

Lo studio COMPASS:

La combinazione rivaroxaban e aspirina in pazienti con malattia vascolare aterosclerotica stabile

Fonti: *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.

La combinazione rivaroxaban a basso dosaggio e aspirina sembra essere un approccio vincente per migliorare gli esiti nei pazienti con malattia vascolare aterosclerotica stabile (coronaropatia, CAD, o arteriopatia periferica, PAD): lo dimostrano i risultati dello studio multicentrico internazionale COMPASS, presentati al Congresso annuale dell' European Society of Cardiology (ESC) svoltosi lo scorso agosto a Barcellona, e contestualmente pubblicati sulla rivista *New England Journal of Medicine*.

In questo studio oltre 27 000 pazienti (90% con CAD e 27% con PAD) sono stati randomizzati a ricevere: rivaroxaban 2.5 mg bis in die più aspirina al dosaggio di 100 mg al giorno, rivaroxaban 5 mg bis in die senza aspirina, o aspirina 100 mg senza rivaroxaban. L'outcome primario era una combinazione di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico.

Lo studio è stato interrotto precocemente in quanto la combinazione di rivaroxaban (2.5 mg due volte al giorno) e aspirina (100 mg al giorno) ha portato, dopo un follow-up medio di appena 2 anni, ad una riduzione significativa del 24% del rischio dell'outcome primario (4.1% contro 5.4%; HR 0.76; P<0.001). La terapia di combinazione ha ridotto in modo significativo anche la mortalità per tutte le cause (3.4% contro 4.1%; HR 0.82; P=0.01) ed altri outcome secondari (morte cardiovascolare, ictus, e una combinazione di ictus ischemico, infarto miocardico, ischemia acuta degli arti inferiori e morte per cause coronariche o cardiache). Sebbene i sanguinamenti maggiori fossero risultati significativamente più frequenti nel gruppo rivaroxaban più aspirina rispetto alla sola aspirina (3.1% contro 1.9%; HR 1.70; P<0.001), non si è osservata differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda i sanguinamenti intracranici o fatali, e la maggior parte delle emorragie è stata rilevata a livello del tratto gastro-intestinale. In definitiva, il beneficio clinico netto – valutato con l'endpoint combinato di morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico, sanguinamento fatale e sanguinamento sintomatico in un organo critico – è risultato a favore della terapia di combinazione con rivaroxaban (4.7%) rispetto sola aspirina (5.9%) (HR 0.80; P<0.001).

La monoterapia con rivaroxaban, invece, non ha dimostrato di offrire alcun vantaggio rispetto alla sola aspirina, ma ha aumentato in modo significativo i sanguinamenti maggiori (2.8% contro 1.9%; HR 1.51; P<0.001), senza quindi alcun beneficio clinico netto.

Tali risultati probabilmente cambieranno l'attuale comune pratica clinica, fornendo un'alternativa alla sola aspirina – l'attuale standard di trattamento – per ridurre il rischio residuo cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica stabile. Tuttavia, in considerazione del non trascurabile tasso di sanguinamenti maggiori, si impongono delle riflessioni per individuare quali pazienti possano maggiormente trarre beneficio da questo trattamento. A tal proposito, all'analisi per sottogruppi non si è rilevata alcuna significativa interazione dei principali fattori esplorati con l'outcome primario e i sanguinamenti maggiori. Tuttavia va sottolineato che la popolazione arruolata non è stata particolarmente anziana (età media 68 anni), tanto che nei pazienti ≥75 anni si perdeva la superiorità dell'efficacia, pur mantenendosi l'aumento dei sanguinamenti maggiori. Inoltre le donne, generalmente di basso peso corporeo e quindi a più alto rischio emorragico, sono state poco rappresentate (22%). Non sono stati inoltre arruolati i soggetti ad elevato rischio emorragico, con recente ictus, pregressa emorragia intracranica, insufficienza renale severa, scompenso cardiaco avanzato, in duplice terapia antiaggregante o in terapia anticoagulante, che rappresentavano dei criteri di esclusione dello studio. Dunque per l'applicabilità del trial nel mondo reale occorre la selezione di una specifica popolazione ad alto rischio ischemico e basso rischio emorragico, che possa giovare più di altre dell'associazione di un farmaco antiplastrinico con un farmaco anticoagulante a basso dosaggio.

Infine tale strategia terapeutica si porrà in competizione con altre condotte terapeutiche alternative, come il prolungamento della duplice terapia anti-aggregante piastrinica oltre i 12 mesi dopo un infarto miocardico, già efficacemente testato nello studio PEGASUS-TIMI 54 con ticagrelor 60 mg bid, o anche (ma in misura meno realistica) la terapia con vorapaxar, agente antiaggregante inibitore del recettore piastrinico della trombina PAR-1, testato in prevenzione secondaria nello studio TRA 2P-TIMI 50. La discussione circa le varie opzioni terapeutiche dopo oltre un anno da una sindrome coronarica acuta rimane dunque uno dei più interessanti argomenti attuali di discussione scientifica e pratica in cardiologia.