

Στεφανιαία σύνδρομα και χρόνια αντιθρομβωτική θεραπεία σύμφωνα με τις μελέτες PEGASUS και COMPASS

↔ **Νικόλαος Πετ. Σταθάκος**

Καρδιολόγος, Ερευνητής Ανατομείου Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Σοφία Γ. Δαμιανάκη

Τεχνολόγος Νοσηλεύτρια, ΤΕΠ, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Ιωάννης Α. Λακουμέντας

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Η σημασία της στεφανιαίας αρτηριακής νόσου, στη σύγχρονη κοινωνία, επιβεβαιώνεται από τον σχεδόν επιδημικό αριθμό των ανθρώπων που νοσούν. Βασισμένος σε στοιχεία από τη μελέτη Framingham Heart Study, ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης συμπτωματικής στεφανιαίας αρτηριακής νόσου, μετά την ηλικία των 40 ετών, είναι 49% για άνδρες και 32% για γυναίκες.¹

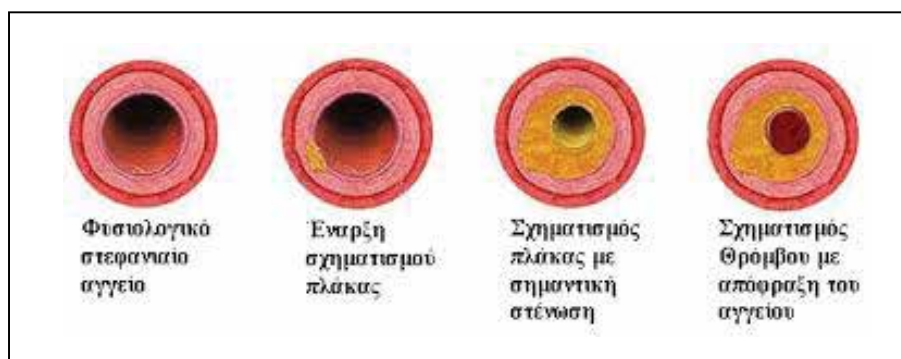
Η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου ανά τον κόσμο² και αναμένεται ότι το ποσοστό στεφανιαίας αρτηριακής νόσου θα αυξηθεί, ως αποτέλεσμα της γήρανσης του πληθυσμού, της ανησυχητικής αύξησης στον παγκόσμιο επιπολασμό της παχυσαρκίας, του διαβήτη τύπου 2 και του μεταβολικού συνδρόμου όπως και της αύξησης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου μεταξύ των νεότερων γενιών.³

Τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις της οξείας ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Η ενδαγγειακή θρόμβωση είναι βασική στην παθογένεση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (Εικόνα 1). Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας εκθέ-

τει το αίμα της κυκλοφορίας στο περιεχόμενο των αγγειακών τοιχωμάτων, το οποίο προκαλεί γρήγορα το σχηματισμό θρόμβων μέσω της ενεργοποίησης δύο συμπληρωματικών συστημάτων: των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης (Εικόνα 2).

Απότομη, αποφρακτική ενδοστεφανιαία θρόμβωση εκδηλώνεται κλινικά ως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάρσπαση του ST ή μη αποφρακτική θρόμβωση, η οποία εκδηλώνεται κλινικά ως ασταθής στηθάγχη ή ως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάρσπαση του ST. Το εύρος του αγγειογραφικού θρόμβου έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας.⁴

Οι μελέτες PEGASUS και COMPASS έγιναν με διαφορετικούς λόγους και σκοπούς, με τελικό στόχο τη βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μελέτη PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction-54)⁵ και η μελέτη COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People



Εικόνα 1

Using Anticoagulation Strategies)⁶ έχουν ποικίλα σημεία επαφής και, ειδικά μετά το πρώτο προτεινόμενο έτος διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT) από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, βάζουν τον κλινικό καρδιολόγο μπροστά στο ερώτημα, εάν πρέπει να παραταθεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (στρατηγική PEGASUS) ή να διατηρηθεί η ασπιρίνη μαζί με rivaroxaban 2,5mg δύο φορές την ημέρα (στρατηγική COMPASS).

Ας συνοψίσουμε εν συντομία το σχεδιασμό και τα κύρια αποτελέσματα των δύο μελετών. Η PEGASUS είναι μια διπλή-τυφλή μελέτη ανωτερότητας που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα μιας στρατηγικής διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (ακετυλοσαλικυλικό οξύ-ASA 100mg/ημέρα + ticagrelor), σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μετά από τουλάχιστον ένα έτος και εντός 3 ετών από το οξύ στεφανιαίο συμβάν.⁵ Η μελέτη, στην οποία συμμετείχαν περισσότερα από 1.000 ερευνητικά κέντρα από 31 χώρες, ενέγραψε 21.162 ασθενείς με τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες υψηλού κινδύνου: ηλικία > ή = 65 ετών, διαβήτης υπό φαρμακευτική θεραπεία, υποτροπιάζων έμφραγμα μυοκαρδίου, πολυαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁵ (Πίνακας 1). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για λήψη ticagrelor σε δόση 90mg δύο φορές την ημέρα ή 60 mg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο μαζί με χαμηλή δόση ASA. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας "εκπροσωπήθηκε" από μια σύνθεση σοβαρών και ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος,

το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ το πρωτεύον τελικό σημείο ασφαλείας περιελάμβανε επεισόδια μείζονος αιμορραγίας, σύμφωνα με την ταξινόμηση TIMI.⁵

Εξετάζοντας με προσοχή τα αποτελέσματα μετά τη χορήγηση ticagrelor 60mg δύο φορές την ημέρα (μόνη εγκεκριμένη δοσολογία), έναντι του εικονικού φαρμάκου, μπορεί να συνοψιστεί ότι μείωσε το πρωτεύον τελικό σημείο, την επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά χωρίς κάποιο όφελος στα σημεία της συνολικής θνησιμότητας και του καρδιαγγειακού θανάτου, με ταυτόχρονη αύξηση μείζονων αιμορραγιών TIMI, αλλά χωρίς κάποια διαφορά στις θανατηφόρες αιμορραγίες, στις ενδοκρανιακές αιμορραγίες ή στις συμπτωματικές αιμορραγίες ζωτικών οργάνων^{7,8} (Πίνακας 2).

Η μελέτη COMPASS είναι μια διπλή-τυφλή μελέτη ανωτερότητας, που σύγκρινε τη rivaroxaban (2,5 mg δύο φορές/ημέρα) σε συνδυασμό με το ASA 100mg/ημέρα ή τη rivaroxaban 5 mg δύο φορές/ημέρα μόνη έναντι (vs) ASA 100mg/ημέρα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (CAD) ή περιφερική αρτηριοπάθεια (PAD).⁶ Στη μελέτη COMPASS, η στεφανιαία νόσος ορίστηκε ως προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ή ιστορικό στηθάγχης, με ενδείξεις πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου ή επαναγγείωσης. Αυτοί οι ασθενείς έπρεπε, επίσης, να είναι ηλικίας >65 ετών ή ηλικίας <65 ετών με στεφανιαία νόσο δύο αγγείων ή τουλάχιστον δύο επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα,

PEGASUS-TIMI 54	COMPASS
Κριτήρια ένταξης	
Ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου μεταξύ 1 έως 3 ετών με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου:	Στεφανιαία νόσο (προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο ή πολυαγγειακή επαναγγείωση) ή περιφερική αρτηριοπάθεια συν 1 ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:
-Ηλικία > ή = 65 ετών	-Ηλικία > ή = 65 ετών
-Σακχαρώδη διαβήτη υπό θεραπεία	-Ηλικία < 65 ετών και αθηροσκλήρωση σε 2 ή περισσότερες αγγειακές κοίτες ή επιπλέον 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου
-Ιστορικό υποτροπιάζοντος εμφράγματος μυοκαρδίου	-Κάπνισμα
-Αγγειογραφικές ενδείξεις για πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο	-Σακχαρώδης διαβήτης
-Μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία	-Νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60ml/min) -Καρδιακή ανεπάρκεια -Ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ μη κενотоπιώδους > ή = 1 μήνα
Κριτήρια αποκλεισμού	
-Ασθενείς που υποβάλλονται σε διπλή αντισταθμιστική θεραπεία	-Εγκεφαλική ισχαιμία τον προηγούμενο μήνα ή αιμορραγία ή εγκεφαλική κενотоπιώδης ισχαιμία
-Ασθενείς με προγραμματισμένη στεφανιαία, περιφερική ή εγκεφαλική επαναγγείωση	-Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης < 30% ή στάδιο NYHA III ή IV
-Ασθενείς με γνωστές αιμορραγικές διαταραχές	-Ανάγκη για διπλή αντισταθμιστική θεραπεία, άλλων αντισταθμιστικών (εκτός ακετυλοσαλικυλικού οξέος) ή από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας
-Ασθενείς σε θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους	eGFR (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης) < 15 ml/min
-Ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ	
-Ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας, αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα εντός 6 μηνών ή μείζονος χειρουργικής επέμβασης εντός 1 μήνα	
-Ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο βραδυκαρδίας	
-Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιακές παρεμβάσεις τα τελευταία 5 χρόνια	
-Σοβαρή ηπατική νόσο	
-Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση	

Πίνακας 1. Κριτήρια ένταξης / αποκλεισμού των δοκιμών PEGASUS-TIMI 54 και COMPASS.

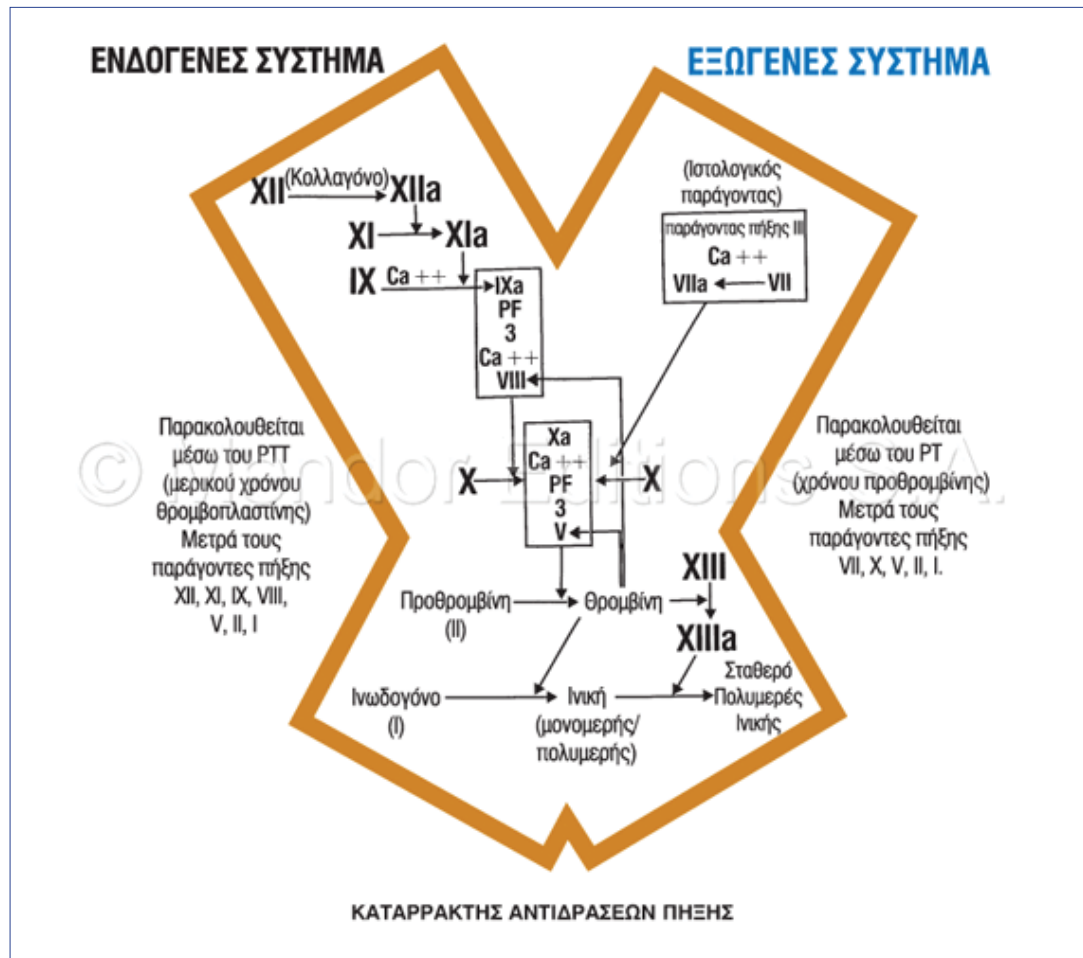
	PEGASUS-TIMI 54 % ticagrelor 60 mg x 2 ημερησίως + Ακετυλοσαλικυλικό οξύ vs Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (HR)	COMPASS % rinaoxaban 2,5 mg x 2 ημερησίως + Ακετυλοσαλικυλικό οξύ vs Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (HR)
Θνησιμότητα καρδιαγγειακή, Έμφραγμα μυοκαρδίου, Εγκεφαλική ισχαιμία	7,8 vs 9 (HR 0,84- p<0,05)	4,1 vs 5,4 (HR 0,76- p<0,05)
Θνησιμότητα καρδιαγγειακή	2,9 vs 3,4 (HR 0,83)	1,7 vs 2,2 (HR 0,78- p<0,05)
Έμφραγμα μυοκαρδίου	4,5 vs 5,3 (HR 0,84- p<0,05)	1,9 vs 2,2 (HR 0,86)
Εγκεφαλική ισχαιμία	1,5 vs 1,9 (HR 0,75- p<0,05)	0,9 vs 1,6 (HR 0,58- p<0,05)
Θνησιμότητα από οιαδήποτε αιτία	4,7 vs 5,2 (HR 0,89)	3,4 vs 4,1 (HR 0,82- p<0,05)
Μείζονες αιμορραγίες	2,3 vs 1,1 (HR 2,3- p<0,05)	3,1 vs 1,9 (HR 1,7- p<0,05)
Ελάσσονες αιμορραγίες	1,2 vs 0,4 (HR 3,3- p<0,05)	9,2 vs 5,5 (HR 1,7- p<0,05)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	0,6 vs 0,47 (HR 1,33)	0,3 vs 0,3 (HR 1,17)

Πίνακας 2. Κύρια ισχαιμικά και αιμορραγικά τελικά σημεία που αναλύθηκαν στις μελέτες PEGASUS-TIMI 54 και COMPASS (HR: Hazard Ratio, Λόγος κινδύνου).

ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση <60 ml/min), η καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA σταδίου I-III) και ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ μη κενοτοπιώδους (Πίνακας 1).

Η μελέτη COMPASS έχει εγγράψει περίπου 27.395 ασθενείς σε περισσότερα από 600 κέντρα μελέτης, σε 33 χώρες του κόσμου. Από αυτούς τους ασθενείς, το 90,5% είχε στεφανιαία νόσο και το 69% από αυτούς είχαν ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου, κυρίως μεταξύ 2 και 5 ετών ή > 5 έτη από το εμφραγματικό συμβάν (κατά μέσο όρο περίπου 7 έτη). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν πανομοιότυπο με αυτό της PEGASUS, ενώ το κύριο τελικό σημείο ασφαλείας βασίστηκε στα τροποποιημένα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και Αιμόσταση, όπως ένα σύνολο θανατηφόρων αιμορραγικών συμβάντων, συμπτωματικών αιμορραγιών σε ένα ζωτικό όργανο, αιμορραγιών σε χειρουργικά πεδία που θα απαιτούσαν επανεγχείρηση και αιμορραγιών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νοσηλεία. Μετά την πρώτη προγραμματισμένη ανάλυση δεδομένων, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης των Δεδομένων εισηγήθηκε στη

Διευθύνουσα Επιτροπή να περατώσει πρόωρα τη μελέτη, δεδομένου του επιτεύγματος των προκαθορισμένων κριτηρίων ανωτερότητας για το πρωτεύον τελικό σημείο υπέρ της rinaoxaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (εφάπαξ δοσολογία υπόκειται σε έγκριση) μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) σε σύγκριση με τη χορήγηση ASA, ως μονοθεραπείας.⁶ Στην προκαθορισμένη υποομάδα των ασθενών με στεφανιαία νόσο, τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από το συνδυασμό rinaoxaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως/ ASA είναι αποτελέσματα απολύτως συνεπή με το συνολικό πληθυσμό της COMPASS, σχετικά με το συνδυασμένο πρωτεύον τελικό σημείο [λόγος κινδύνου-hazard ratio (HR) 0,74 όριο αξιοπιστίας (CI-confidence interval) 95% 0,65-0,86 p<0,0001], με πολύ σημαντική μείωση των ΑΕΕ (αλλά όχι των μυοκαρδιακών εμφραγμάτων) και επίσης όλων των δευτερευόντων προκαθορισμένων τελικών σημείων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, της στεφανιαίας θνησιμότητας, της συνολικής θνησιμότητας και της μη-καρδιαγγειακής θνησιμότητας.⁹ Επίσης, γι' αυτή τη στρατηγική κατεγράφη, όπως αναμενόταν, αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών (κυρίως στη



Εικόνα 2

γαστρεντερική οδό), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς καμία διαφορά στις θανατηφόρες αιμορραγίες, στις ενδοκρανιακές αιμορραγίες ή στις συμπτωματικές αιμορραγίες ζωτικών οργάνων^{6,9} (Πίνακας 2).

Σε αντίθεση με την PEGASUS, η αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών κατεγράφη σχεδόν αποκλειστικά τον πρώτο χρόνο θεραπείας (στην PEGASUS, όπως σε όλες τις δοκιμές μακροχρόνιας διπλής αντιαίμοπεταλιακής θεραπείας, η συχνότητα των αιμορραγιών βρέθηκε να είναι σταθερή κατά τη διάρκεια της διαχρονικής παρακολούθησης (follow-up)).¹⁰ Θέλοντας να αναζητήσουμε μια αρχική ταυτοποίηση των ασθενών PEGASUS και COMPASS, θα μπορούσαν επομένως να ληφθούν υπόψιν, το χρονοδιάγραμμα από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα κριτήρια συμπερίληψης-εγγραφής/

αποκλεισμού των αντίστοιχων μελετών. Η PEGASUS εξετάζει τα πρώτα τρία χρόνια από το έμφραγμα, ενώ η COMPASS δεν έχει καθορισμένα χρονοδιαγράμματα από το έμφραγμα, αν και ο μέσος χρόνος από το εμφραγματικό συμβάν είναι πιο όψιμος, σε σύγκριση με την PEGASUS. Εξετάζοντας τα κριτήρια συμπερίληψης-εγγραφής των μελετών (Πίνακας 1), προκύπτει ότι η COMPASS είχε ευρύτερα κριτήρια εγγραφής, έτσι αν θέλουμε να απλοποιήσουμε, μπορούμε να πούμε ότι ενσωματώνει σχεδόν όλον τον πληθυσμό της PEGASUS. Στην πραγματικότητα, σε μια ανάλυση του γαλλικού μητρώου FAST-MI, που αξιολόγησε την εξωτερική δυνατότητα εφαρμογής της μελέτης COMPASS, υπήρχε μία επικάλυψη μεταξύ των επιλέξιμων ασθενών στην PEGASUS και στην COMPASS, σε περισσότερο από το 80% των επιλεγμένων περιπτώσεων. Γι' αυτούς τους λόγους,

χρειαζόμαστε άλλα κριτήρια για να ξεχωρίσουμε το προφίλ των ασθενών PEGASUS και COMPASS.¹¹

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), βάσει των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, δεν εντοπίζουν ταυτοποίηση στον "ασθενή PEGASUS" και COMPASS.^{12,13}

Η κατευθυντήριος οδηγία της ESC για τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (focused update) και έγγραφα συναίνεσης προτείνουν να εξετάσουμε τη συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πάνω από 1 έτος σε ασθενείς με ένα DAPT score > ή = 2.¹³

Το DAPT score προήλθε από έναν πληθυσμό 11.648 εγγεγραμμένων ασθενών στη μελέτη DAPT και επικυρώθηκε αρχικά σε 8.136 εγγεγραμμένους ασθενείς στη μελέτη PROTECT (Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting).¹⁴

Αφού δοθεί ένα score σχετιζόμενο με 9 παράγοντες (ηλικία, καρδιακή ανεπάρκεια/χαμηλό κλάσμα εξώθησης, stent σε φλεβικό μόσχευμα, έμφραγμα μυοκαρδίου κατά την παρουσίαση, προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ή στεφανιαία αγγειοπλαστική/PCI, σακχαρώδης διαβήτης, διάμετρος stent < ή = 2mm), διαπιστώνεται ότι αυτοί που παρουσιάζουν ένα DAPT score > ή = 2 επωφελήθηκαν από την παράταση της DAPT σε 30 μήνες, όσον αφορά στο λόγο κίνδυνος/όφελος (*NNT-number needed to treat = 34 με NNH-number needed to harm = 272*).¹⁴ Ωστόσο, αυτό το score δεν έδειξε στοιχεία δυνατότητας γενίκευσής του στο γενικό πληθυσμό.^{15,16}

Πρόσφατες μελέτες, σε μεγάλους πληθυσμούς σουηδικών και ισραηλινών μητρώων, δείχνουν πραγματικά, ότι το DAPT score δεν μπορεί να διακρίνει επαρκώς τον ισχαιμικό κίνδυνο από τον αιμορραγικό, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν παρατεταμένη ή βραχύτερη DAPT.^{15,16} Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τα "σταθερά" στεφανιαία σύνδρομα γενικά προτείνουν να λαμβάνεται υπόψιν η προσθήκη στο ASA και ενός αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα (στρατηγική PEGASUS: μετεμφραγματικοί ασθενείς που ανέχθηκαν καλά τη DAPT το πρώτο

έτος) ή rivaroxaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (στρατηγική COMPASS: μετεμφραγματικοί ασθενείς >1 έτος ή ασθενείς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο) μετά από 1 έτος από το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, ελλείψει υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (κατηγορία σύστασης IIbA).¹² Για άλλη μια φορά η ταυτοποίηση εμφανίζεται τουλάχιστον ως ακαθόριστη.

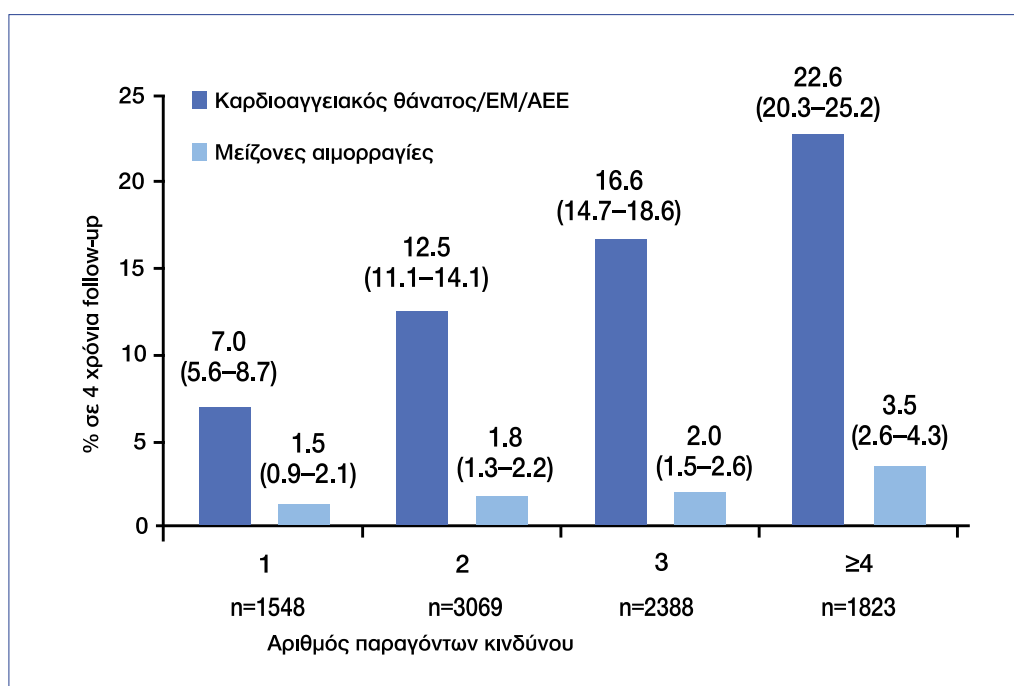
ΟΙ ΥΠΟΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΙΣ ΔΟΚΙΜΕΣ: ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΤΟΥ ΙΔΑΝΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συνοχή των αποτελεσμάτων που αποκτήθηκαν από τη μελέτη PEGASUS, επίσης σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου για επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά συμβάντα.^{7,17,18,19,20}

Η πρώτη ενδιαφέρουσα υπομελέτη της PEGASUS ήταν αυτή που αξιολόγησε την επίπτωση από την άποψη των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) από τη διακοπή της DAPT κατά την τυχαιοποίηση.²¹ Αυτή η μελέτη υπαγόρευε ότι, εάν η DAPT με ticagrelor 60 mg δύο φορές ημερησίως ξεκινούσε μέσα σε 1 μήνα από τη διακοπή της DAPT, υπήρχε μεγαλύτερο κέρδος από την άποψη των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, σε σύγκριση με την επαναχορήγηση της DAPT σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα.²¹

Αυτό υποδηλώνει ότι η συνέχιση της DAPT με ticagrelor 60 mg δύο φορές ημερησίως, μετά το προτεινόμενο πρώτο έτος της DAPT, μπορεί να είναι μια έγκυρη στρατηγική και σίγουρα έχει μεγαλύτερο κλινικό όφελος σε σύγκριση με την επαναχορήγηση της DAPT, αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της.

Άλλες αναλύσεις²² στη συνέχεια υπέδειξαν, ότι η στρατηγική PEGASUS είναι αποδοτική ειδικά σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά συμβάντα, πολυαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική δυσλειτουργία και περιφερική αρτηριοπάθεια [στην τελευταία υποομάδα μια ανάλυση post-hoc, δηλαδή στατιστική ανάλυση μετά την εμφάνιση των δεδομένων, έχει δείξει επίσης όφελος, όσον αφορά στη θνησιμότητα.¹⁸] Μια άλλη post-



Εικόνα 3

hos ανάλυση, με διαφορετικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς, έδειξε πρόσφατα ένα ιδιαίτερο όφελος από την άποψη των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (7,9% vs 9,6%, HR 0,80, IC 95% ~Information Coefficient, ήτοι, Συντελεστής Πληροφοριών 0,70-0,91, $p=0,001$) και της ολικής θνησιμότητας (HR 0,80, IC 95% 0,67-0,96, $p=0,018$) στους "ασθενείς PEGASUS" με ένδειξη χορήγησης από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, δηλαδή περίπου το μισό του συνολικού πληθυσμού PEGASUS.²³

Υπάρχουν, επίσης, αρκετές προκαθορισμένες αναλύσεις, που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, και που έχουν δείξει τη συνοχή στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της στρατηγικής COMPASS σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών.^{24,25,26}

Σε μια πρόσφατη ανάλυση, "οι ασθενείς COMPASS" στρωματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας δύο μεθόδους: το score κινδύνου REACH (μη νοσηλεύσιμοι ασθενείς σε σταθερή κατάσταση) και την ανάλυση CART (Classification And Regression Trees, αλγόριθμος πρόβλεψης ποσοτικής εξαρτημένης μεταβλητής και ταξινόμησης, από ένα πλήθος ανεξάρτητων μεταβλητών με τη μορφή δενδρικής

ιεραρχίας).²⁶

Σύμφωνα με τη βαθμολογία κινδύνου REACH, οι ασθενείς ορίζονται ως υψηλού κινδύνου, όταν έχουν πολυαγγειοπάθεια, ιστορικό καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ, σύμφωνα με την ανάλυση CART, αυτοί που έχουν πολυαγγειοπάθεια, ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή σακχαρώδη διαβήτη. Μεταξύ των ασθενών με $> ή = 1$ χαρακτηριστικό υψηλού κινδύνου, ο συνδυασμός rivaroxaban/ASA απέτρεψε 33 σοβαρά αγγειακά επεισόδια ανά 1.000 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία για 30 μήνες.²⁶

Σε μια μεταγενέστερη ανάλυση αποδείχθηκε, ότι η παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, συνήθεια καπνίσματος, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτης, δείκτης μάζας σώματος και επίπεδο φυσικής δραστηριότητας) εντός του πληθυσμού COMPASS, προκαλούσε αύξηση στα οφέλη του συνδυασμού rivaroxaban/ASA.²⁷

Στην πραγματικότητα, η συχνότητα ισχαιμικών συμβάντων (HR 2,2 IC 95% 1,8-2,6) και καρδιαγγειακού θανάτου (HR 2,0 IC 95% 1,5-2,7) ήταν περισσότερο από 2 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με 4-6 έναντι 0-1 παράγοντες κινδύνου ($p<0,0001$).²⁷

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Μελέτες παρατήρησης προσπάθησαν να ποσοτικοποιήσουν και να ταυτοποιήσουν καλύτερα τους πληθυσμούς των δύο μελετών σε ένα πλαίσιο κλινικής πρακτικής στο γενικό πληθυσμό.

Από τη συγκέντρωση γαλλικών δεδομένων, μεταξύ του 2005 και 2010, ταυτοποιήθηκαν 865 ασθενείς (55% του συνόλου), οι οποίοι ομοιάζαν με τους ασθενείς της μελέτης PEGASUS και αποδείχθηκε ότι ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και με περισσότερες συννοσηρότητες από τον υπόλοιπο πληθυσμό, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη επίπτωση θνησιμότητας από οιαδήποτε αιτία και μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγιών, αλλά μια παρόμοια επίπτωση υποτροπής εμφραγμάτων μυοκαρδίου.²⁸ Στους 1.789 ασθενείς, που συμμετείχαν στη μελέτη RECLOSE 2-ACS, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ ή επείγουσες επαναγγειώσεις), οι οποίες συνέβησαν 1 έτος μετά το οξύ στεφανιαίο συμβάν, αυξήθηκε ανάλογα με την αύξηση του αριθμού των παραγόντων κινδύνου που θεωρήθηκαν πρόσθετα κριτήρια κινδύνου για εγγραφή και συμμετοχή στη μελέτη PEGASUS.²⁹

Η μελέτη EYESHOT (Employed anti-thrombotic therapies in patients with acute coronary syndromes hospitalized in Italy) μετά έμφραγμα μυοκαρδίου έδωσε πολλές απαντήσεις σχετικά με την τρέχουσα κλινική πρακτική και τη δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων της PEGASUS σε ένα "ανοικτό" πληθυσμό πέρα από αυτόν που συμμετείχε στη PEGASUS.^{30,31} Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, μεταξύ 1 και 3 ετών, τους οποίους διαχειρίζονται και θεραπεύουν καρδιολόγοι (ίδιο χρονοδιάγραμμα με την PEGASUS).³⁰

Σε 3 μήνες εγγραφής και συμμετοχής, συμπεριλήφθηκαν 1.633 διαδοχικοί ασθενείς (22 μήνες κατά μέσο όρο από το έμφραγμα του μυοκαρδίου): 1.028 (63%) το δεύτερο και 605 (37%) τον τρίτο χρόνο από το έμφραγμα. Σ' αυτούς τους ασθενείς, τα score (βαθμολογίες) για την εκτίμηση του ισχαιμικού ή αιμορραγικού κινδύνου σε 1 έτος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, χρησιμοποιήθηκαν σε μια απόλυτη μείωση των ασθενών και ως

επί το πλείστον χρησιμοποιήθηκαν score που δεν είχαν χρησιμοποιηθεί ούτε επικυρωθεί σε αυτό το πεδίο εφαρμογής και σ' αυτή την εμβέλεια.³⁰ Η DAPT επεκτάθηκε πέρα από τον πρώτο χρόνο, για τον οποίο υπάρχει σύσταση χορήγησης, συχνότερα σε ασθενείς που περιλαμβάνονται στο δεύτερο σε σύγκριση με το τρίτο έτος από το έμφραγμα του μυοκαρδίου (40% έναντι 24%, $p < 0,0001$).³⁰

Μεταξύ αυτών, η πιο εφαρμοσμένη στρατηγική στη DAPT ήταν με βάση την κλοπιδογρέλη και το ASA, ενώ η τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές ημερησίως εφαρμόστηκε σε περίπου 6% των περιπτώσεων.³⁰

Στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, ο χρόνος από το έμφραγμα του μυοκαρδίου (2 έναντι 3 ετών: Odds Ratio~ σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων [OR] 2,27 IC 95% 1,79-2,88 $p < 0,0001$) και το ιστορικό PCI με χρήση πολλαπλών stent (OR 3,46 IC 95% 2,19-5,47 $p < 0,0001$) ήταν οι σημαντικότεροι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες παράτασης της DAPT.³¹

Η δυνατότητα κλινικής εφαρμογής της μελέτης COMPASS δοκιμάστηκε σε ορισμένους πληθυσμούς εθνικών ή διεθνών μητρώων ασθενών με στεφανιαία αρτηριακή νόσο.^{11,32,33,34}

Μια ιδέα για τον αριθμό των ασθενών στον "πραγματικό κόσμο" ("real world")- γενικό πληθυσμό, παρόμοιους με αυτούς τους ασθενείς που έχουν εγγραφεί στην COMPASS (εφαρμόζοντας τα κριτήρια συμπερίληψης- εγγραφής/αποκλεισμού), μπορεί να συναχθεί από τον πληθυσμό που περιλαμβάνεται στο μεγάλο ($n=31.873$) διεθνές μητρώο REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), όπου οι ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για τη μελέτη COMPASS βρέθηκαν να είναι ίσοι με το 53% του συνόλου.³⁴

Στην πραγματικότητα, το 30% των ασθενών είχαν κριτήρια αποκλεισμού από την COMPASS, ενώ το 17% δεν παρουσίασε κυριολεκτικά τα προαναφερθέντα κριτήρια συμπερίληψης-εγγραφής. Το κύριο κριτήριο αποκλεισμού που βρέθηκε ήταν ο υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας (51,8%), ακολουθούμενο από συνυπάρχουσα χρήση αντιπηκτικών (44,8%), η ανάγκη για DAPT εντός ενός έτους από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή από PCI με εμφύ-

τευση stent (25,9%) και η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (2,2%).³⁴ Πέρα από τους αριθμούς, αναφορικά με την έκφραση της πιθανής επίπτωσης των "ασθενών COMPASS" στην κλινική πρακτική, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι "επιλέξιμοι ασθενείς για την COMPASS", στη μελέτη REACH παρουσίαζαν μια πιο υψηλή ετήσια επίπτωση εκδηλώσεων, που περιλαμβάνονται στο πρωτεύον τελικό σημείο-endpoint (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, καρδιαγγειακό θάνατο), σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε στη μελέτη (4,2% έναντι 2,9% ετησίως, $p < 0,001$)³⁴, αφήνοντας να υποθέσουμε ότι τα καρδιαγγειακά οφέλη που παρατηρήθηκαν στη μελέτη θα μπορούσαν να επαυξηθούν στο γενικό-

πραγματικό πληθυσμό (real world). Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς που είναι "επιλέξιμοι για την COMPASS" στη συνέχεια κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια εμπλουτισμού της COMPASS: ηλικία > 65 ετών (81,5%), διαβήτης (41%), μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (40,2%), περιφερική αρτηριοπάθεια (33,7%), συνήθεια καπνίσματος (13,8%), καρδιακή ανεπάρκεια με NYHA < III (13,3%), ισχαιμικό ΑΕΕ (11,1%) και ασυμπτωματική καρωτιδική νόσος (8,7%).³⁵ Κάθε κριτήριο συσχετίστηκε με μια αύξηση ισχαιμικών και αιμορραγικών συμβάντων, αλλά οι ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου παρουσίασαν μια δραματική αύξηση ισχαιμικού κινδύνου (Εικόνα 3).³⁵ ■

Συμπεράσματα

Φαίνεται αδύνατο μέχρι σήμερα να ταυτοποιήσουμε με σαφήνεια τους ασθενείς που μπορούν να επωφεληθούν περισσότερο από μια στρατηγική PEGASUS ή COMPASS. Αυτό που είναι σαφές είναι ότι, πέρα από τα score/τις βαθμολογίες που προέρχονται από τις μελέτες, οι ιδανικοί υποψήφιοι για τη διπλή θεραπεία (αντιθρομβωτική ή αντισταμοπεταλιακή) είναι οι ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο που σχετίζεται με πολλούς παράγοντες κινδύνου, ή

μεμονωμένους παράγοντες υψηλού κινδύνου (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, περιφερική αρτηριοπάθεια ή μέτρια-σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια), στην οποία η συχνότητα επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών συμβάντων είναι πολύ ανώτερη από αυτή των αιμορραγικών επεισοδίων, με ένα προφανές όφελος από την άποψη των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, τις επανεισαγωγές και την αποτελεσματικότητα-κόστος.

› ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, American Heart Association, 2004
2. MURRAY CJ, LOPEZ AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76
3. BONOW RO, SMAHA LA, SMITH SC Jr, et al. World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease-responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 2002;106: 1602-05
4. CALIFF RM. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Εκδ. Βαγιονάκη. Αθήνα 2004: 23
5. BONACA MP, BHATT DL, COHEN M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800
6. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BOSCH J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30
7. DE LUCA L. PEGASUS study: who would benefit from prolonged dual antiplatelet therapy? *J Cardiovasc Med* 2017;18 Suppl 1:e100-4
8. BONACA MP, BHATT DL, OUDE OPHUIST, et al. Long-term tolerability of ticagrelor for the secondary prevention of major adverse cardiovascular events: a secondary analysis of the PEGASUS-TIMI 54 trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:425-32
9. CONNOLLY SJ, EIKELBOOM JW, BOSCH J, et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18
10. EIKELBOOM JW, BOSCH JJ, CONNOLLY SJ, et al. Major bleeding in patients with coronary or peripheral artery disease treated with rivaroxaban plus aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1519-28
11. SCHIELE F, PUYMIRAT E, FERRIERES J, et al. FAST-MI Investigators. The FAST-MI 2005-2010-2015 registries in the light of the COMPASS trial: the COMPASS criteria applied to a post-MI population. *Int J Cardiol* 2019;278:7-13
12. KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 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). *Eur Heart J* 2020;41:407-77
13. VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE RA, et al. 2017 ESC Focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60
14. YEH RW, SECEMSKY EA, KEREIAKES DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49
15. UEDA P, JERNBERG T, JAMES S, et al. External validation of the DAPT score in a nationwide population. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1069-78
16. WITBERG G, ZUSMAN O, BENTAL T, et al. Validation of the DAPT score in real-world patients undergoing coronary stent implantation. *Int J Cardiol* 2020;300:99-105
17. BANSILAL S, BONACA MP, CORNEL JH, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:489-96
18. BONACA MP, BHATT DL, STOREY RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28
19. BHATT DL, BONACA MP, BANSILAL S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-40
20. MAGNANI G, STOREY RF, STEG G, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016;37:400-8
21. BONACA MP, BHATT DL, STEG PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;37:1133-42
22. MAGNUSON EA, LI H, WANG K, et al. PEGASUS-TIMI 54 Trial Investigators. Cost-effectiveness of long-term ticagrelor in patients with prior myocardial infarction: results from the PEGASUS-TIMI

- 54 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:527-38
23. DELLBORG M, BONACA MP, STOREY RF, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:200-6
 24. BRANCH KR, PROBSTFIELD JL, EIKELBOOM JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation* 2019;140:529-37
 25. FOX KA, EIKELBOOM JW, SHESTAKOVSKA O, CONNOLLY SJ, METSARINNE KP, YUSUF S. Rivaroxaban plus aspirin in patients with vascular disease and renal dysfunction: from the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2243-50
 26. ANAND SS, EIKELBOOM JW, DYALL, et al. COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3271-80
 27. VANASSCHE T, VERHAMME P, ANAND SS, et al. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: an analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019 Oct 15. doi: 10.1177/2047487319882154 [Epub ahead of print]
 28. LIN P, DUREAU-POURNIN C, LASSALLER, et al. Outcomes in patients after myocardial infarction similar to those of the PEGASUS-TIMI 54 trial: a cohort study in the French national claims database. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2056-65
 29. PARODI G, BELLANDI B, TARANTINI G, et al. Clinical events beyond one year after an acute coronary syndrome: insights from the RECLOSE 2-ACS study. *EuroIntervention* 2017;12:2018-24
 30. DE LUCA L, PISCIONE F, COLIVICCHI F, et al. EYESHOT Post-MI Investigators. Contemporary management of patients referring to cardiologists one to three years from a myocardial infarction: the EYESHOT Post-MI study. *Int J Cardiol* 2018;273:8-14
 31. DE LUCA L, COLIVICCHI F, MEESEN J, et al. EYESHOT Post-MI Investigators. How do cardiologists select patients for dual antiplatelet therapy continuation beyond 1 year after a myocardial infarction? Insights from the EYESHOT Post-MI Study. *Clin Cardiol* 2019;42:1113-20
 32. WURTZ M, OLESEN KK, THIM T, KRISTENSEN SD, EIKELBOOM JW, MAENG M. External applicability of the COMPASS trial: the Western Denmark Heart Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:192-9
 33. DE VRIES TI, EIKELBOOM JW, BOSCH J, et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J* 2019;40:3771-3778a
 34. DARMON A, BHATT DL, ELBEZ Y, et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Eur Heart J* 2018;39:750-7
 35. DARMON A, SORBETS E, DUCROCQ G, et al. REACH Registry Investigators. Association of multiple enrichment criteria with ischemic and bleeding risks among COMPASS-eligible patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3281-91
- 