be considered in patients with high risk of ischaemic events and without high bleeding risk	IIa	A
Adding a second antithrombotic drug to ASA for long-term secondary prevention may be considered in patients with at least moderately increased risk of ischaemic events and without high bleeding risk	IIb	A

High ischaemic risk defined as:

- ◆ Diffuse multivessel CAD with **at least 1** of the following:
 - Diabetes mellitus requiring medication
 - Recurrent MI
 - PAD
 - CKD with eGFR 15–59 ml/min/1.73 m²

Moderate ischaemic risk defined as:

- ◆ **At least 1** of the following:
 - Multivessel/diffuse CAD
 - Diabetes mellitus requiring medication
 - Recurrent MI
 - PAD
 - HF
 - CKD with eGFR 15–59 ml/min/1.73 m²

Le linee guida sul diabete aggiornate confermano le raccomandazioni CCS per pazienti con CAD e diabete

Linee guida 2019 ESC-EASD sul diabete, pre-diabete e malattia cardiovascolare

Recommendations	Class	Evidence level
Prolongation of DAPT beyond 12 months should be considered, for up to 3 years, in patients with DM who have tolerated DAPT without major bleeding complications	IIa	A
The addition of a second antithrombotic drug on top of aspirin for long-term secondary prevention should be considered in patients without high bleeding risk	IIa	A

“In high-risk patients, the combination of low-dose rivaroxaban and aspirin may be beneficial for CAD”

Quando e come identificare i pazienti «COMPASS-ELEGGIBILI»?

Ambulatorio



**PAZIENTE CAD/PAD
COMPASS-LIKE
«ELEGGIBILE»**



Ricovero ospedaliero



GRAZIE PER L'ATTENZIONE...

ACR CASERTA

V: Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli
Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche Trasversali

IX SIMPOSIO SCIENTIFICO
CardioUpdate
E CORSO TEORICO-PRATICO
HANDS ON IN CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA
HYBRID EDITION
#CardioUpdate2021

Save the date!

29-30 Novembre - 1 Dicembre 2021
CASERTA, Grand Hotel Vanvitelli

Responsabile Scientifico: Prof. Paolo Calabrò

SAVE
THE
DATE