

**Terapia a lungo termine con Rivaroxaban e Aspirina nell'arteriopatia periferica e nelle sindromi coronariche croniche:  
Risultati dello studio di Open Label Extension del COMPASS trial**

**Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco**

Keywords: arteriopatia periferica, coronaropatia, aspirina, rivaroxaban, COMPASS.

Nel trial COMPASS la terapia di combinazione con rivaroxaban 2.5mg b.i.d. e aspirina (dual pathway inhibition, DPI) aveva dimostrato un rischio inferiore di ictus, infarto miocardico, morte cardiovascolare e per tutte le cause rispetto ai gruppi di controllo nei pazienti con arteriopatia periferica (PAD) o coronaropatia cronica (CAD). Proprio a causa di questo chiaro beneficio, il trial era stato interrotto precocemente dopo 23 mesi. Dei 27 395 pazienti iniziali, 12 964 erano stati quindi arruolati nello studio di estensione open label, in cui tutti hanno ricevuto la DPI per una media di 374 ulteriori giorni (range 1–1191). I risultati dell'analisi di questa fase (1) hanno dimostrato un'incidenza di eventi ischemici simile a quella osservata nella prima fase dello studio: morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico 2.35/100 pazienti anno (95% CI 2.11–2.61), mortalità 1.87 (1.65-2.10), ictus 0.62 (0.50-0.76) e infarto miocardico 1.02 (0.86-1.19). Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza di eventi emorragici maggiori e minori è stata pari o inferiore: 1.01 (0.86–1.19) e 2.49 (2.24–2.75), rispetto a 1.67 (1.48–1.87) e 5.11 (4.77–5.47) relativo alla fase di randomizzazione. In particolare, nel gruppo di pazienti che hanno proseguito la DPI l'incidenza di eventi ischemici è stata sovrapponibile, a fronte di una quota inferiore di eventi emorragici, mentre nel gruppo randomizzato ad aspirina che ha avviato la DPI è stata dimostrata un'incidenza inferiore di morte CV, ictus e infarto miocardico, a parità di sanguinamenti maggiori.

Questo studio sembra quindi confermare il beneficio della DPI anche a lungo termine, non evidenziando particolari problematiche in termini di sicurezza. Si conferma inoltre ciò che è già stato dimostrato in altri contesti, ovvero che il rischio maggiore in termini di sanguinamento si osserva all'inizio della terapia.

È doveroso considerare che si tratta di una popolazione selezionata: è verosimile che i soggetti partecipanti allo studio di estensione siano stati coloro che non avevano presentato complicazioni nella prima fase. D'altra parte, per chiare ragioni, si tratta di una popolazione mediamente più anziana da cui ci si poteva attendere un maggior rischio di eventi trombotici o emorragici. Se queste considerazioni impediscono l'esecuzione di un confronto formale, va valorizzato il limitato tasso di eventi avversi nell'arco di oltre un anno in media (fino a oltre 3 anni, in alcuni casi). Va ricordato che si tratta comunque della popolazione di un trial randomizzato, che oltre ad essere selezionata, è sottoposta a controlli periodici, ad un'ottimizzazione della terapia complementare e a monitoraggio dell'aderenza.

In ogni caso, dati di real-world sembrano concordi con quelli osservati in questo studio: i risultati del registro XATOA (2), hanno dimostrato un'incidenza di eventi ischemici/emorragici simile a quella del COMPASS su una popolazione di oltre 5000 pazienti in un follow-up medio di 15 mesi. L'eventuale estensione del follow-up di questa popolazione, insieme ad altri dati di registro, potrà fornire ulteriori elementi a supporto della sicurezza di questa strategia terapeutica.

Con tutti i limiti appena esposti, l'insieme di questi nuovi dati sembra supportare l'efficacia e la sicurezza della DPI nei pazienti con PAD e CAD. Da un punto di vista pratico, va ricordata la necessità di un'attenta valutazione del rischio emorragico del paziente prima della prescrizione della DPI come sottolineato dal Consensus dell'ESC del 2021 (3).

## Bibliografia:

1. Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Tyrwitt J, Fox KAA, Muehlhofer E, Neumann C, Tasto C, Bangdiwala SI, Diaz R, Alings M, Dagenais GR, Leong DP, Lonn EM, Avezum A, Piegas LS, Widimsky P, Parkhomenko AN, Bhatt DL, Branch KRH, Probstfield JL, Lopez-Jaramillo P, Rydén L, Pogossova N, Keltai K, Keltai M, Ertl G, Stoerk S, Dans AL, Lanus F, Liang Y, Zhu J, Torp-Pedersen C, Maggioni AP, Commerford PJ, Guzik TJ, Vanassche T, Verhamme P, O'Donnell M, Tonkin AM, Varigos JD, Vinereanu D, Felix C, Kim JH, Ibrahim KS, Lewis BS, Metsarinne KP, Aboyans V, Steg PG, Hori M, Kakkar A, Anand SS, Lamy A, Sharma M, Yusuf S. Long-Term Treatment with the Combination of Rivaroxaban and Aspirin in Patients with Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease: Outcomes During the Open Label Extension of the COMPASS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022 Dec 2;8(8):786-795. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac023. PMID: 35383832.
2. Fox KAA, Aboyans V, Debus ES, Zeymer U, Cowie MR, Patel M, Welsh RC, Bosch J, Gay A, Vogtländer K, Anand SS. Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar characteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022 Dec 2;8(8):825-836. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac028. PMID: 35594542.
3. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, Brodmann M, Palomares JFR, Debus S, Collet JP, Drexel H, Espinola-Klein C, Lewis BS, Roffi M, Sibbing D, Sillesen H, Stabile E, Schlager O, De Carlo M. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;42(39):4013-4024. doi: 10.1093/eurheartj/ehab390. PMID: 34279602