

AOD : quelles perspectives dans l'AOMI ?

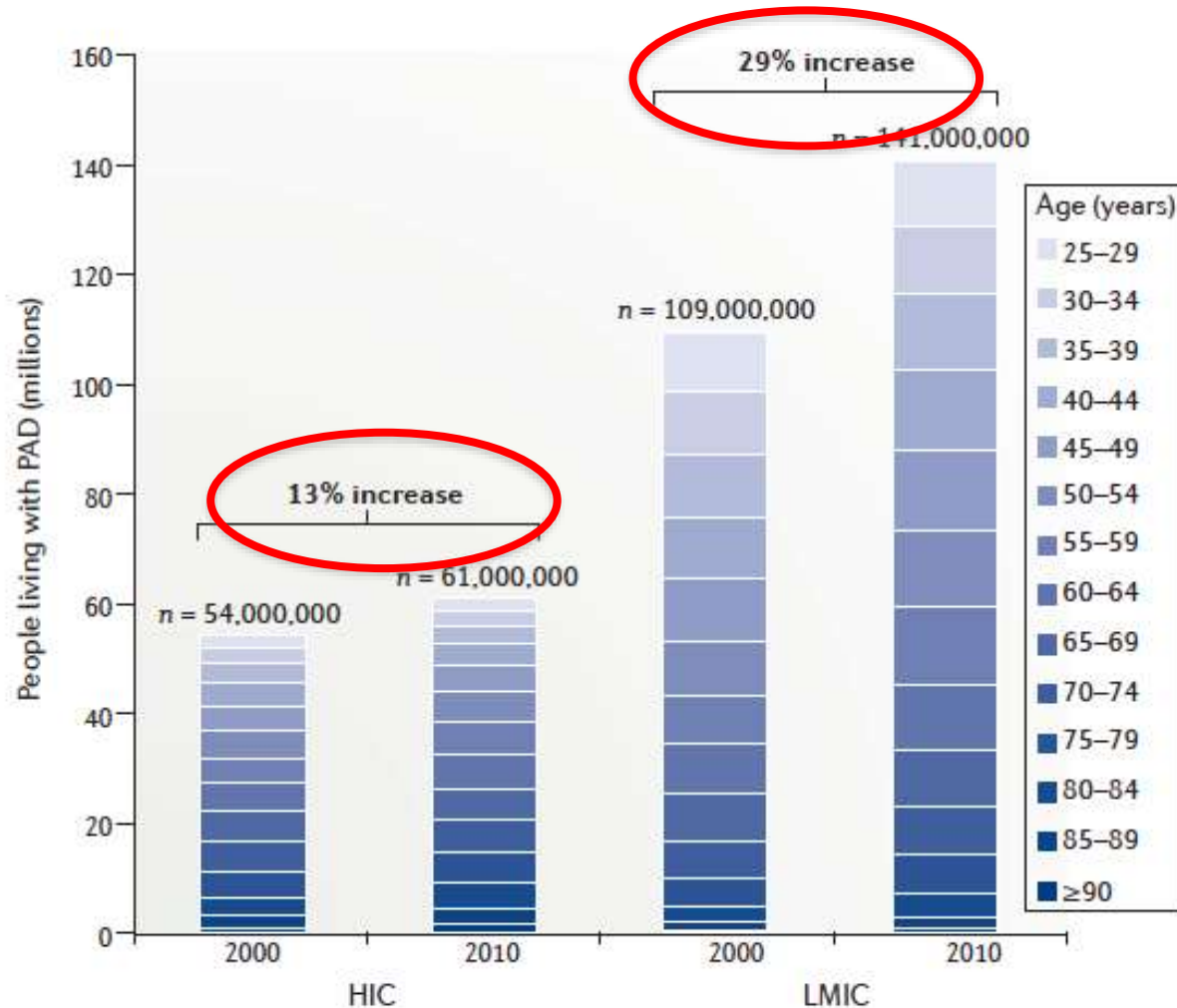
Prof. Alessandra BURA-RIVIERE
Service de Médecine Vasculaire
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse
France



Liens d'intérêt

- Participation aux études sur l'artériopathie: Euclid (AstraZeneca), Voyager (Bayer).
- Financement recherche et expertise : Astra-Zeneca, Bayer
- Remboursement frais de participation à congrès : Astra-Zeneca, Bayer

La prévalence de l'artériopathie périphérique est en augmentation



Estimation au cours du temps du nombre de patients avec AOMI définie par un IPS inférieur à 0.9 dans les pays riches (HIC) et plus pauvres (LMIC)

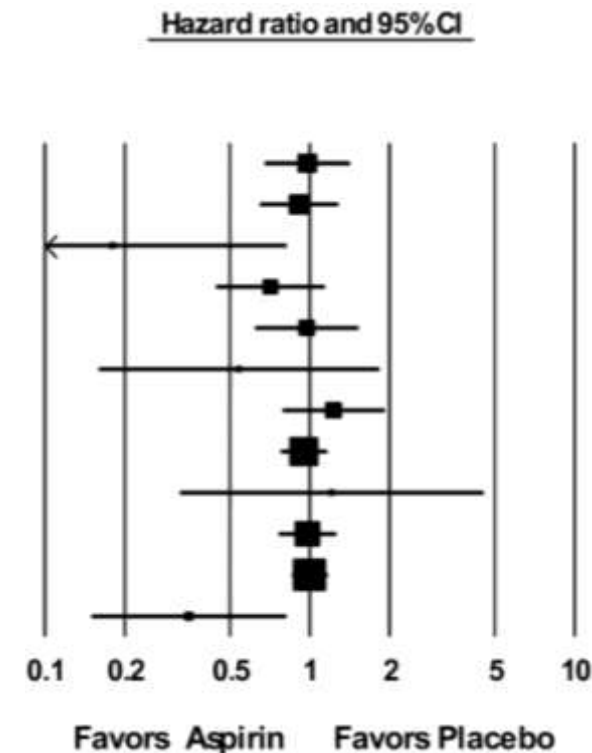
D'après Fowkes G ,
Nature reviews 2016

AOMI en France : base EGB

- COUT ANNUEL AOMI : **14 949 €**
 - Vs groupe controle : **3812 €**
- Cout attribuable : **11 137 €.**
- Similaire au cout de l'IDM en France
(**12 679 €**)

Que sait-on des traitement antithrombotiques dans l'artériopathie athéromateuse

- Ils sont efficaces, mais probablement **l'ASA n'est pas la meilleur option.**
- Les AVK fonctionnent, mais **le risque hémorragique est augmenté** par rapport aux antiplaquettaires → utilisés en cas de haut risque thrombotique
- **Le DAP augmente le risque hémorragique** sans bénéfice prouvé dans ce contexte.



Kristine Schmit et al. J Am Heart Assoc
2014;3:e001330

Katsanos K et al. PLOS ONE |

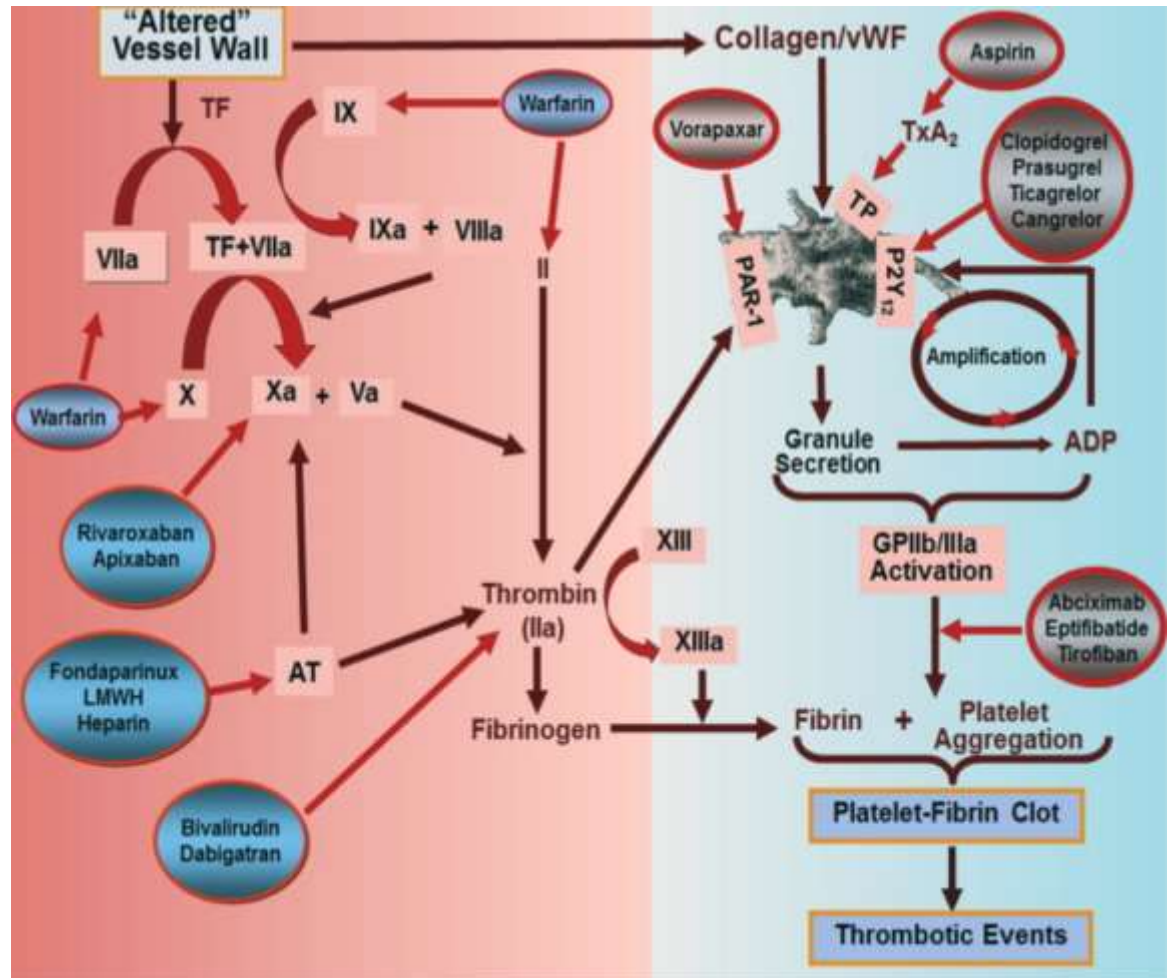
DOI:10.1371/journal.pone.0135692, 2015

Wave investigators. Am Heart J 2006;151:1-9.

Rooke TW, J Am Coll Cardiol 2011;58:2020-45.

Background

- La génération de thrombine et l'activation plaquettaire jouent un rôle important dans le développement de thrombi dans la circulation périphérique.



COMPASS: CAD/PAD Study

Randomisé, double-insu, contrôlé.

Objectif : efficacité et sécurité du rivaroxaban 5 mg OD, rivaroxaban 5 mg BID+ASA, ou ASA 100 mg dans la réduction du risque d'évènement cardiovasculaire chez des patients avec une maladie coronarienne ou artériopathie périphérique stable.

COMPASS arrêté à 50% des évènements....différence significative entre les deux groupes
27.402 patients

◆ Coronar ou artériopathie périphérique plus ≥ 1 :

- Age ≥ 65 ans
- Age < 65 ans et maladie vasculaire
- ≥ 2 territoires vasculaires ou ≥ 2 facteurs de risque additionnels (tabac, diabète, IRC..)

Run-in, ASA 100 mg

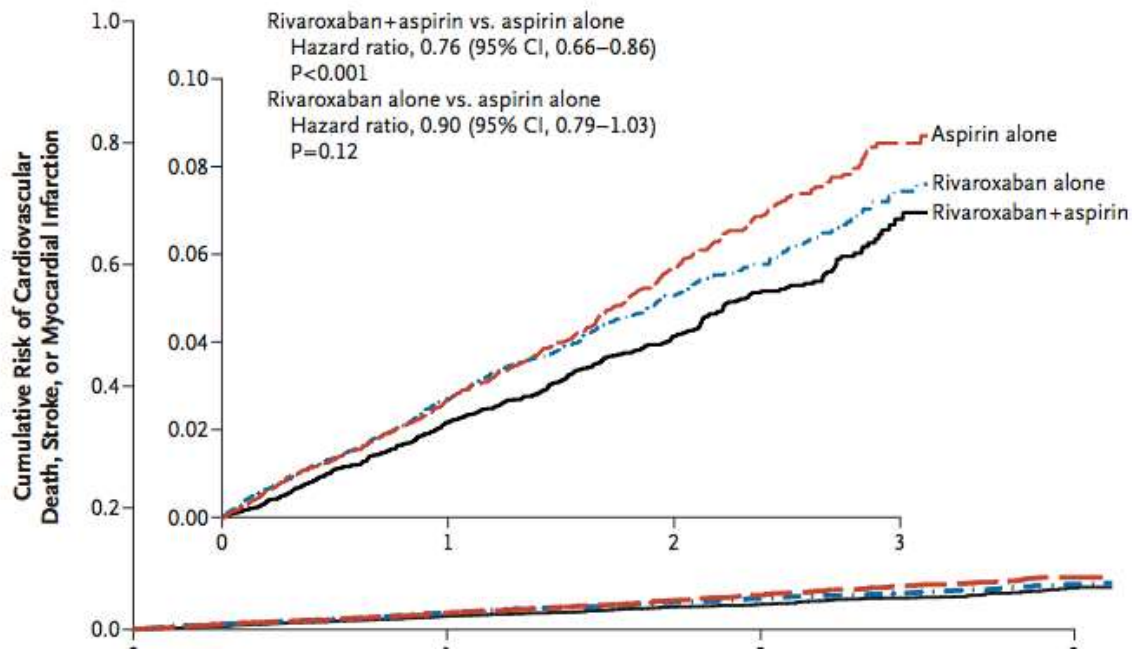
ASA 100 mg od
± pantoprazole 40 mg od

Final follow-up visit[#]

Final washout period visit

Etude COMPASS : DC CV, AVC, IdM

27,395



5.4%

4.9%

4.1%

Outcome	R+A N=9152	R N=9117	A N=9126	Riva+ASA vs ASA		Riva vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
CV death, MI, stroke	379 4.1	448 4.9	496 5.4	0.76 0.66-0.86	<0.001	0.90 0.79-1.03	0.12
Hémorragie majeure	3.1	2.8	1.9	1.70 1.40–2.05	<0.001	1.51 1.25–1.84	<0.001

August 27, 2017

Rivaroxaban in stable peripheral or carotid artery disease

Sonia Anand, on behalf of the COMPASS Steering
Committee and Investigators
Independently conducted by PHRI, sponsored by Bayer AG

COMPASS PAD

Objectif principal :

Déterminer si chez des patients avec une artériopathie périphérique :

- **Rivaroxaban 2.5mg bid + l'aspirine 100 mg**

Ou

- **Rivaroxaban 5 mg bid**

Réduisent le risque de événement majeure cardiovasculaire (MACE) et d'événement majeur des membres inférieurs (MALE) comparés à

- **ASA 100mg/J.**

Seul AOD avec une étude dans cette thématique

Critères d'efficacité

- **MACE** (major CV events) : décès CV, AVC, IDM
- **MALE** (major lower limbs events):
 - ischémie sévère de membre nécessitant d'une intervention (angioplastie, pontage, amputation, thrombolyse),
 - Amputation majeur au dessous de l'avant-pied due à une cause vasculaire

Critères d'inclusion

- Claudication intermittente avec
 - IPS < 0.90 ou
 - Sténose périphérique significative $\geq$ ou = à 50%
- Artériopathie revascularisée
- Amputation de jambe ou du pied pour une AOMI
- ATCD de revascularisation carotide ou sténose carotide $\geq$ 50%
- Coronaropathie ischémique et IPS < 0.90

Caractéristiques des patients

PAD Groups	Number of patients
All Patients	7,470
Symptomatic PAD Limbs	4,129
Carotid Disease	1,919
CAD + Low ABI (<0.90) only	1,422

Mean Follow-up: 21 months

Critère principal et composantes

Outcome	R+A N=2 492	R N=2474	A N=2 054	Riva+ASA vs ASA		Riva vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
MACE	126 (5.1)	1.49 (6.0)	174 (6.9)	0.72 0.57-0.90	0.005	0.86 0.69-1.08	0.19
MI	51 (2.0)	56 (2.3)	67 (2.7)	0.76 0.53-1.09	-	0.84 0.59-1.20	-
Stroke	25 (1.0)	43 (1.7)	47 (1.9)	0.54 0.33-0.87	-	0.93 0.61-1.40	-
CV death	64 (2.6)	66 (2.7)	78 3.1)	0.82 0.59-1.14	-	0.86 0.62-1.19	-

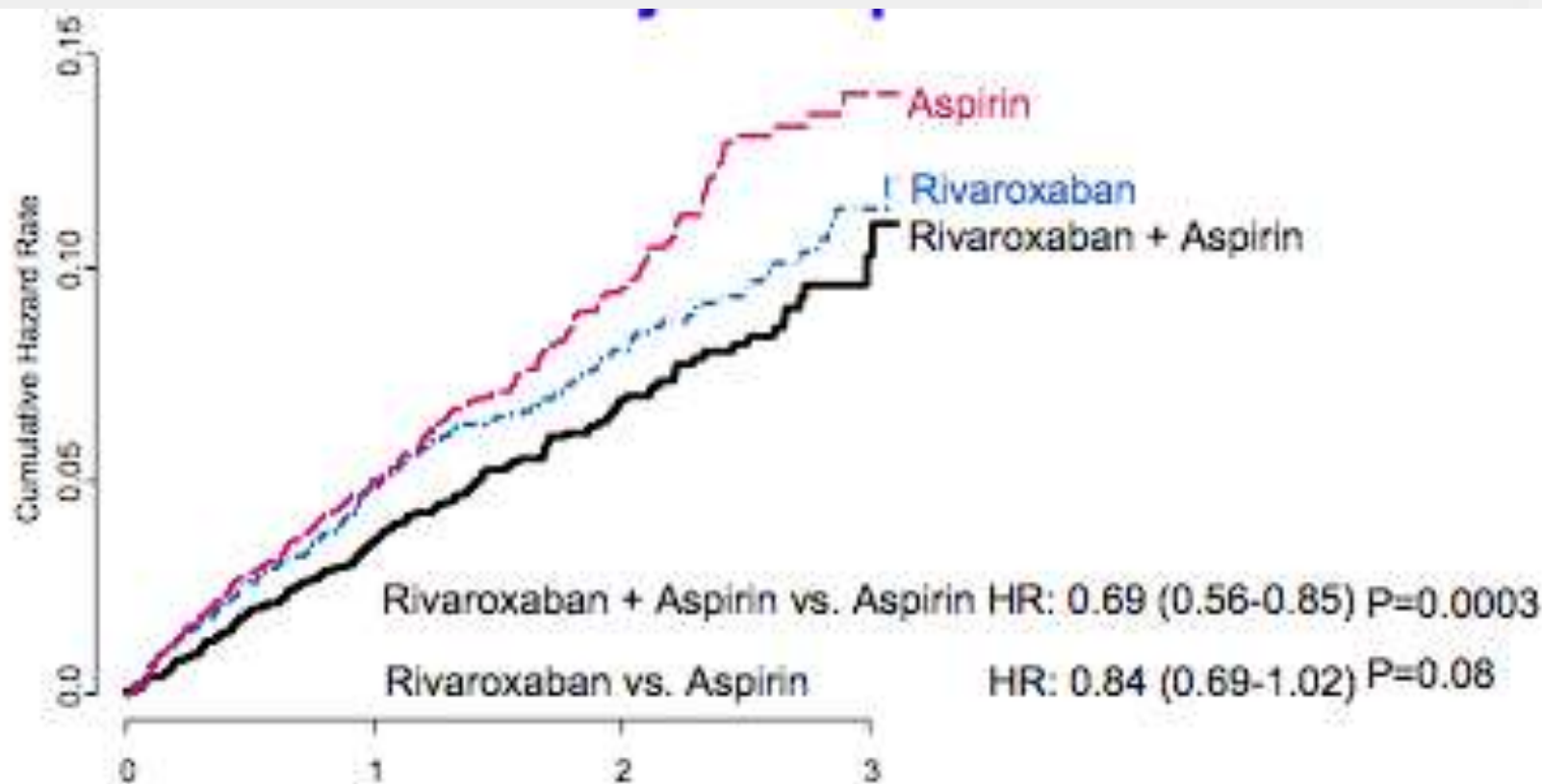
Résultats présentés à l'ESC 2017, in press

Critère local

Outcome	R+A N=2 492	R N=2474	A N=2 054	Riva+ASA vs ASA		Riva vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
MALE	30 (1.2)	35 (1.4)	56 (2.2)	0.54 0.35-0.84	0.005	0.63 0.41-0.96	0.03
Major amputation	5 (0.2)	8 0.3	17 (0.7)	0.30 0.11-0.80	0.01	0.46 0.20-1.08	0.07

Résultats présentés à l'ESC 2017, in press

MACE ou MALE ou amputation majeure



No. at Risk

Riva + ASA	2492
Riva	2474
ASA	2504

Year

2009	890	124
2023	884	147
2034	911	113

RRR 30%

Résultats présentés à l'ESC 2017, in press

Hémorragie majeure

Outcome	R+A N=2 492	R N=2474	A N=2 054	Riva+ASA vs ASA		Riva vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Major Bleeding	77 (3.1)	79 (3.2)	48 (1.9)	1.61 1.12-2.31	0.009	1.68 1.17-2.40	0.004
Fatal	4 0.2	5 0.2	3 (0.1)	-	-	-	-
Non fatal – ICH	4 (0.2)	3 (0.1)	8 (0.3)	-	-	-	-
Non-fatal Other critical organ	13 (0.5)	18 (0.7)	8 (0.3)	1.55 0.63-3.74	0.33	2.15 0.94-4.96	0.06

Résultats présentés à l'ESC 2017, in press

Bénéfice clinique net

Bénéfice net clinique : MACE+MALE+amputation majeure+
hémorragie fatale+ hémorragie dans un organe critique

Outcome	R + A N=2,492	R N=2,474	A N=2,504	Riva + aspirin vs. aspirin		Riva vs. aspirin	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Net Clinical Benefit	169 (6.8)	207 (8.4)	234 (9.3)	0.72 (0.59-0.87)	0.0008	0.89 (0.74-1.07)	0.23

Résultats présentés à l'ESC 2017, in press

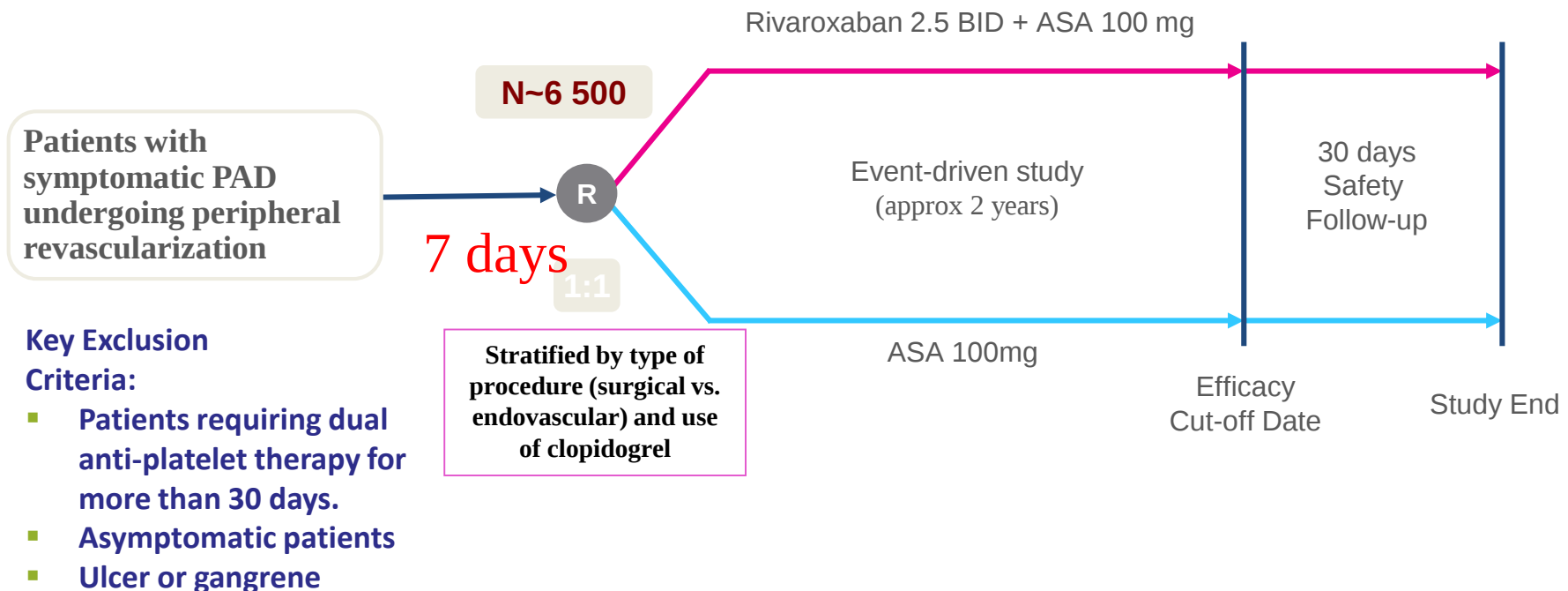
Voyager PAD study

Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in Endovascular or surgical limb Revascularization for peripheral artery disease (PAD)

Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study

Primary efficacy: **Reduction of the risk of major thrombotic vascular events** (MI), ischemic stroke, CV death, ALI, and major amputation of a vascular etiology.

Primary safety objective: safety and tolerability of rivaroxaban added to ASA compared to ASA alone



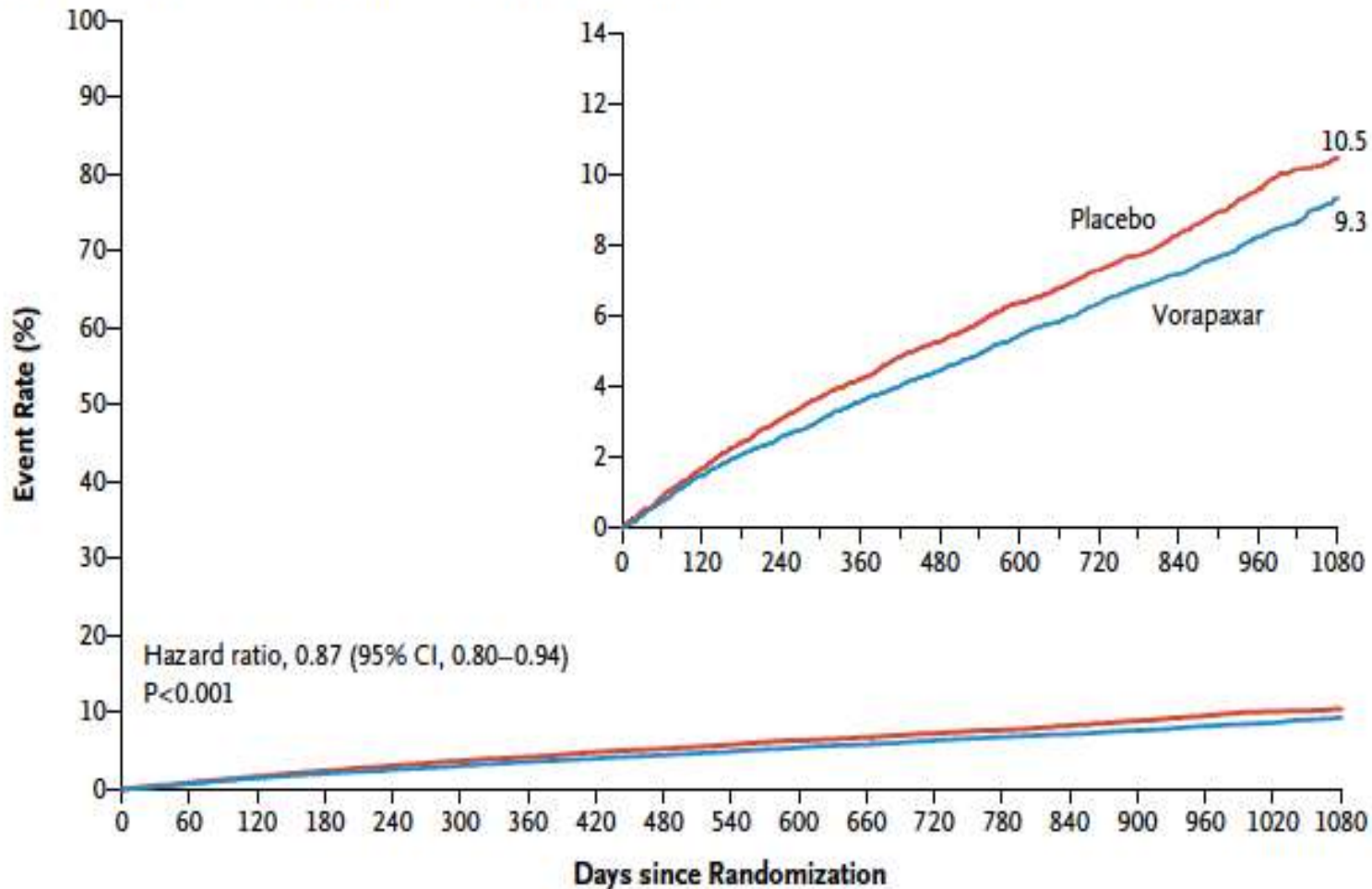
Conclusion

- Les AOD présentent un intérêt dans le traitement de l'AOMI
- Le risque hémorragique est à mettre en balance avec le bénéfice
- La recherche sur l'artériopathie doit être encouragée : beaucoup de chemin reste à faire !

Merci de votre attention



A Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, or Stroke

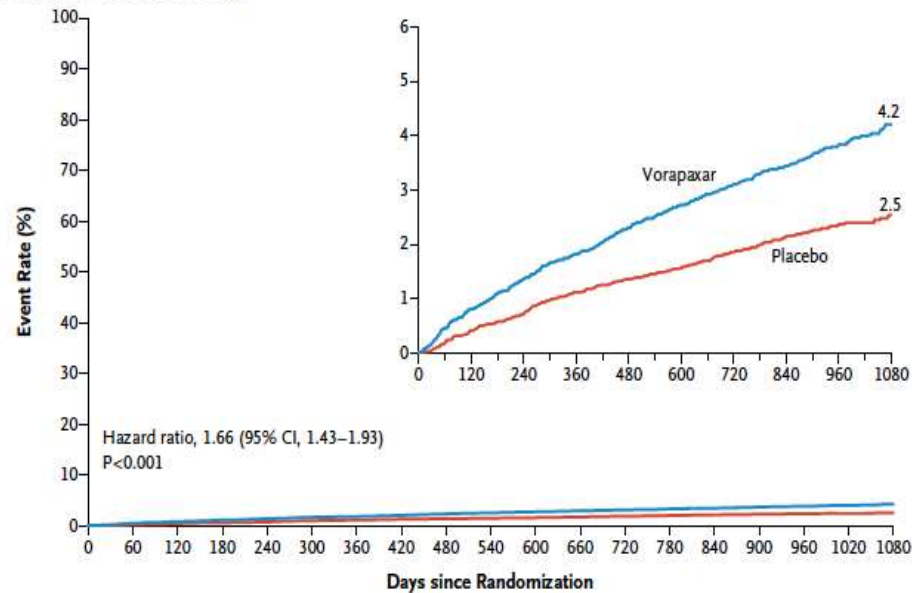


No. at Risk

Placebo	13,224	12,727	12,365	12,013	9,366	6,239
Vorapaxar	13,225	12,784	12,479	12,162	9,463	6,287

composite of
cardiovascular
death,
myocardial
infarction, or
stroke.

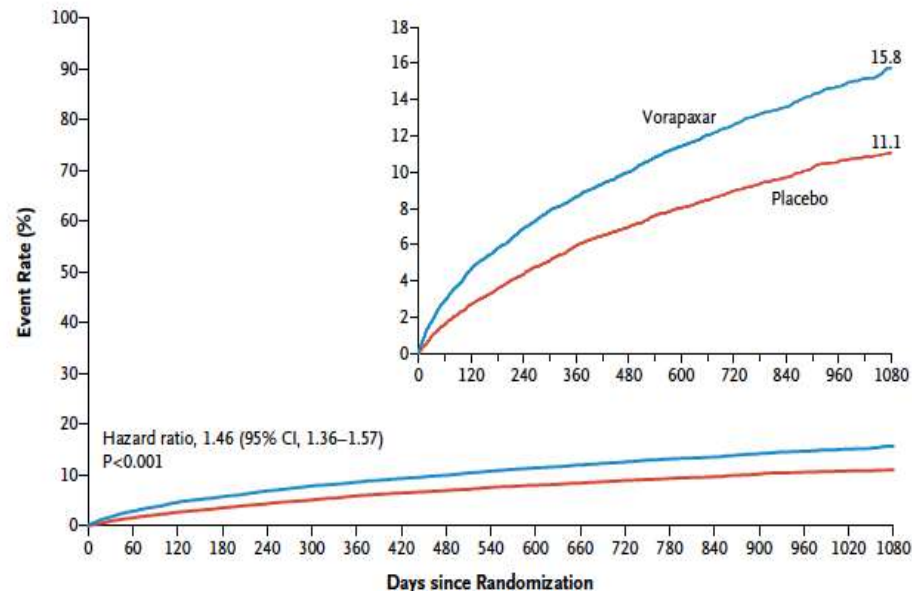
A GUSTO Moderate or Severe Bleeding

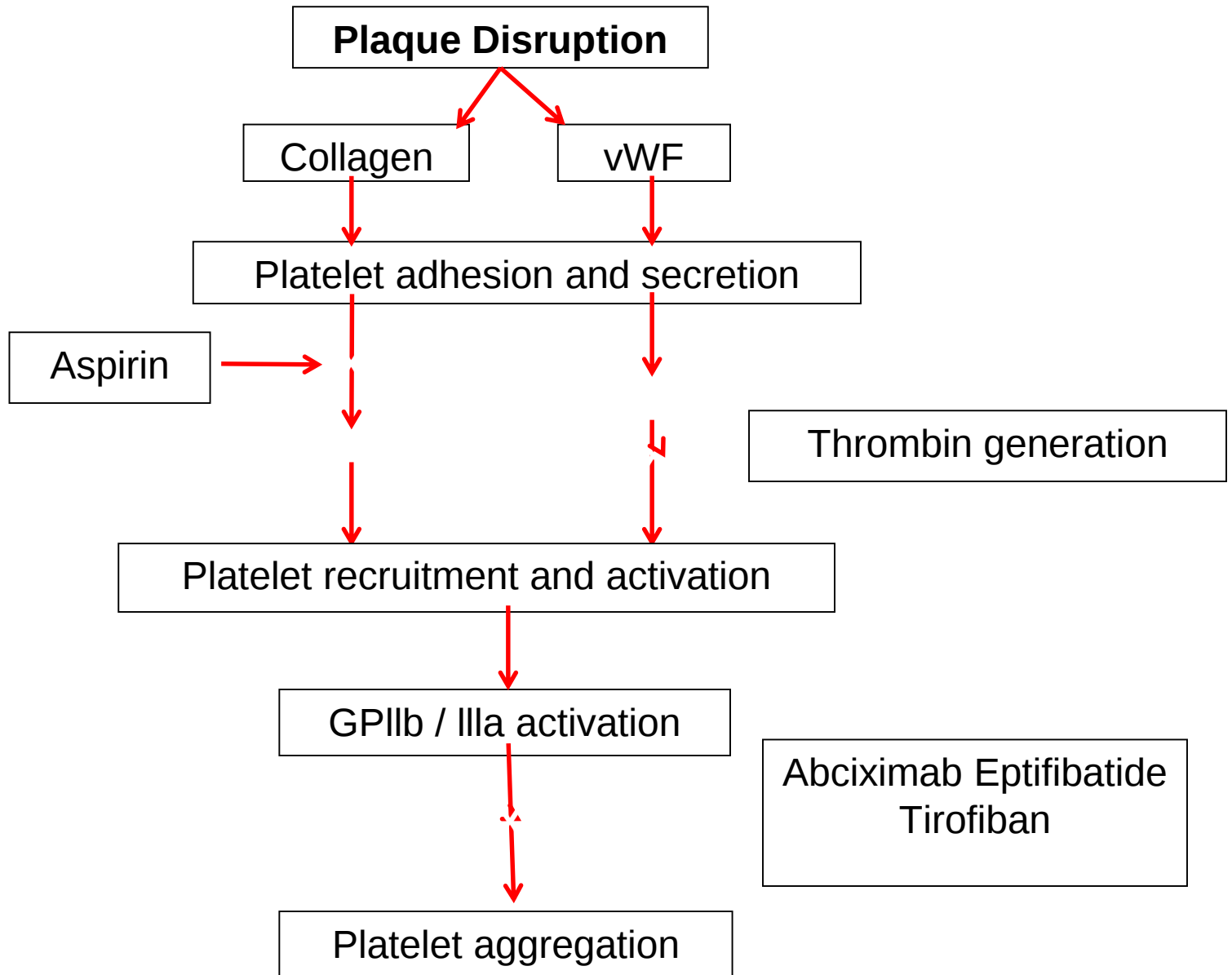


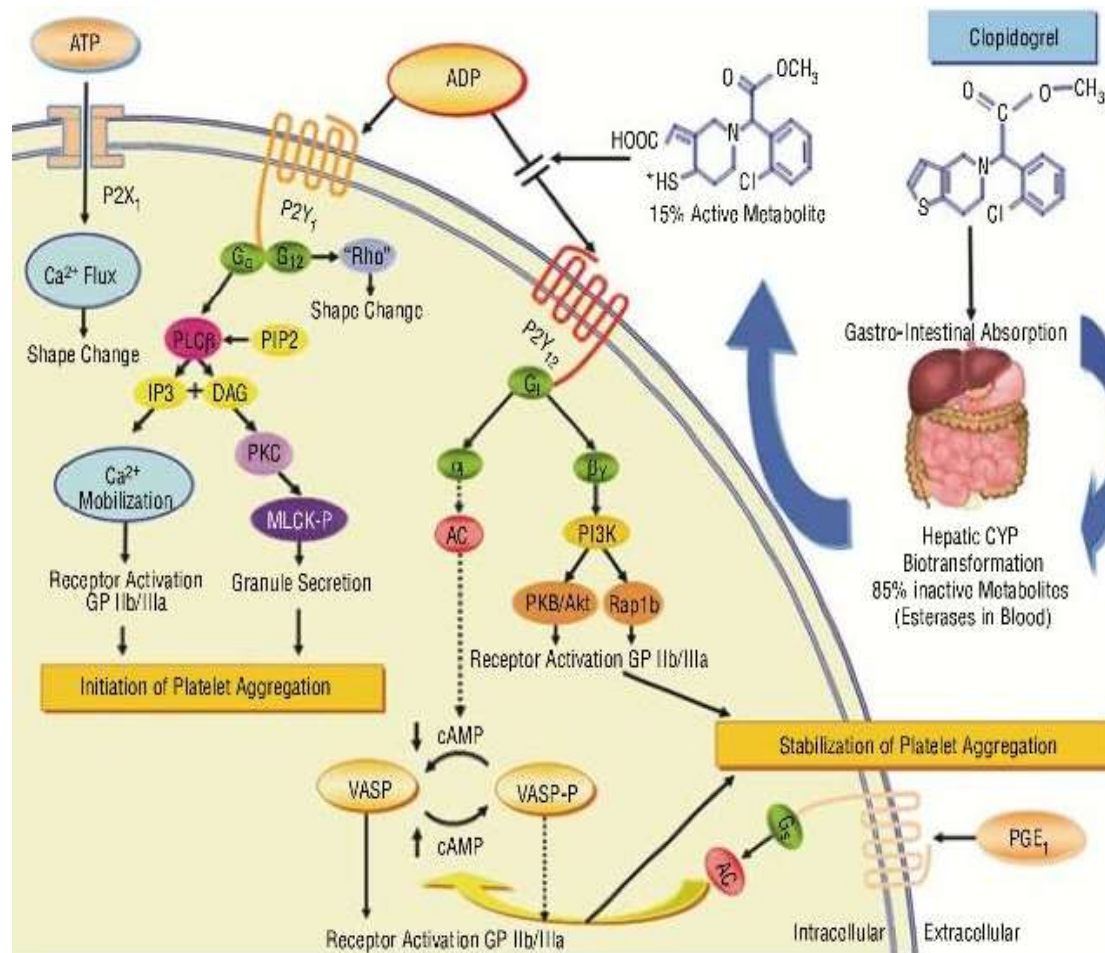
No. at Risk

Placebo	13,166	12,311	11,620	11,120	9,334	6,039
Vorapaxar	13,186	12,235	11,570	10,997	9,174	5,963

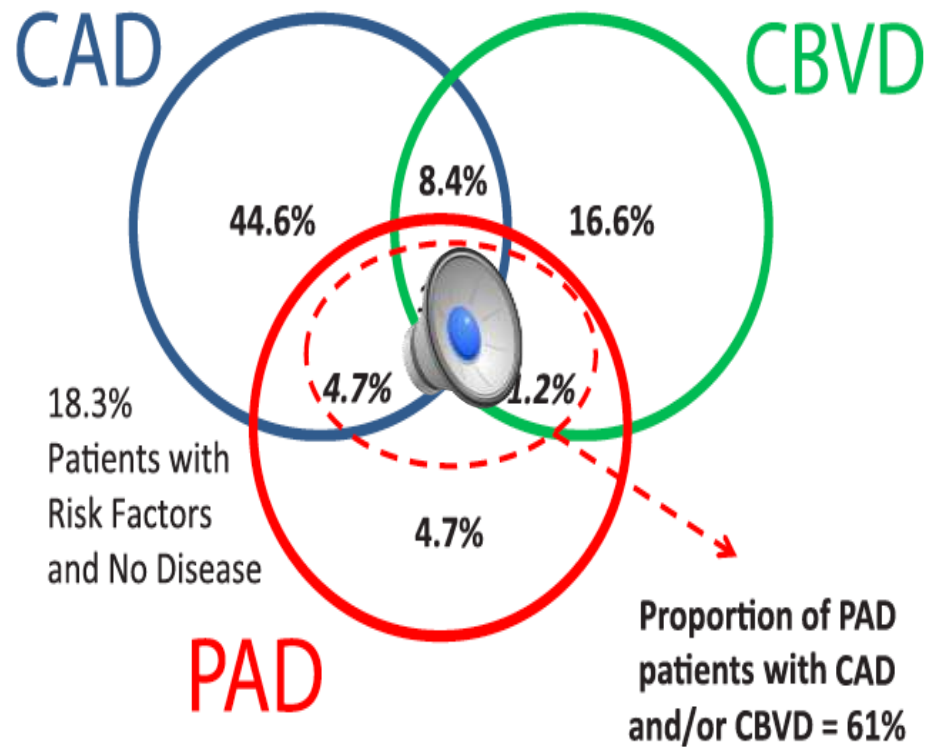
B TIMI Clinically Significant Bleeding







Atteinte polyvasculaire

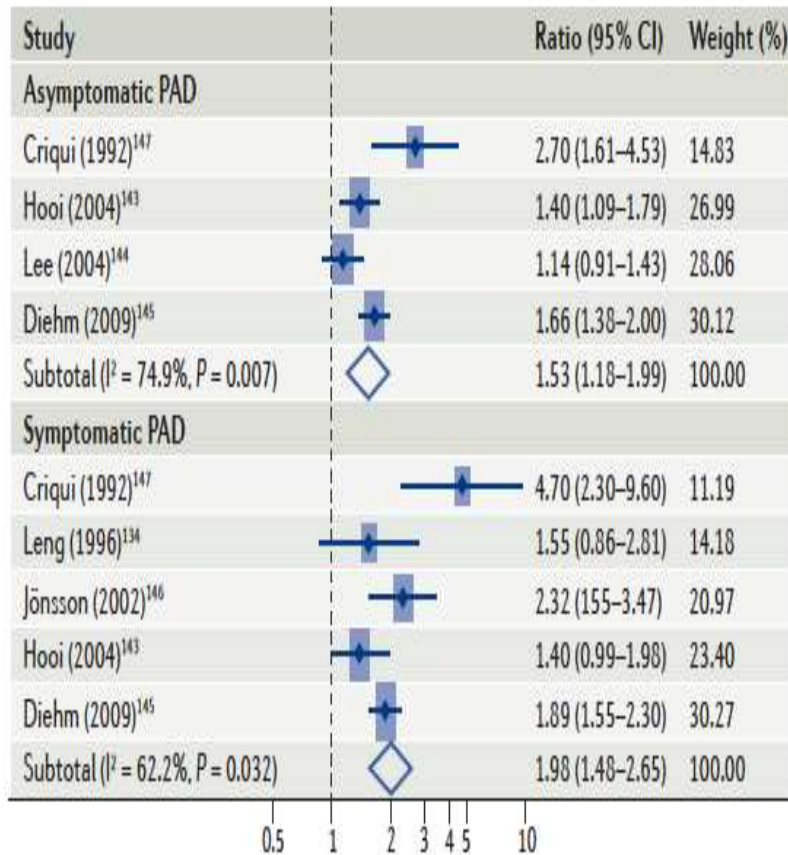


Proportion de
l'atteinte uni
ou
polyvasculaire
dans le
registre
REACH
D'après
Criqui,
Circulation
research 2016

Epidémiologie

- Dans le registre REACH, la mortalité à un an des patients avec AOMI était d'1/3 plus élevée que les autres localisations ce qui confirme le caractère sévère de l'atteinte polyvasculaire associée à l'AOMI 
- Comme pour les coronaropathies, l'atteinte féminine n'est plus exceptionnelle et doit être recherchée en particulier en cas de tabagisme actif important

MORTALITÉ



- Revue systématique de la mortalité toutes causes chez les patients symptomatiques et asyptomatiques par rapport aux personnes sans AOMI

D'après Sigvant B, Eur J Vasc Endovasc 2016

Traitement anti thrombotique

- **Antiplaquettaires:** monothérapie

- **AOMI symptomatique**

- Bénéfice prévention des événements CV (IDM, AVC, décès CV)

Antithrombotic Trialists Collaboration, Br Med J 2002;324(7329):71-86

- Clopidogrel supérieur à l'aspirine: événements et mortalité CV

CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348(9038):1329-39

- Clopidogrel = ticagrelor (pas d'indication retenue dans l'AOMI)

Hiatt WR, N Engl J Med 2017;376(1):32-40



Traitement anti thrombotique

- **Antiplaquettaires:** monothérapie

- **AOMI asymptomatique sans autre atteinte artérielle**

- population générale (IPS<0,95)

Fowkes FJ, Jama 2010;303(9):841-8

- sujets diabétiques (IPS<1,0)

Belch J, Br Med J 2008;337:a1840

bénéfice discutable du traitement par aspirine



Traitement anti thrombotique

- **Antiplaquettaires:** bithérapie
 - **Clopidogrel + Aspirine** vs. Aspirine: réduction des IDM (HR 0.63, 95% CI 0.42-0.95), pas d'effet sur les événements CV, **augmentation du risque hémorragique** (HR 1.99, 95% CI 1.69-2.34)

Cacoub PP, Eur Heart J 2009;30(2):192-201
 - **Voraxapar+Aspirine** vs. Aspirine: pas de réduction des événements CV (HR 0.94, 95%CI 0.78-1.14), réduction du risque d'ischémie aigue (HR 0.58, 95% CI 0.39-0.86) et revascularisation (HR 0.84, 95%CI 0.73-0.97), **risque hémorragique accru** (HR 1.62, 95% CI 1.21-2.18)

Bonaca MP, Circulation 2013;127(14):1522-9



Traitement anti thrombotique

- Antiplaquettaires après revascularisation:

- Monothérapie au long cours

Bedenis R, Cochrane Database Syst Rev 2015(2):Cd000535

- Bithérapie antiplaquettaire pour une durée de un mois (minimum) après stent infra inguinal

Laird JR, J Am Coll Cardiol 2015;66(21):2329-38

- Bithérapie après pontage prothétique infra poplité

Belch JJ, J Vasc Surg 2010;52(4):825-33



Traitement anti thrombotique

- Traitement anti thrombotique chez les sujets AOMI nécessitant un traitement anticoagulant au long cours
 - La durée du traitement combiné (antiplaquettaire + anticoagulant) doit être aussi limitée que possible (un mois)
 - Est fonction de l'indication et du risque hémorragique



Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease

A Science Advisory From the American Heart Association/
American College of Cardiology

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Association of Critical Care Nurses, the American Association of Heart Failure Nurses, the American Diabetes Association, the Association of Black Cardiologists, Inc., the Heart Failure Society of America, and the Preventive Cardiovascular Nurses Association.

The American Academy of Nurse Practitioners supports the recommendations of this scientific advisory.

This science advisory is consistent with the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention and the Advisory Committee on Immunization Practices.

« Recommandation: vaccination par vaccin inactivé en prévention secondaire des événements cardio-vasculaires chez les sujets avec coronaropathie ou autres pathologies en rapport avec l'athérosclérose » (I B)

Davis MM et al. J Am Col Cardiol 2006;48:1498-502



EUCLID

COMPASS

- A daily antithrombotic regimen containing rivaroxaban (Xarelto, Bayer/Janssen) fared significantly better than aspirin alone for the primary end point in a massive randomized clinical-outcomes trial of patients with CAD or peripheral artery disease (PAD), according to company announcements^[1,2].
- The phase 3 Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial was halted more than a year ahead of its planned March 2018 completion because, in an interim analysis, the primary end point of MI, stroke, or cardiovascular death "has reached its prespecified criteria for superiority." In their press releases with superficial top-line COMPASS results, the companies did not discuss the other primary end point of major bleeding.

Deux dimensions:

- **Globale cardiovasculaire (CV):** prévention des événements CV
 - Prise en charge des facteurs de risque CV (FDRCV)
- **Locale:** amélioration de la symptomatologie / sauvetage de membre

Deux volets:

- **Traitement « non médicamenteux »** (arrêt du tabac, règles hygiéno-diététiques, contrôle du poids, exercice physique, éducation thérapeutique)
- **Pharmacothérapie** (hypolipémiants, antihypertenseurs, anti thrombotiques, antidiabétiques)

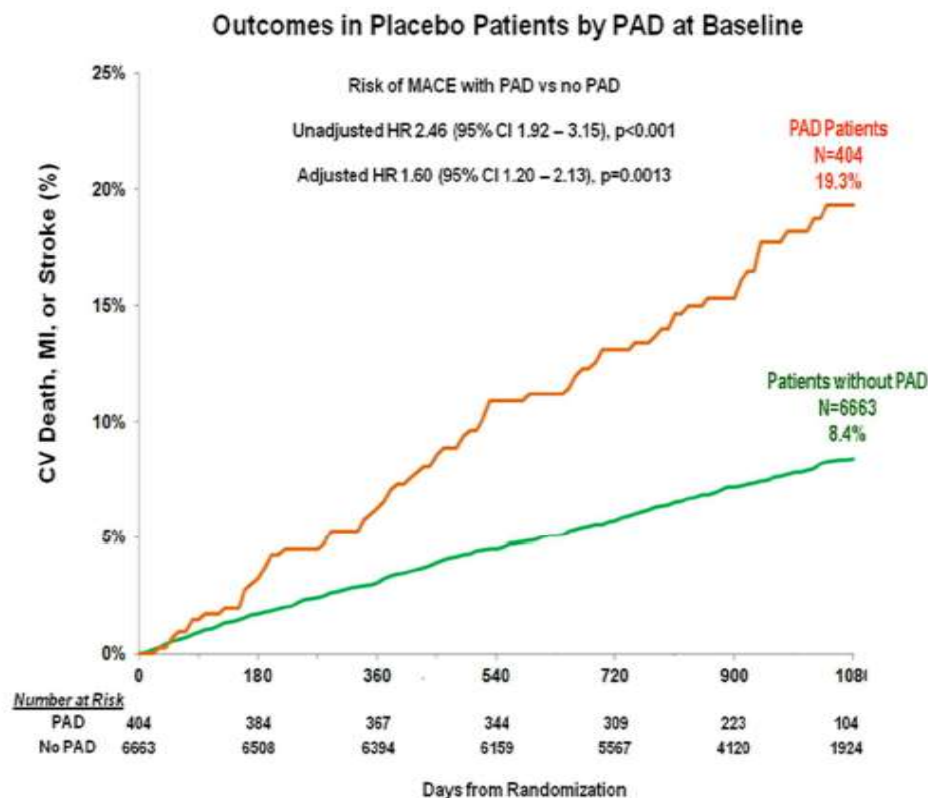
Ticagrelor and PAD: PEGASUS

- **21,162** patients who had had a myocardial infarction 1 to 3 years earlier (PLATO)
- ticagrelor at a dose of 90 mg BID, 60 mg BID, or placebo.
- Median FU 33 months.

- 1,143 patients (5%) had known PAD.

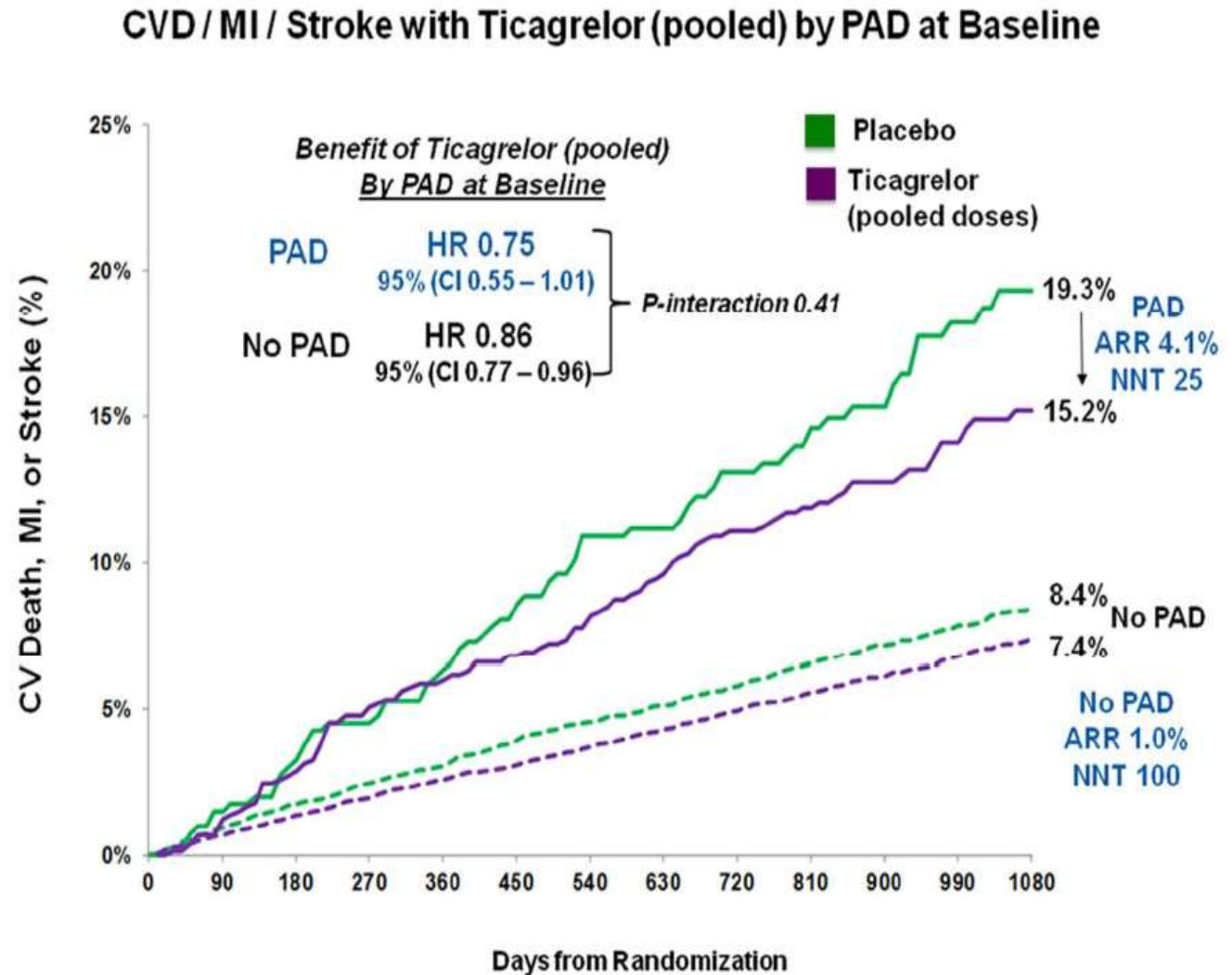
- In the placebo arm:

- PAD patients (N=404)
 - MACE at 3 years (**19.3%** w/PAD vs **8.4%** wo/PAD, $p<0.001$),
 - Hradj 1.60, 95% CI 1.20-2.13 $p=0.0013$).
 - acute limb ischemia
 - **1.0% vs 0.1%**
 - peripheral revascularization procedures
 - **9.15% vs 0.46%**



Results on MACE

- Due to their higher absolute risk of MACE, patients with PAD had a **greater absolute risk reduction of 4.1%** (NNT of 25).



Comparison of Ticagrelor With Clopidogrel Treatment on the Risk of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction and Ischemic Stroke in Patients With Established Peripheral Artery Disease (EUCLID Examining Use of tiCagreLor In paD)

A Randomized, Double-blind, double-dummy, Phase IIIb Study
13 500 patients. Enrolment completed.

Primary Endpoint: cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke

Symptomatic PAD AND one of the following:

A. $ABI \leq 0.80$ at Visit 1 ≤ 0.85 at Visit 2

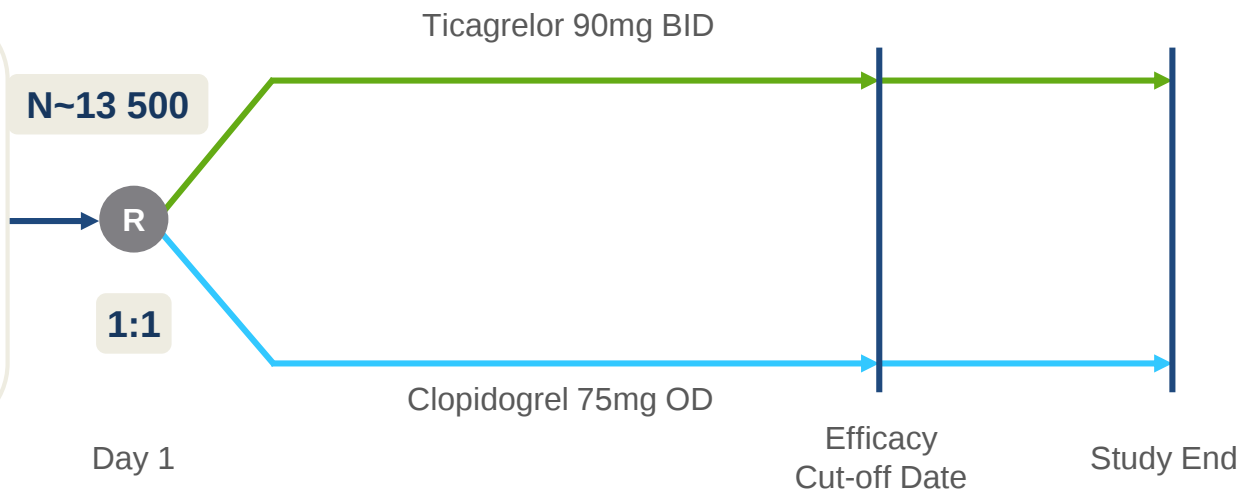
OR

B. Prior lower extremity revascularization > 30 days

Key Exclusion

Criteria:

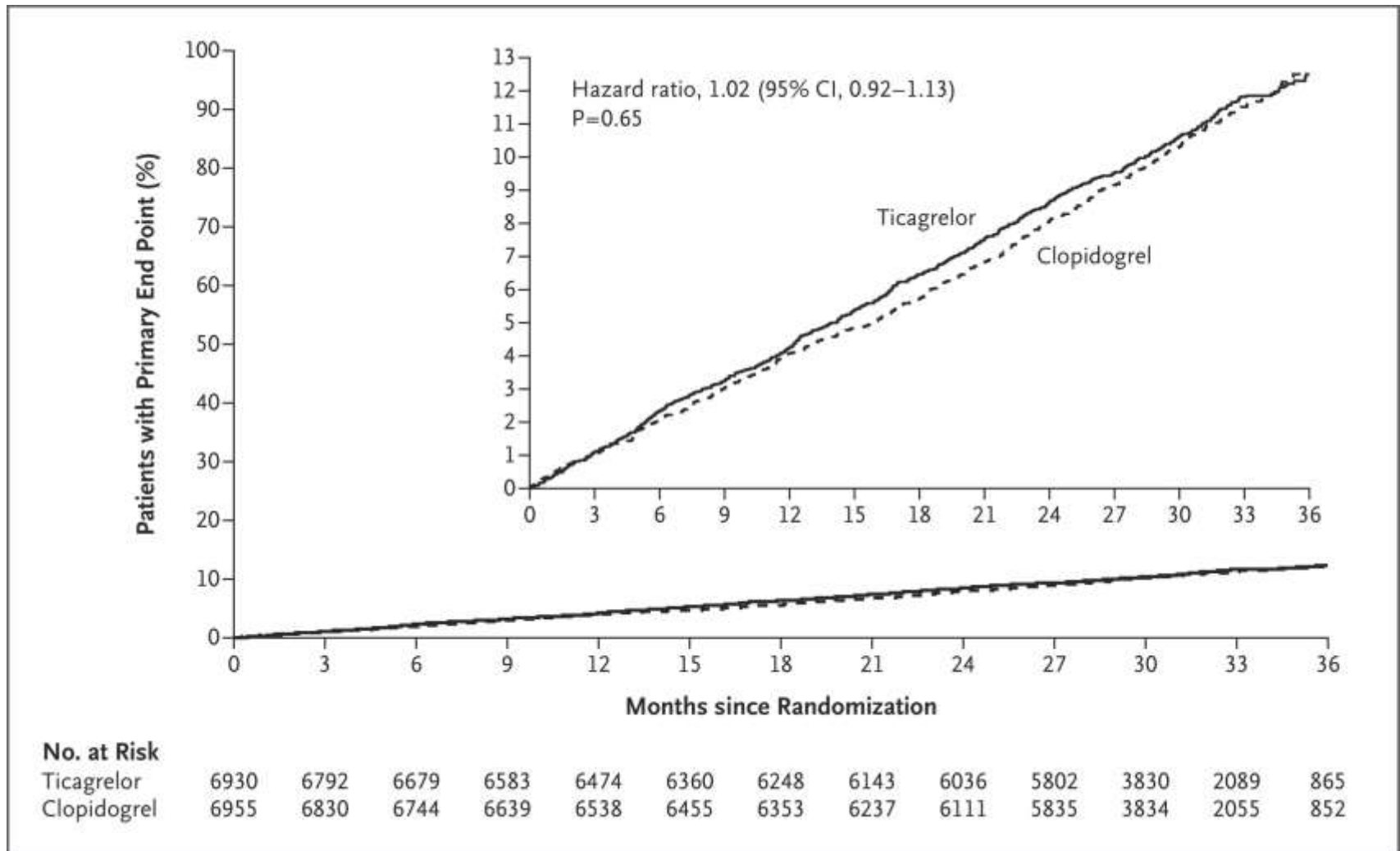
- Poor metabolizer for CYP2C19
- Patients requiring dual anti-platelet therapy



Duration: approximately 18 month recruitment and 18 month follow up

Secondary: Composite CV death, MI, stroke, hospitalization for ALI; CV death; MI, all-cause mortality; lower extremity revascularization; composite of all revascularization (coronary, limb, mesenteric, renal, carotid, and other)

Kaplan–Meier Analysis of the Primary End Point composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke



involving 13,885 patients

COMPASS: CAD/PAD Study

Official study title: A Randomized Controlled Trial of Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease (COMPASS - Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation StrategieS)

Objective: efficacy and safety of rivaroxaban, low-dose rivaroxaban, or aspirin plus low-dose rivaroxaban for reducing risk of MI, stroke or cardiovascular death in CAD and PAD

Population:

Documented
CAD and/or
PAD

COMPASS trial stopped.
....the primary MACE endpoint has reached its pre-specified criteria for superiority.
27,402 patients

100 mg od
pantoprazole 40 mg od

Final
follow-up
visit[#]

Final
washout
period visit

Short design: Randomized, double-blind, controlled trial

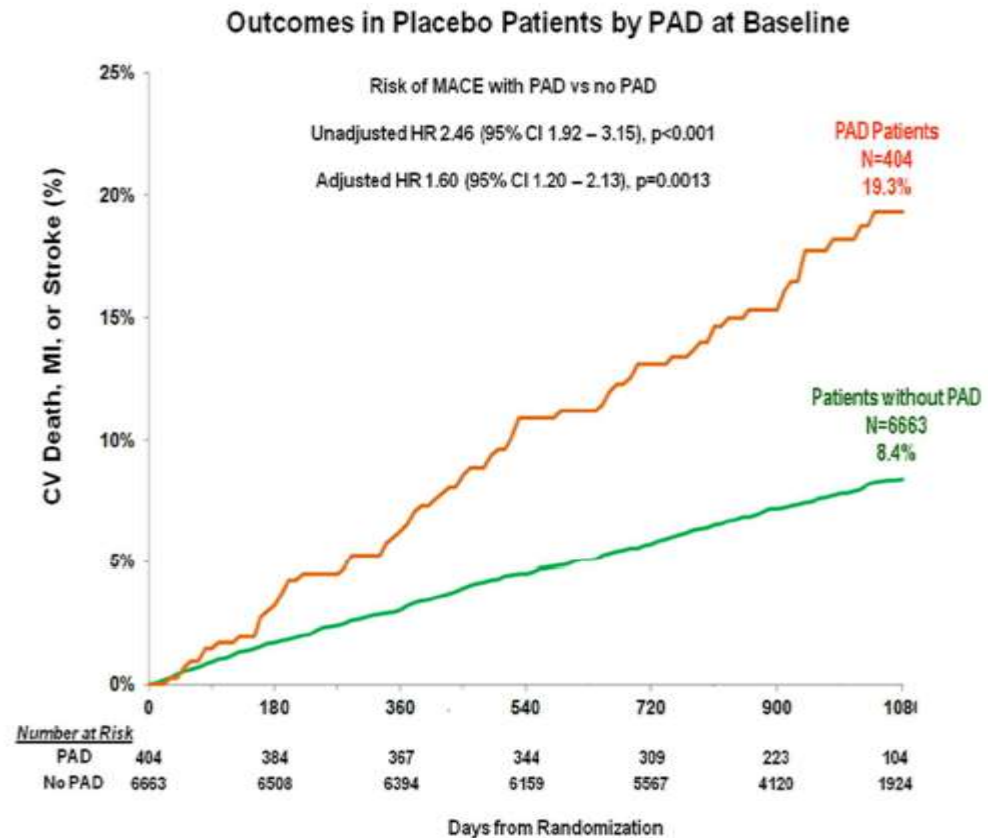
Indication:
CAD/PAD

Start: Q2-13
LPLV: Q1-18

*Patients treated according to local standard of care; [#]≤30 days of the required pre-specified number of events having occurred
www.clinicaltrials.gov/show/NCT01776424

Ticagrelor et AOMI: PEGASUS

- **21,162** patients avec un ATCD d'IdM (-3 ans (PLATO) Ticagrelor 90 mg BID, 60 mg BID, ou placebo. FU médian 33 months.
- 1 143 patients (5%) avec AOMI
- Dans le bras placebo
- AOMI (N=404)
 - MACE à 3 ans (**19.3%** w/AOMI vs **8.4%** avec AOMI, $p<0.001$),
 - Hradj 1.60, 95% CI 1.20-2.13 $p=0.0013$).
 - acute limb ischemia
 - **1.0% vs 0.1%**
 - peripheral revascularization procedures
 - **9.15% vs 0.46%**



Critère de sécurité

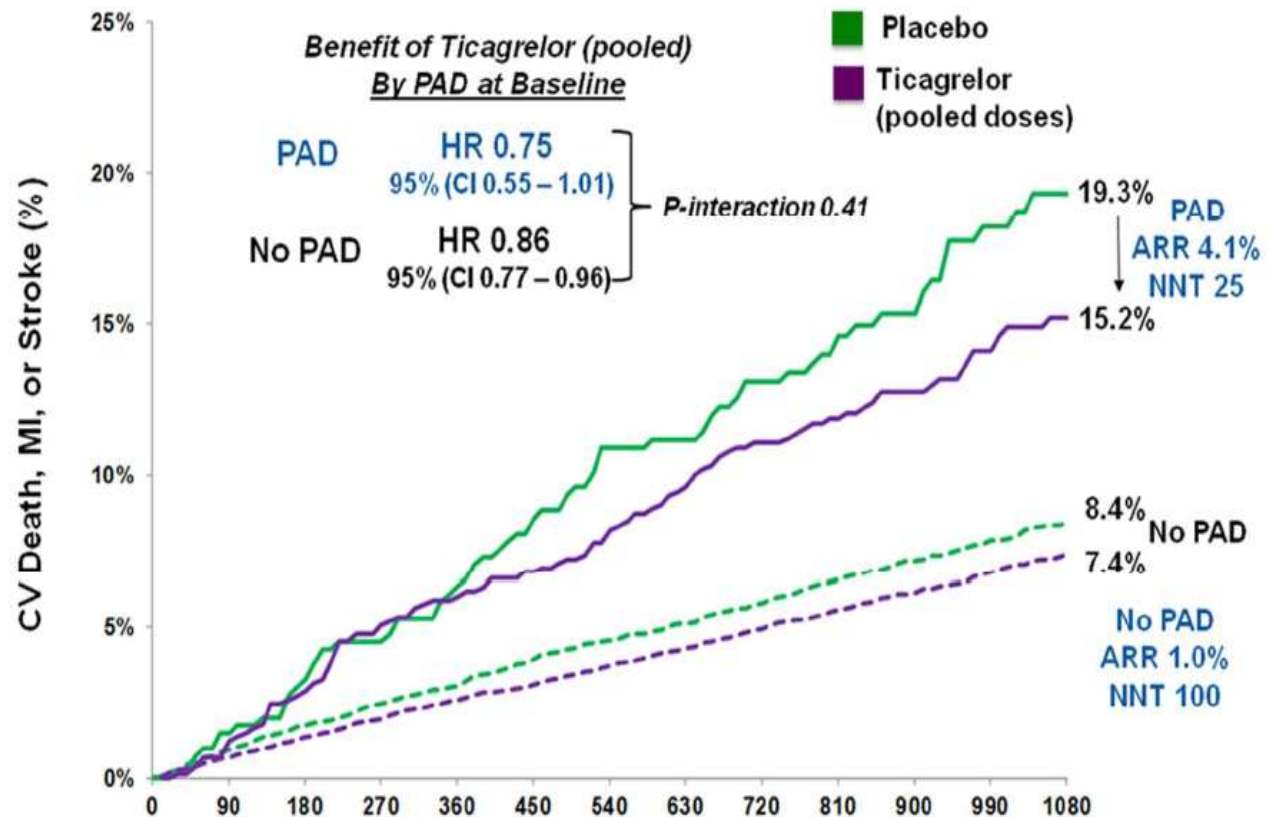
	Riva +ASA (N=915 2)	Riva 5 (N=911 7)	ASA 100 (N=9126)	Rivaroxaban plus Aspirin vs. Aspirin Alone Hazard ratio	P value	Rivaroxaban Alone vs. Aspirin Alone Hazard ratio	P value
Hémorra gie majeure	3.1	2.8	1.9	1.70 (1.40–2.05)	<0.001	1.51 (1.25–1.84)	<0.001
Hémorr agie fatale	0.2	0.2	0.1	1.49 (0.67–3.33)	0.32	1.40 (0.62–3.15)	0.41

TICAGRELOR:

Resultats sur les évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) étude PLATO

- **21,162** patients avec un ATCD d'IdM (-3 ans (PLATO) Ticagrelor 90 mg BID, 60 mg BID, ou placebo. FU médian 33 months.

CVD / MI / Stroke with Ticagrelor (pooled) by PAD at Baseline



- A cause de leur risque CV absolu, les patients avec une AOMI, on une reduction du risque plus importante **4.1%** (NNT of 25).

EUCLID Examining Use of ticagrelor In paD

Randomisée, double-insu, double-dummy, Phase IIIb.

13 500 patients.

Objectif principal : DC CV, IdM, AVC

AOMI symptomatique

ET:

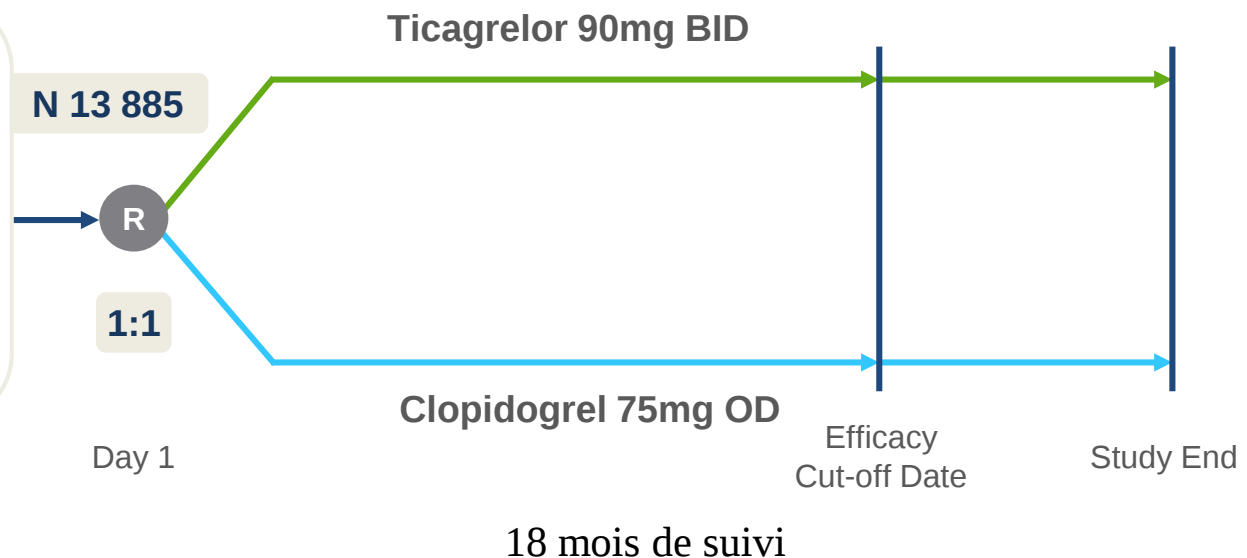
A. IPS ≤ 0.80 à la Visite 1
 ≤ 0.85 à Visite 2

OR

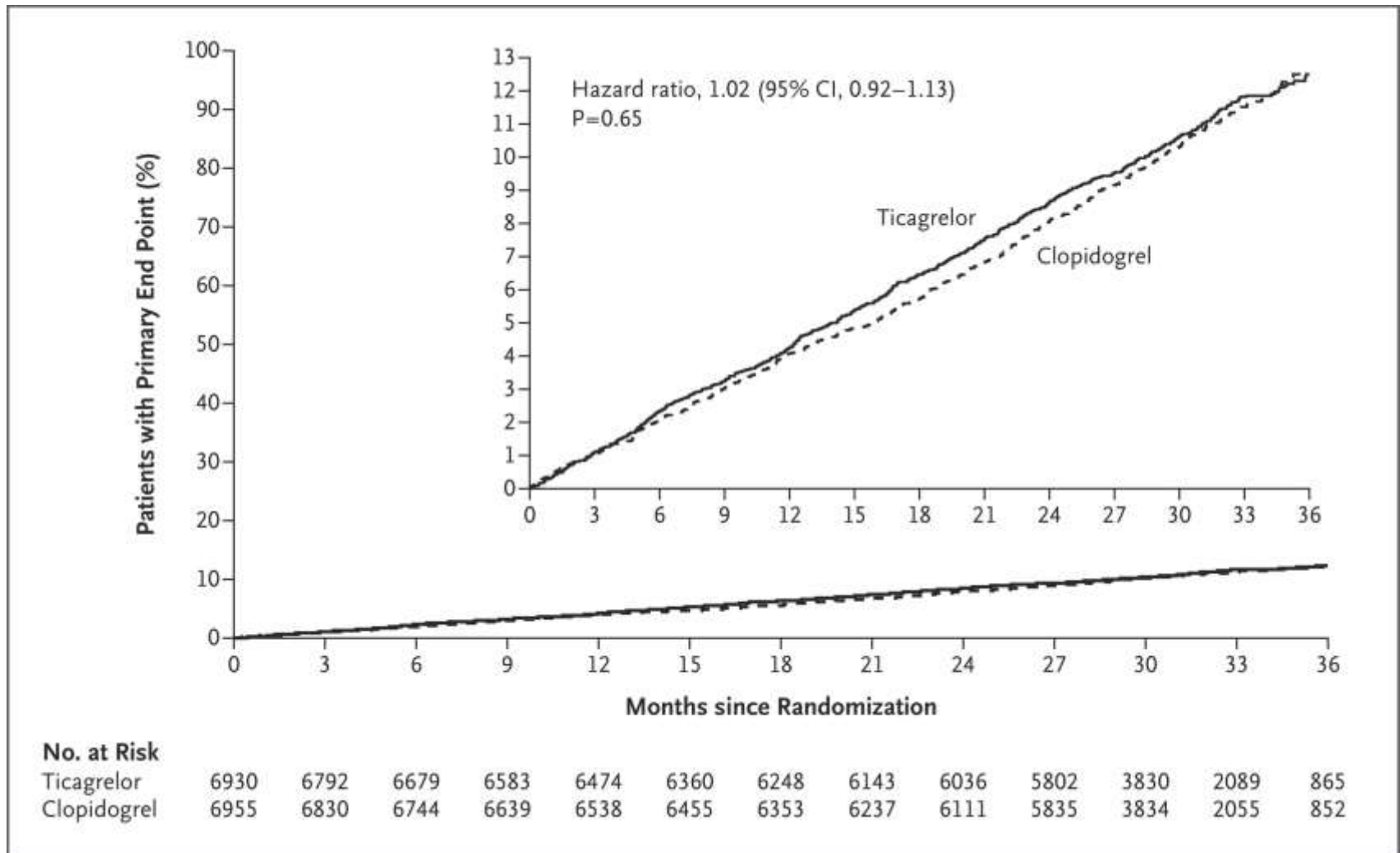
B. ATCD de revascularisation
 des MI > 30 days

Critères d'exclusion :

- mauvais métaboliseur CYP2C19
- Patients nécessitant d'une DAPT



Kaplan–Meier Analysis of the Primary End Point composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or ischemic stroke



involving 13,885 patients