

“Anticoagulantes en prevención secundaria” Estudio COMPASS

Inmaculada Roldán Rabadán

Potenciales conflictos de intereses:

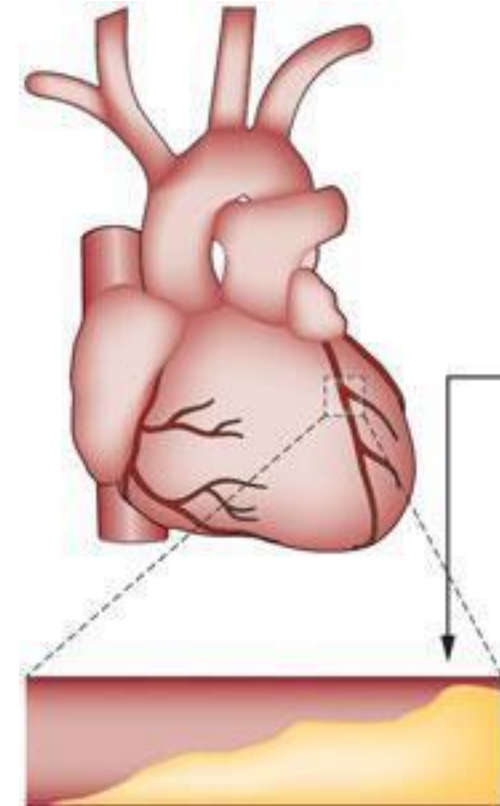
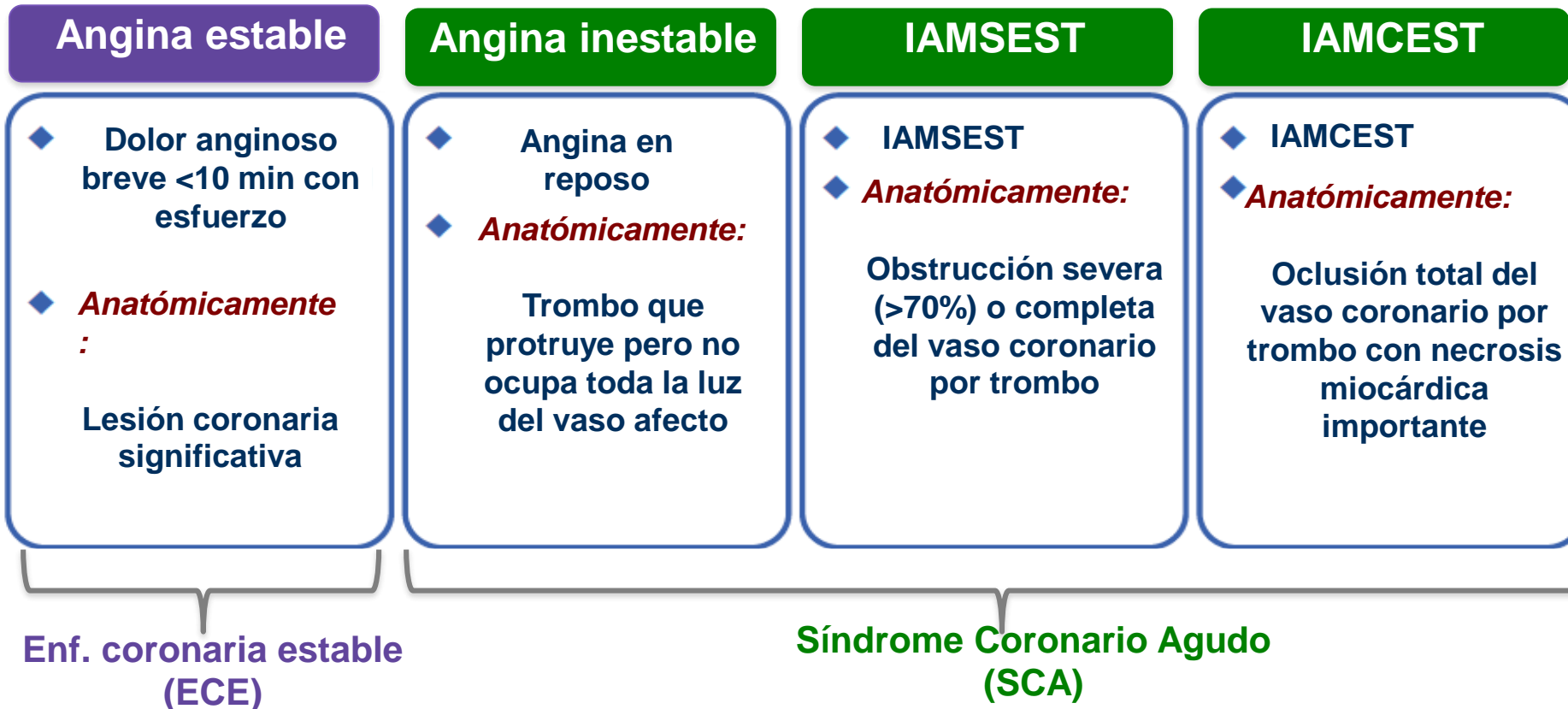
- Consultoría: Bayer
- Presentaciones remuneradas: Bayer, Alianza BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca.

¿Qué vamos a tratar?

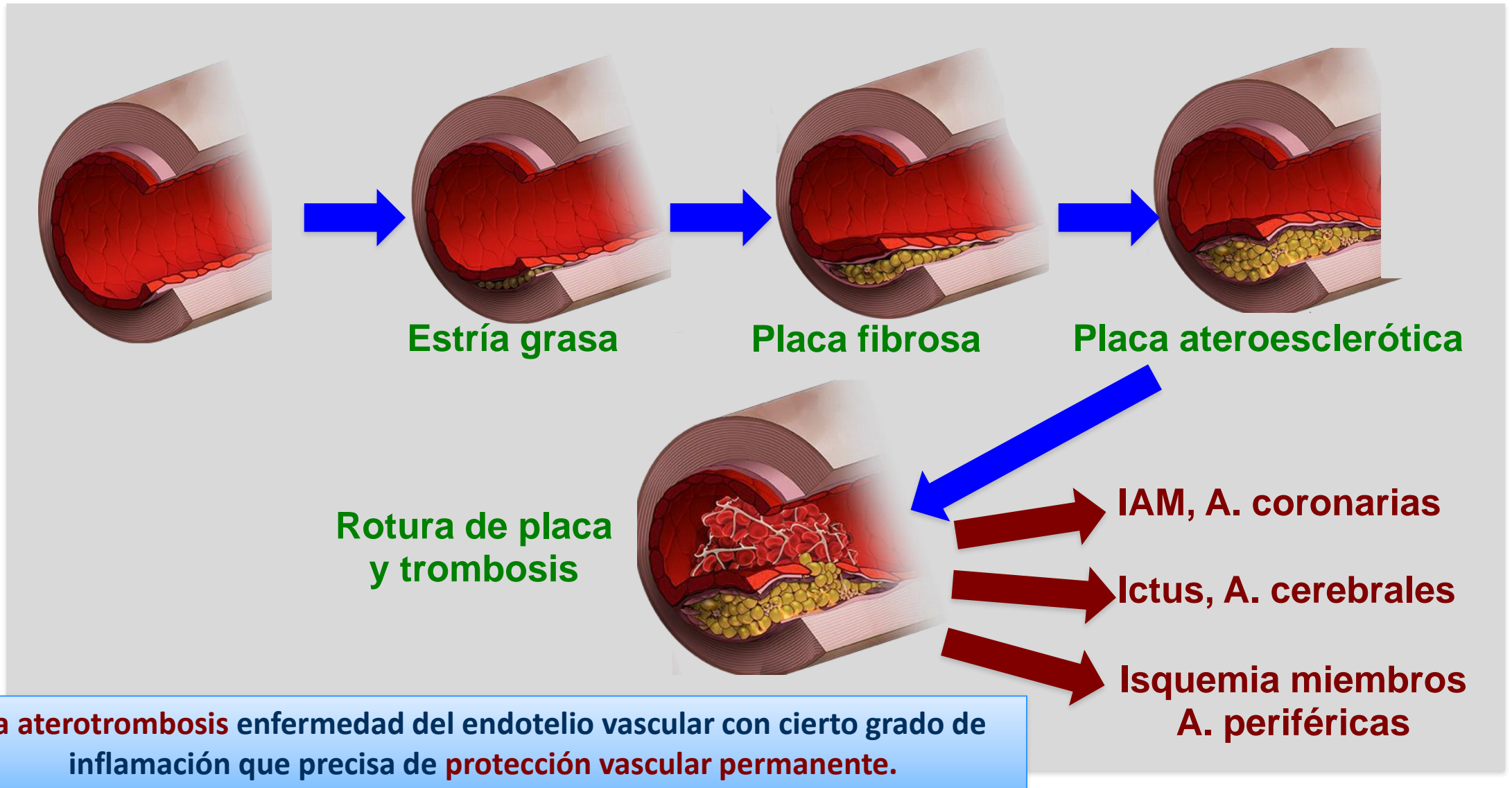
1. El paciente con aterosclerosis tiene una enfermedad sistémica.
2. El riesgo continúa para el enfermo estable.
3. Afectación polivascular, peor pronóstico.
4. **Protección vascular global, prevención secundaria: Estudio COMPASS.**
5. ¿A quién y cómo?
6. Resumen de lo aprendido.



1. ¿De qué paciente hablamos?



1. Aterotrombosis es una enfermedad polivascular sistémica

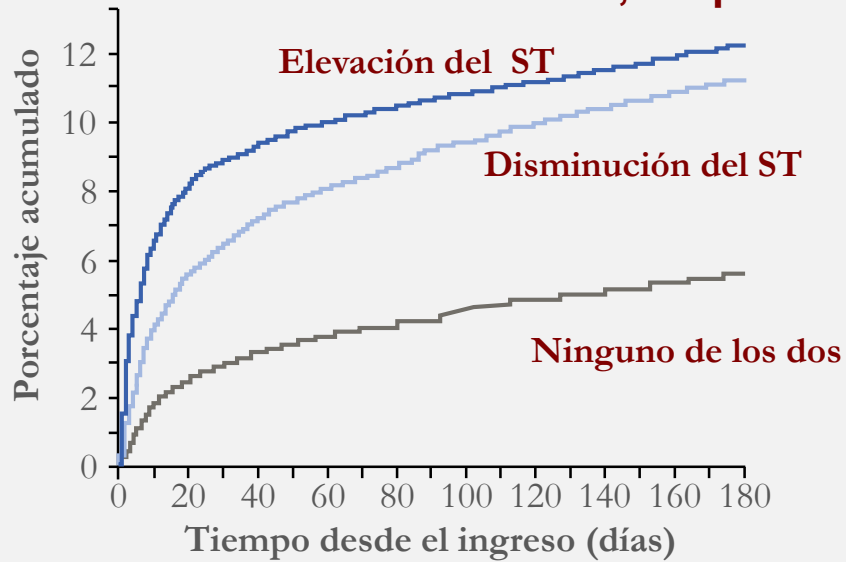


2. El riesgo continua: Los pacientes presentan un alto riesgo de mortalidad y episodios recurrentes después de un SCA



Mortalidad desde el ingreso hasta 180 días

46,829 p con SCA



Fox KAA et al, Nat Clin Pract 2008;5:580-589

Table 2 Total cohort (n = 3721) distribution of death from index and up to 5 years post-index hospitalization by index ACS diagnosis

Total n = 3721	5 Year total no. deaths, n = 736 (20%)	Index death, n = 129 (3%)	Index cardiovascular death, n = 114 (3%)	Post-discharge death, n = 607 (16%)	Post-discharge cardiovascular death, n = 368 (10%)
STEMI (1403)	269 (19%)	88 (6%)	78 (6%)	184 (13%)	103 (7%)
Non-STEMI (1170)	262 (22%)	36 (3%)	28 (2%)	226 (19%)	137 (13%)
UA (850)	149 (18%)	4 (1%)	6 (1%)	145 (17%)	84 (10%)
Other cardiac (135)	30 (22%)	3 (2%)	3 (2%)	27 (20%)	19 (14%)
Non-cardiac (163)	27 (17%)	3 (2%)	2 (1%)	25 (15%)	15 (9%)

Fox KA et al. E Heart J 2010; 31: 2755-64

Estudio retrospectivo APOLLO-HELICON

En los primeros 12 meses después del IAM

1 de cada 5 p post IAM presentó otro evento CV en los primeros 12 meses tras el infarto índice.

Sin eventos durante el primer año post IAM

N= 97.254

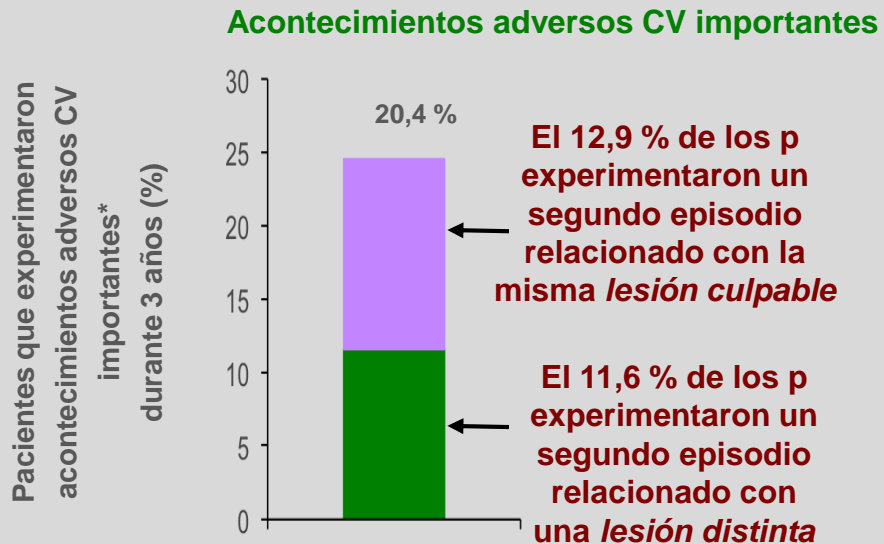
En los 3 años siguientes

18,5%, 1 de cada 5 p sin eventos durante el primer año post IAM, sufrió muerte CV, IAM o ictus en los siguientes 3 años.

Jernberg T et al. Eur Heart J 2015; 36 (19): 1.163-70.

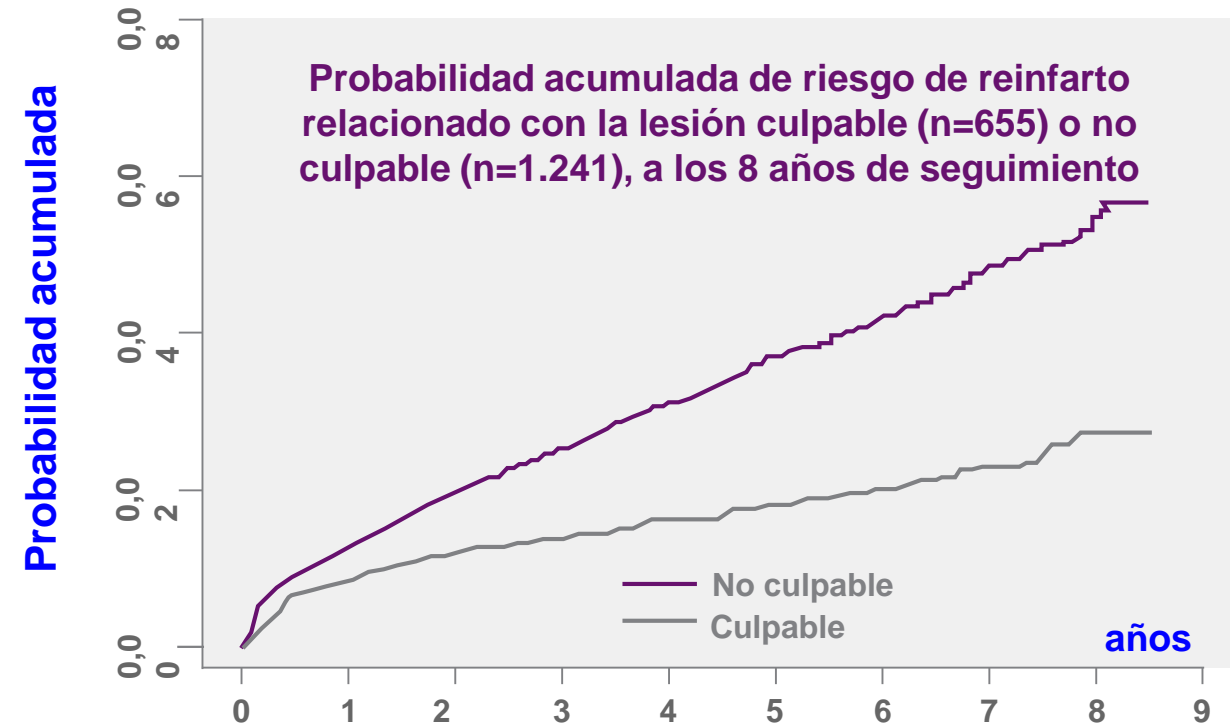
2. Los pacientes permanecen en riesgo de acontecimientos recurrentes después de un episodio de SCA

- ◆ Estudio **prospectivo** de la evolución natural de **697 p** con **IP** después de **SCA** y seguimiento de **3 años**.
- ◆ Los posteriores acontecimientos **adversos CV** se consideraron relacionados con lesiones culpables (**culprit**) o no (**non-culprit**).



*Los acontecimientos adversos CV importantes incluyeron muerte por causas CV, IM o rehospitalización debida a progresión de la angina o a angina inestable.

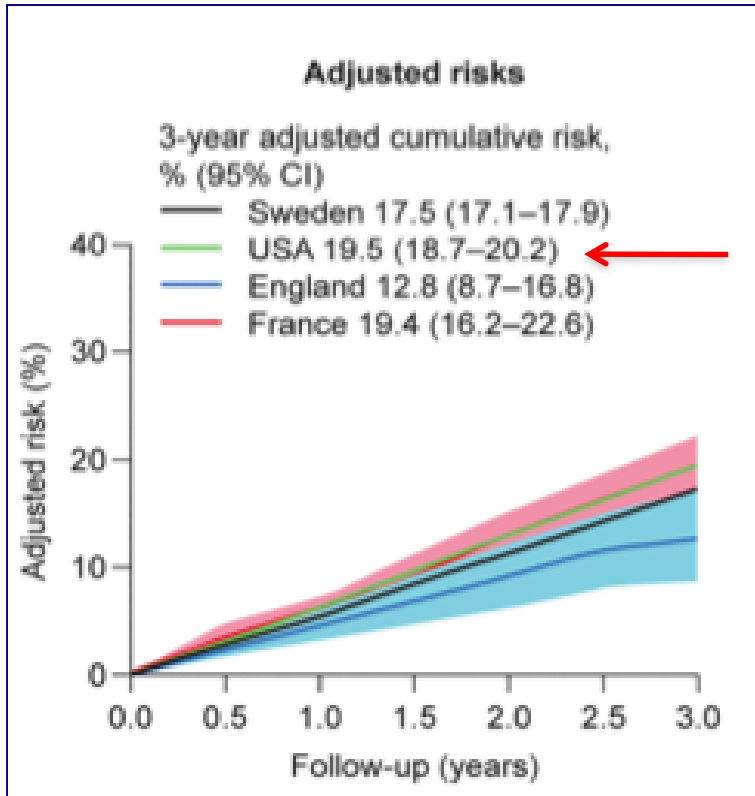
Estudio **prospectivo PRECLUDE-MI** de **44.332 p** y mediana de seguimiento de **8 años**.



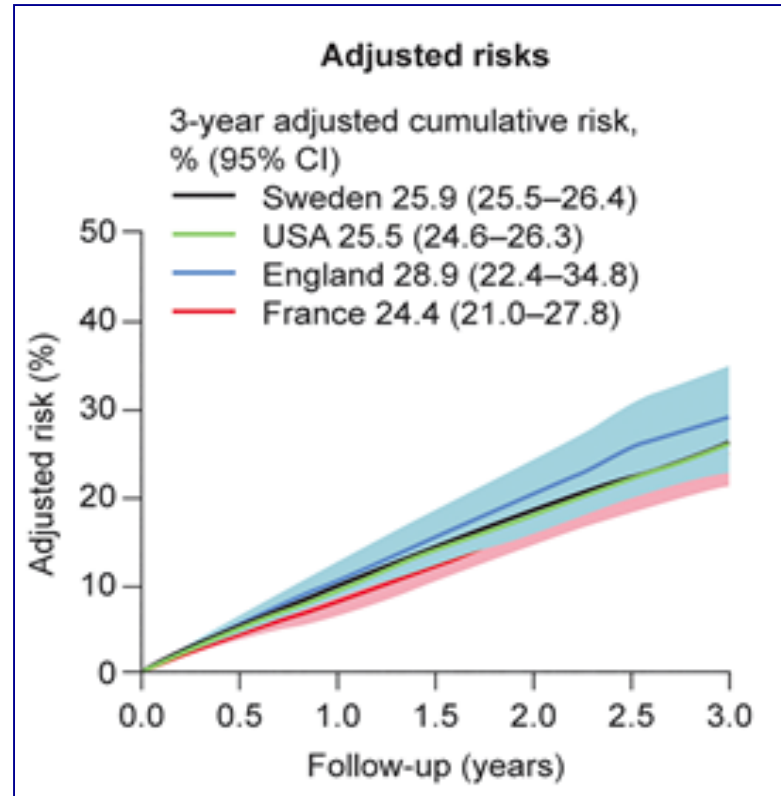
Se observó que el riesgo de **IAM recurrente no relacionado con la lesión culpable es el doble**, que el relacionado con lesiones culpables del infarto previo.

2. Los pacientes permanecen en riesgo de acontecimientos recurrentes después de un episodio de SCA

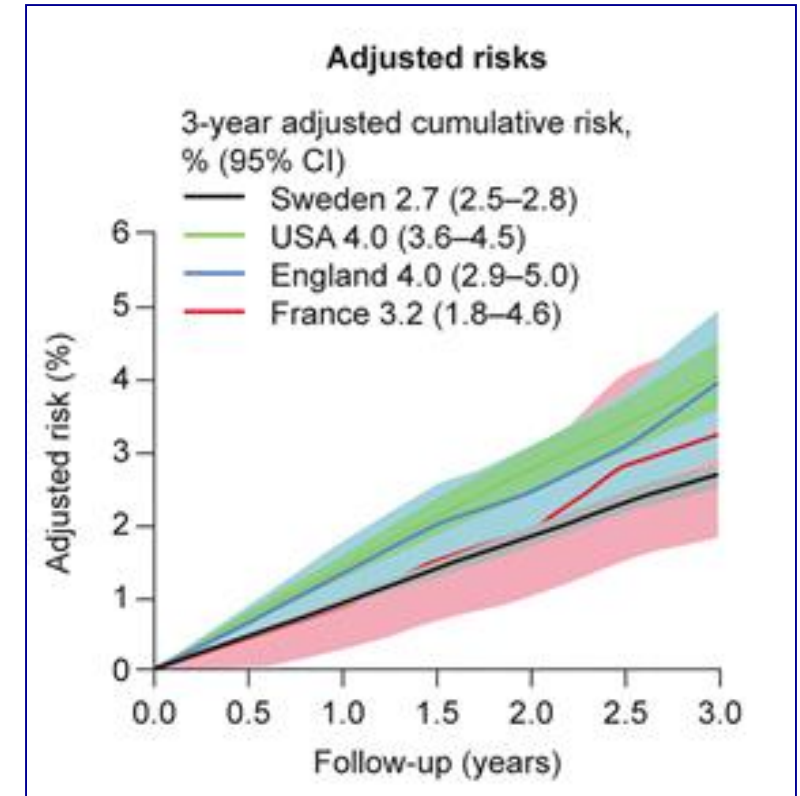
Mostalidad por cualquier causa



Muerte/IAM/Ictus post IAM

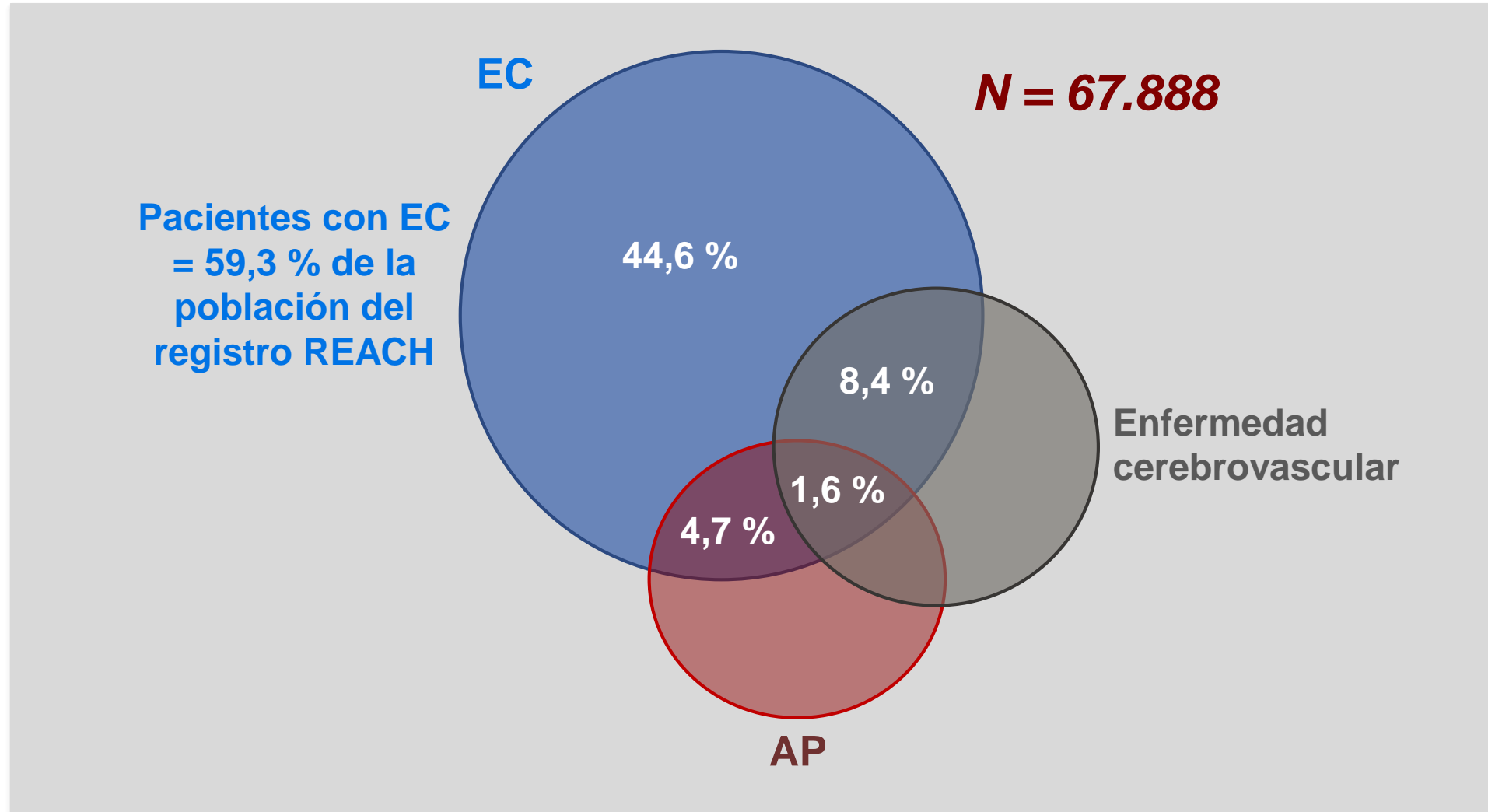


Episodios de sangrado post IAM



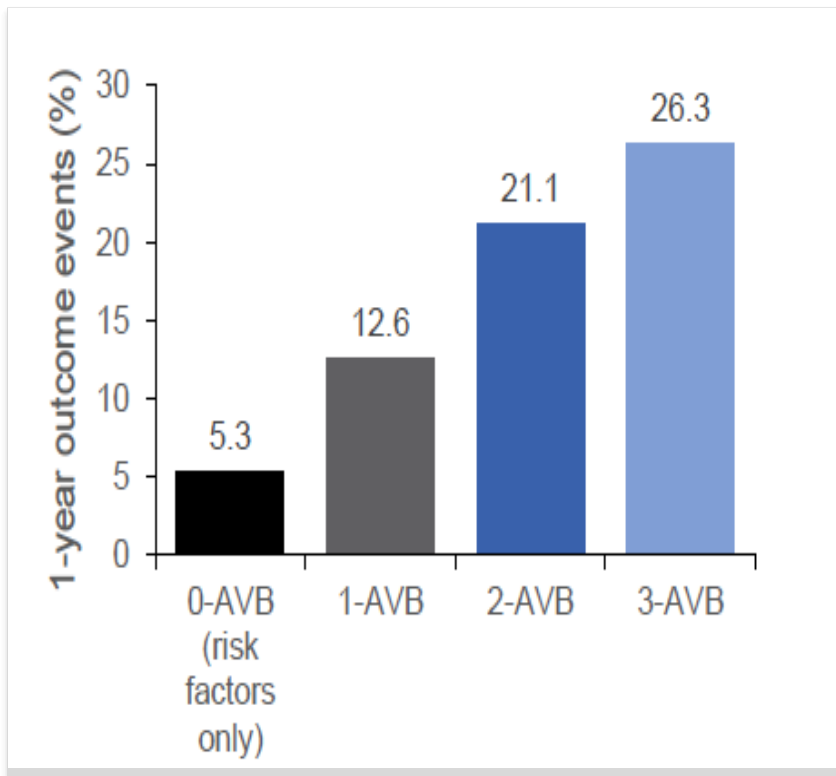
N = 114.364 con IAM previo

3. REACH: Un gran porcentaje de pacientes con EC presenta enfermedad aterotrombótica en otros territorios arteriales

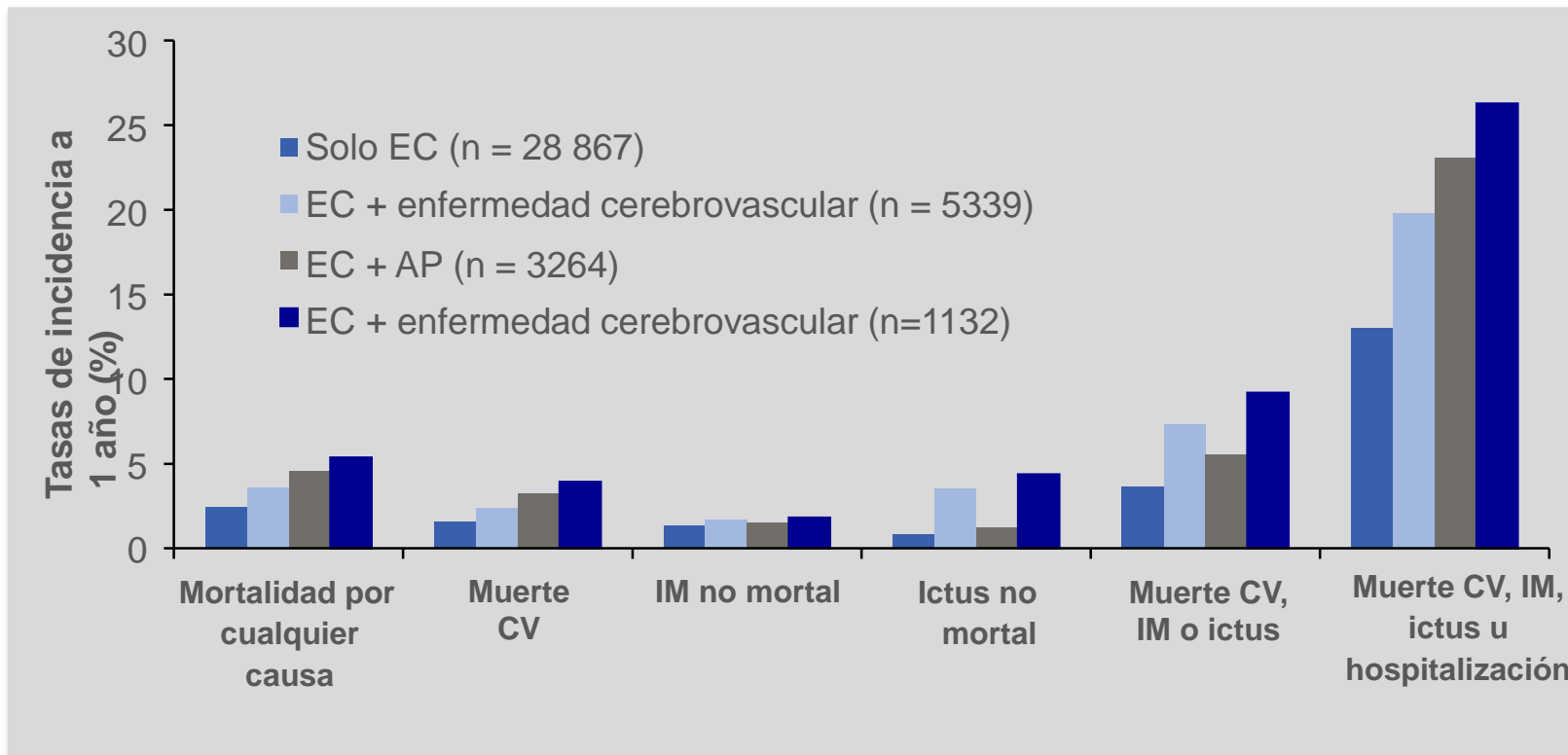


3. El paciente con enfermedad polivascular tiene mayor incidencia de morbimortalidad

Muerte CV/IAM/Ictus/hospitalización según territorio vascular afecto¹



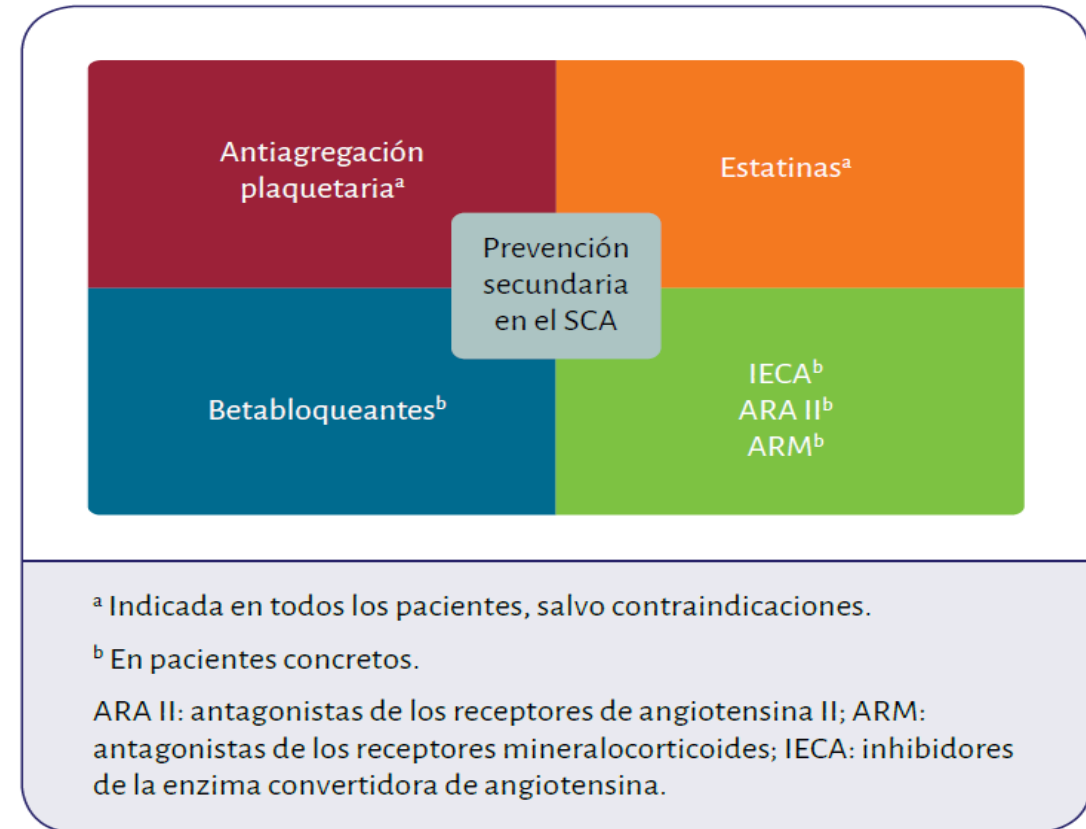
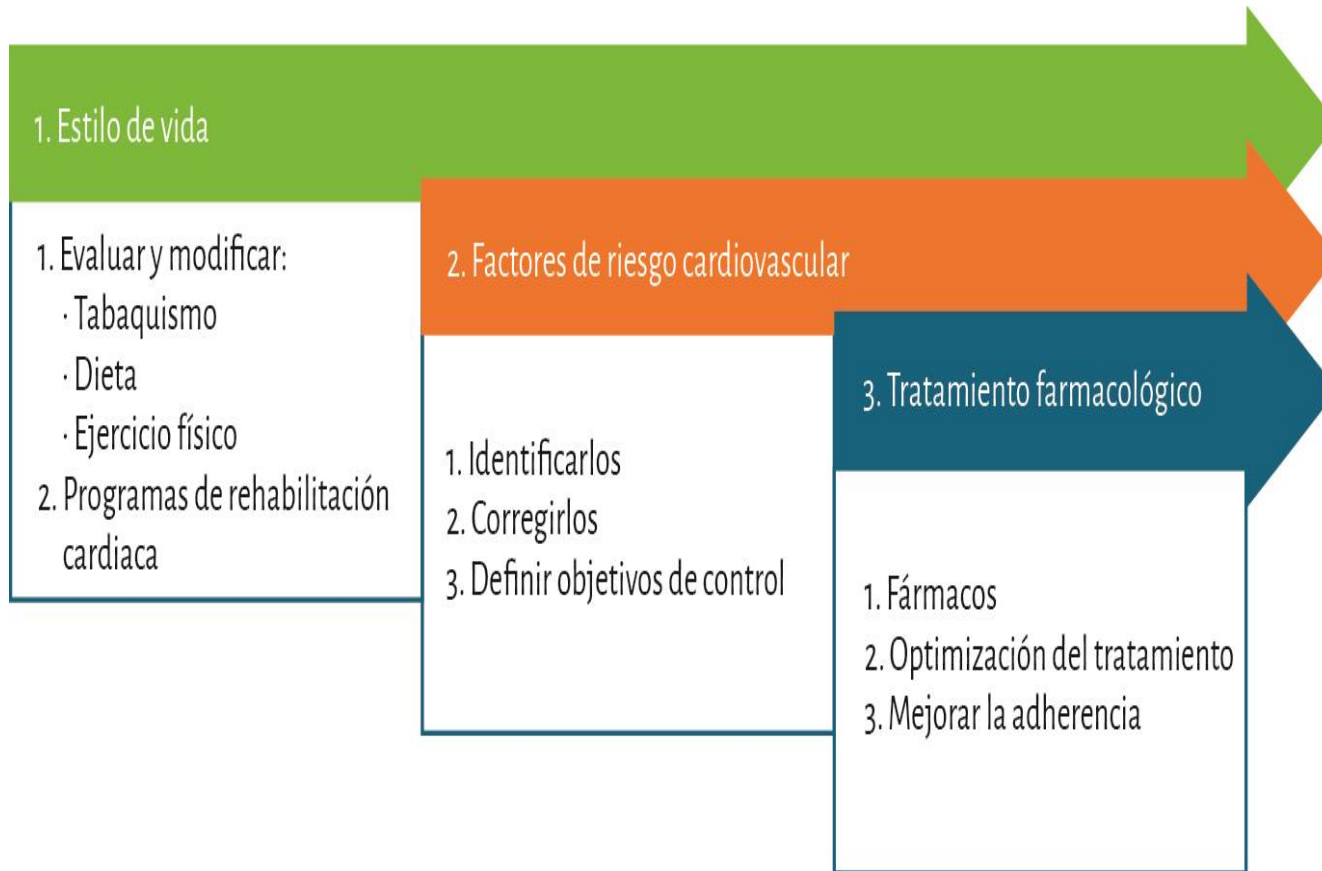
Resultados a 1 año en p únicamente con EC o enfermedad policascular que incluye EC¹



En los pacientes europeos con enfermedad CV estable, el riesgo de muerte CV, IM o ictus se incrementó en 1,6 veces por la enfermedad polivascular frente a la monovascular (EC, AP o enfermedad CV)²

1. Steg P et al, JAMA 2007;297:1197–1206. 2. Suarez C et al, Vasc Med 2010;15:259–

4. Objetivos en *prevención secundaria* tras un SCA



4. Duración del tratamiento antiagregante en SCA

0 – 12 meses. Guías STEMI ESC 2017¹:

Clase I

Nivel A

Está recomendado la DAPT con AAS y ticagrelor o prasugrel (o clopidogrel si los anteriores no están disponibles o están contraindicados) los 12 meses siguientes a la ICP, excepto cuando haya contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo.

0 – 12 meses. Guías NSTEMI ESC 2015²:

Clase I

Nivel A

Se recomienda un inhibidor P2Y₁₂ con AAS y mantenerlo durante 12 meses a menos que haya contraindicaciones como excesivo riesgo de sangrado.

> 12 meses: prevención secundaria. Guías DAPT ESC 2017 p con SCA sometidos a ICP³:

Clase IIb

Nivel A

En p con SCA que han tolerado la DAPT sin complicaciones de sangrado, puede considerarse la continuación de la DAPT más allá de los 12 meses.

Clase IIb

Nivel B

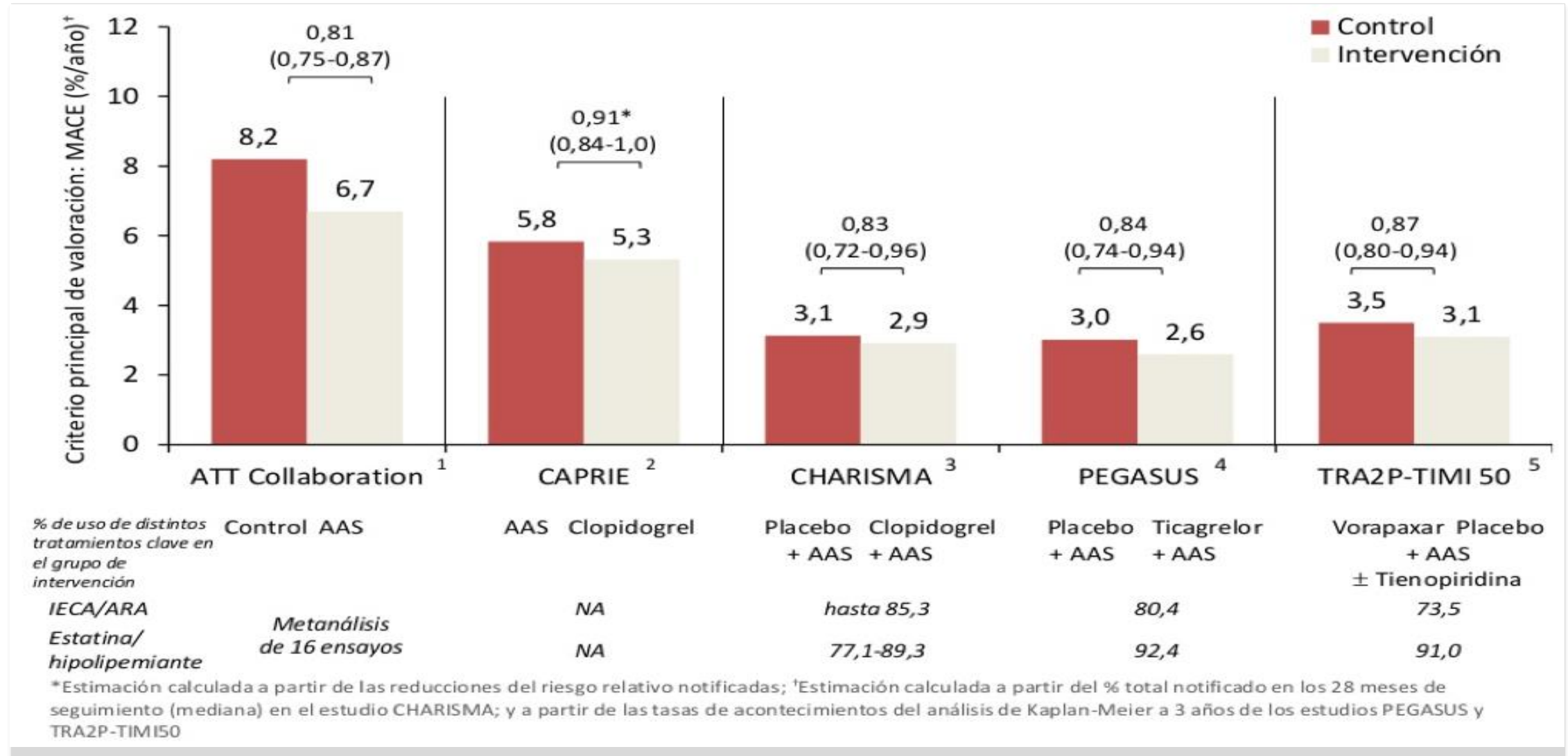
En pacientes con IM y alto **riesgo isquémico*** que hayan tolerado la DAPT sin complicaciones de sangrado, ticagrelor 60mg dos veces al día durante más de 12 meses en combinación con AAS puede preferirse sobre clopidogrel o prasugrel.

*Definido como ≥ 50 años de edad y una o más de las siguientes características adicionales de alto riesgo: edad de 65 años o más, diabetes mellitus que requiere medicación, un segundo IM espontáneo previo, enfermedad arterial coronaria multivaso o disfunción renal crónica definido como un aclaramiento de creatinina estimado <60 ml/min

1. Ibañez, B. et al. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(12):1082.e1-e61. 2. Roffi M. et al. *Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267-315.

3. Valgimigli M et al. 2017. *Eur Heart J.* 2017: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>

4. Existe un riesgo residual alto de eventos aterotrombóticos en p con EC y tratamiento con antiagregantes plaquetarios optimizado

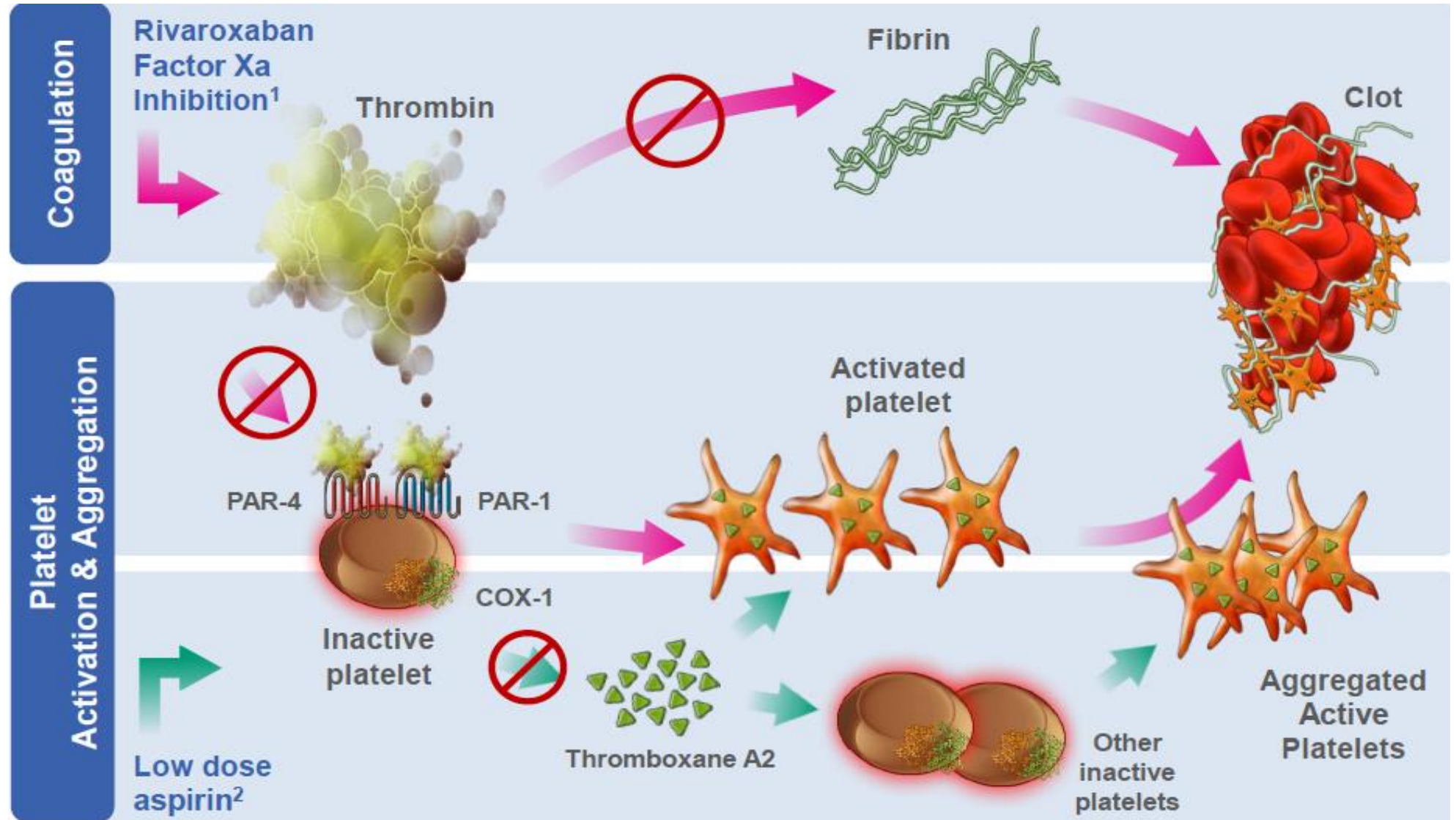


CAPRIE, Lancet 1996;348:1329–1339; 2. Bhatt DP et al, N Engl J Med 2006;354:1706–1717; 3. Bonaca MP et al, N Engl J Med 2015;372:1791–1800; 4.

4. Protección vascular total: actuación sinérgica en los dos componentes de la aterotrombosis

Rivaroxaban impide:

- ◆ Formación de fibrina
- ◆ Activación plaquetar

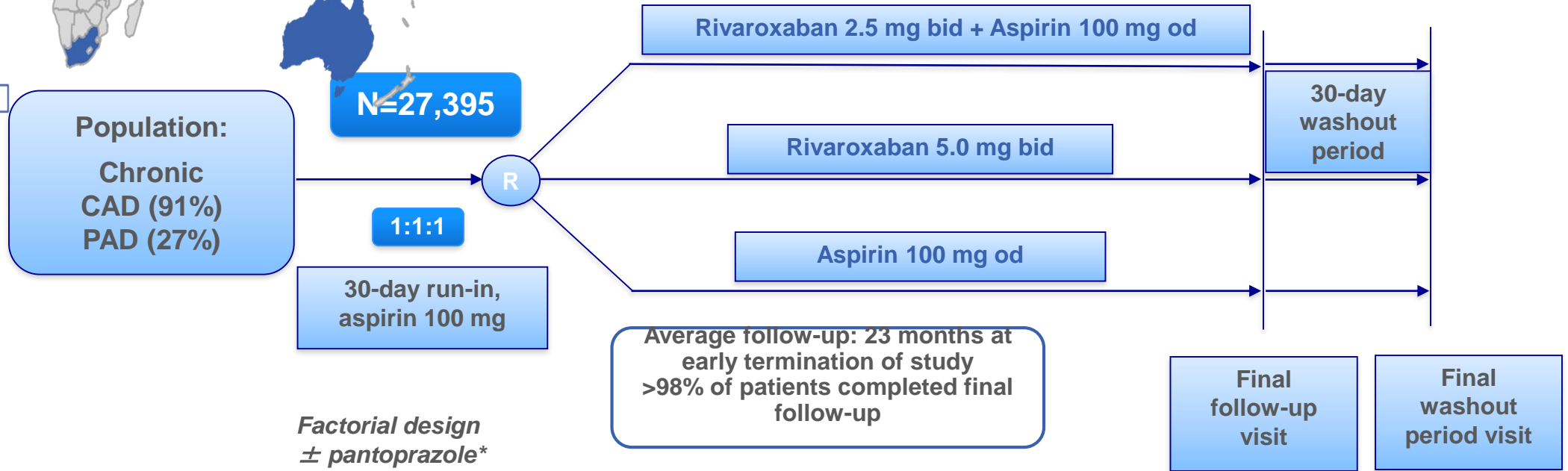


Adapted from Angiolillo DJ et al, *Eur Heart J* 2010;31:17–28. 2. Adapted from Mitchell JRA. *Br Med J*.

1091-282-500_4

4. Estudio COMPASS: Marzo 2013-Febrero 2017

Objective: To determine the efficacy and safety of rivaroxaban, vascular dose of rivaroxaban plus aspirin or aspirin alone for reducing the risk of MI, stroke and cardiovascular death in CAD or PAD.



Antithrombotic investigations* were stopped 1 year ahead of expectations in Feb 2017 due to overwhelming efficacy in the rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin arm

*Patients who were not receiving a proton pump inhibitor (PPI) were randomized to pantoprazole or placebo (partial factorial design); the PPI pantoprazole component of the study is continuing; data will be communicated once complete

4. Criterios de inclusión y exclusión

Key inclusion criteria*

- ◆ PAD
- ◆ CAD (IM en los 20 años previos o E. multivaso)
with ≥1 of:
 - Age ≥65 years.
 - Age <65 years plus atherosclerosis in ≥2 vascular beds or ≥2 additional risk factors.
 - Current smoker
 - Diabetes mellitus
 - Renal dysfunction (eGFR<60 ml/min)
 - Heart failure
 - Non-lacunar ischemic stroke ≥1 month ago



Key exclusion criteria‡

- ◆ Stroke ≤1 month or any haemorrhagic or lacunar stroke.
- ◆ Severe HF with known ejection fraction <30% or NYHA class III or IV symptoms.
- ◆ **Need for dual antiplatelet therapy, other non-aspirin antiplatelet therapy, or oral anticoagulant therapy.**
- ◆ eGFR <15 ml/min.



#Including but not limited to; ‡any other exclusion criteria in conjunction with the local Product Information and any other contraindication listed in the local labelling for rivaroxaban or the comparator have to be considered.

4. Objetivos de eficacia y seguridad

Primary efficacy outcome

- ◆ Composite of MI, stroke or CV death.

Secondary efficacy outcomes

- ◆ Composite of major thrombotic events
 - Coronary heart disease death, MI, ischaemic stroke, acute limb ischaemia.
 - Cardiovascular death, MI, ischaemic stroke, acute limb ischaemia.
- ◆ Mortality (all cause).

Primary safety outcome

- ◆ Modified ISTH major bleeding
 - Fatal bleeding, *and/or*
 - Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, *or*
 - Bleeding into the surgical site requiring re-operation, *and/or*
 - Bleeding leading to hospitalization

ISTH major bleeding¹

- ◆ Fatal bleeding, *and/or*
- ◆ Symptomatic bleeding in a critical area or organ (such as intracranial), *and/or*
- ◆ **Bleeding causing a drop in haemoglobin level of ≥ 20 g/l, or leading to transfusion of ≥ 2 units of whole blood or red cells**

A diferencia con los criterios de la escala ISTH clásica, todos los sangrados que necesitaron atención urgente u hospitalización se consideraron mayores en la ISTH modificada.

4. Resultados: Características y medicación basales

Characteristic	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg N=9152	Rivaroxaban 5 mg bid N=9117	Aspirin 100 mg N=9126
Age, years	68	68	68
Blood pressure, mmHg	136/77	136/78	136/78
Total cholesterol, mmol/L	4.2	4.2	4.2
CAD, %	91	90	90
PAD, %	27	27	27
Diabetes, %	38	38	38
Lipid-lowering drugs, %	90	90	89
ACE inhibitors/ARB, %	71	72	71

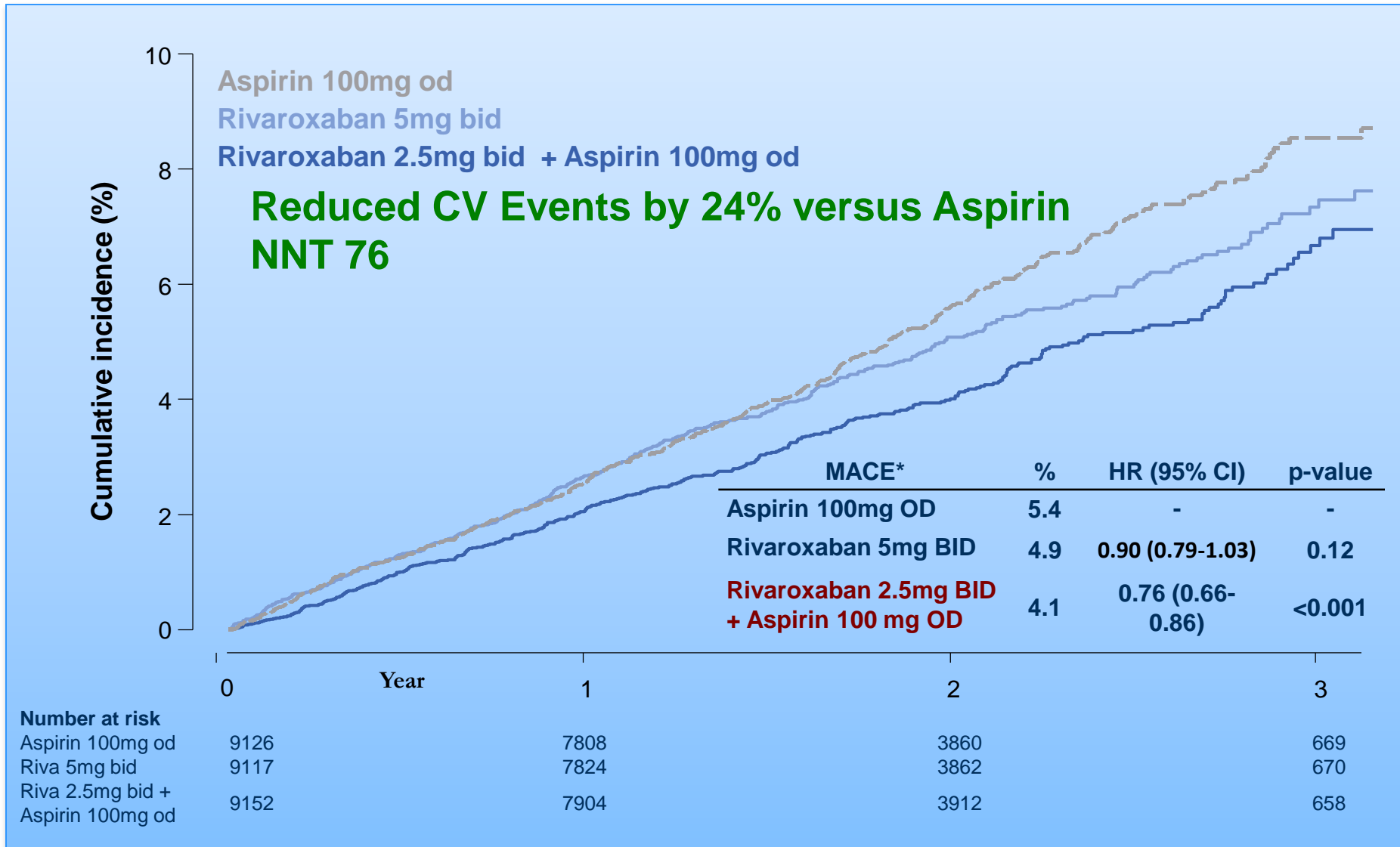
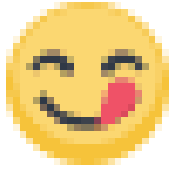
ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

*Excluding <7 days before randomization

Baseline medication	Total N=27,395 n (%)
ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker	19,518 (71.2)
Calcium channel blocker	7269 (26.5)
Diuretic	8139 (29.7)
Beta-blocker	19,184 (70.0)
Lipid-lowering agent	24,601 (89.8)
NSAID	1470 (5.4)
Non-study PPI	9798 (35.8)



4. Resultados: Objetivo primario



4. Componentes objetivo primario

Outcomes, n (%)	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg N=9152	Aspirin 100 mg N=9126	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg vs aspirin 100 mg	
			HR (95% CI)	p-value
CV death, stroke, or MI	379 (4.1)	496 (5.4)	0.76 (0.66–0.86)	<0.001
CV death	160 (1.7)	203 (2.2)	0.78 (0.64–0.96)	0.02 22% RRR
Stroke	83 (0.9)	142 (1.6)	0.58 (0.44–0.76)	<0.001 42% RRR
MI	178 (1.9)	205 (2.2)	0.86 (0.70–1.05)	0.14 18% RRR

Outcomes, n (%)	Rivaroxaban 5 mg bid N=9117	Rivaroxaban 5 mg bid vs aspirin 100 mg	
		HR (95% CI)	p-value
CV death, stroke, or MI	448 (4.9)	0.90 (0.79–1.03)	0.12
CV death	195 (2.1)	0.96 (0.79–1.17)	0.69
Stroke	117 (1.3)	0.82 (0.65–1.05)	0.12
MI	182 (2.0)	0.89 (0.73–1.08)	0.24

4. Resultados: Objetivo primario de seguridad

Rates at mean follow-up of 23 months	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg N=9152	Rivaroxaban 5 mg bid N=9117	Aspirin 100 mg N=9126
Modified major ISTH bleeding	288 (3.1%)	255 (2.8%)	170 (1.9%)
Fatal	15 (0.2%)	14 (0.2%)	10 (0.1%)
Non-fatal ICH*	21 (0.2%)	32 (0.4%)	19 (0.2%)
Non-fatal other critical organ*	42 (0.5%)	45 (0.5%)	29 (0.3%)

Rates at mean follow-up of 23 months	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg vs aspirin 100 mg		Rivaroxaban 5 mg bid vs aspirin 100 mg	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Modified ISTH major bleeding	1.70 (1.40–2.05)	<0.001	1.51 (1.25–1.84)	<0.001
Fatal	1.49 (0.67–3.33)	0.32	1.40 (0.62–3.15)	0.41
Non-fatal ICH*	1.10 (0.59–2.04)	0.77	1.69 (0.96–2.98)	0.07
Non-fatal other critical organ*	1.43 (0.89–2.29)	0.14	1.57 (0.98–2.50)	0.06

NNT 83

The use of the standard ISTH major bleeding definition would have led to approximately one third fewer major bleeding events than with the use of the modified ISTH definition

Each event is counted in the most severe hierarchical category (fatal, critical organ bleeding, bleeding into surgical site requiring reoperation, bleeding leading to hospitalization) only. For each outcome, the first event experienced per patient is considered. Subsequent events of the same type are not shown. Therefore subcategories do not necessarily sum up to overall category. *Symptomatic

4. Objetivos secundarios y beneficio clínico neto

Outcome	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg N=9152	Aspirin 100 mg N=9126	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg vs aspirin 100 mg HR (95% CI)	p-value*
CHD death, ischaemic stroke, MI, ALI	329 (3.6%)	450 (4.9%)	0.72 (0.63–0.83)	<0.001
CV death, ischaemic stroke, MI, ALI	389 (4.3%)	516 (5.7%)	0.74 (0.65–0.85)	<0.001
Mortality (all-cause)	313 (3.4%)	378 (4.1%)	0.82 (0.71–0.96)	0.01

*pre-specified threshold $p=0.0025$

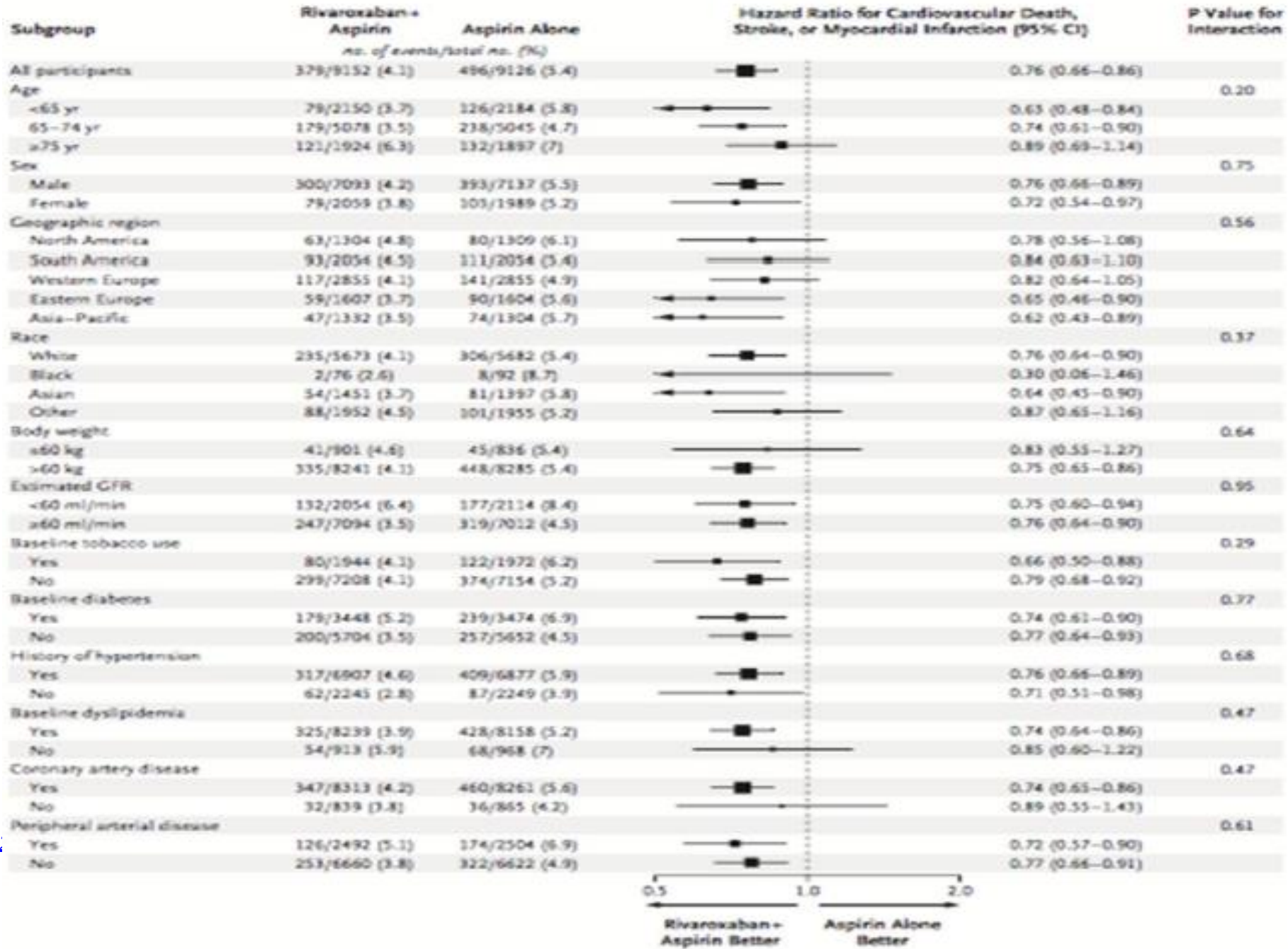
CHD coronary heart disease death: death due to acute MI, sudden death, or CV procedure

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

20% RRR

- ◆ **Definition:** composite of CV death, stroke, MI, fatal bleeding or symptomatic bleeding into a critical organ.

4. El beneficio es consistente en todos los subgrupos



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

5. GTCV: En todo p con EC estable debe al menos valorarse, la necesidad de prolongar doble terapia antitrombótica como prevención secundaria.

DAPT > 12 meses

SCA de alto riesgo
IAM previo
Eventos isquémicos recurrentes
Diabetes mellitus
Enfermedad renal crónica
Enfermedad vascular periférica
Enfermedad multivaso
Stent de primera generación
Intervencionismo complejo
Bajo riesgo de sangrado



Dra. Beltrán

Rivaroxaban 2.5 mg/12 h+ AAS

SCA de alto riesgo
IAM previo
Eventos isquémicos recurrentes/con DAPT
Diabetes mellitus
Enfermedad renal crónica
Afectación polivascular:
A. periférica/ictus/AIT previo
Insuficiencia cardiaca
Bajo riesgo de sangrado.

Estrategia Pegasus (no > 1 año postIAM)

JC Gómez-Polo et al. REC 2017; 1724-29.

Estrategia Compass

Resumen de lo aprendido

1. La aterotrombosis es una enfermedad vascular sistémica común a EC, enfermedad cerebrovascular, vascular periférica e insuficiencia cardiaca.
2. La EC correctamente tratada se acompaña de un riesgo cardiovascular residual. La afectación polivascular es frecuente y empeora el pronóstico.
3. La reducción del riesgo residual puede manejarse implementando una estrategia de protección vascular global que incluye el tratamiento de factores de riesgo clásicos, cambio de estilo de vida y tratamiento antitrombótico.
4. El inhibidor del Factor XA, rivaroxaban puede incrementar la protección vascular de forma sinérgica con la antiagregación, mejorando el pronóstico de la enfermedad polivascular, disminuye: 24% el objetivo primario combinado, 42% el ictus, 22% la muerte CV, 18% el IAM y 20% en beneficio clínico neto.
5. **En los pacientes con EC debe valorarse la prolongación >12 m y tipo de terapia antitrombótica indicada.**
6. **El paciente con afectación polivascular es un claro candidato estrategia Compass.**

A close-up photograph of a white, five-petaled flower, likely a species of Mimulus, with a green stem and a small red bud in the background. The flower is the central focus, with its petals showing fine veining. The background is dark and blurred, highlighting the flower's details.

GRACIAS