

Trattamento del paziente con sindrome coronarica acuta in età avanzata e con copatologie. “Quando il gioco si fa duro...”

Luca Angelo Ferri¹, Giorgio Bassanelli¹, Nuccia Morici², Leonardo De Luca³, Stefano De Servi⁴, Stefano Savonitto¹

Riassunto. La crescita dell'aspettativa di vita anche in età avanzata e la migliore sopravvivenza di pazienti con patologie multiple richiedono capacità di confrontarsi con quadri clinici complessi a elevato rischio di complicanze iatrogene. I progressi farmacologici e interventistici nel trattamento delle sindromi coronariche acute incoraggiano tuttavia a un atteggiamento terapeutico più attivo rispetto al passato. Nonostante la scarsità di evidenze derivate da trial randomizzati in pazienti anziani e con comorbidità, i dati osservazionali mostrano che anche questi pazienti si giovano di un trattamento invasivo precoce e di un approccio farmacologico più aggressivo. Tale approccio è più facilmente perseguibile in Centri, o in reti di Centri, in grado di offrire una completa assistenza intensiva, interventistica e chirurgica.

Parole chiave. Aspettativa di vita, sindrome coronarica acuta.

Treatment of acute coronary syndrome in older adults and high-risk patients. “When the going gets tough...”

Summary. The increasing life expectancy in older adults and the better survival of patients with multiple pathologies require the capability to treat complex clinical conditions with an increased risk of iatrogenic complications. Nevertheless, recent improvements in the pharmacological and interventional treatment of acute coronary syndrome (ACS) have promoted a shift from therapeutic nihilism to a more active management of complex ACS cases. Despite the paucity of specific randomized clinical trials, observational studies seem to show benefit of an early invasive treatment in these patients. This approach requires close cooperation of clinical intensivists, interventional cardiologists and cardiovascular surgeons either in a specialized heart center or in a network of hospitals.

Key words. Acute coronary syndrome, life expectancy.

Introduzione

Il miglioramento delle condizioni di vita nei Paesi economicamente più sviluppati e il conseguente invecchiamento della popolazione hanno prodotto un significativo cambiamento nelle caratteristiche dei pazienti con sindrome coronarica acuta (acute coronary syndrome - ACS), con progressivo aumento dei ricoveri di pazienti anziani e con patologie multiple¹⁻³. La stessa denominazione delle Unità Coronariche è per lo più evoluta verso quella più completa di Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC)⁴, a rendere conto anche dell'aumento dei pazienti con cardiopatie non coronariche (per es., miocardiopatie) la cui sopravvivenza, e quindi la necessità di cure “end-stage” anche prolungate, è in continua crescita.

Sebbene non vi sia una universale definizione di paziente “anziano”, il cut-off di 75 anni è quello maggiormente utilizzato in letteratura⁵⁻⁷: del resto, è proprio intorno ai 75 anni di età che si osserva un importante peggioramento della prognosi e delle complicanze dopo evento acuto⁷.

Il cambiamento avvenuto nell'ultimo decennio in Italia è ben descritto nella recente pubblicazione

dei dati sequenziali dei registri promossi dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) che ha preso in considerazione le caratteristiche cliniche e le modalità di trattamento dei pazienti di età ≥ 75 anni ricoverati con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) nelle UTIC italiane⁸. Complessivamente, tali pazienti rappresentano circa il 40% di tutti i ricoveri per ACS. Dal 2001 si è assistito a un significativo aumento delle copatologie, con maggiore rappresentazione dei pazienti con diabete mellito (dal 24% del 2001 al 36% del 2010), disfunzione renale (dall'8% al 21%) e precedente rivascolarizzazione coronarica (dal 13% al 27%). Si è osservato un aumento nella prescrizione dei farmaci orali prognosticamente attivi (betabloccanti dal 47% al 71%, statine dal 37% all'82%, l'utilizzo di duplice terapia antiaggregante dal 9% al 75%). Anche il ricorso a un approccio invasivo è cresciuto notevolmente: se nel 2001 solo il 27% dei pazienti di età ≥ 75 anni era stato sottoposto a coronarografia, questa cifra è salita al 70% nelle survey più recenti, mentre quelli trattati con rivascolarizzazione sono passati dal 10% al 52%. La mortalità a 30 giorni si è infine ridotta dal 14,5% del 2001 al

¹Divisione di Cardiologia, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco; ²Cardiologia I-Emodinamica, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; ³Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma; ⁴Cure Intensive Coronariche, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.

Pervenuto su invito il 1° agosto 2015.

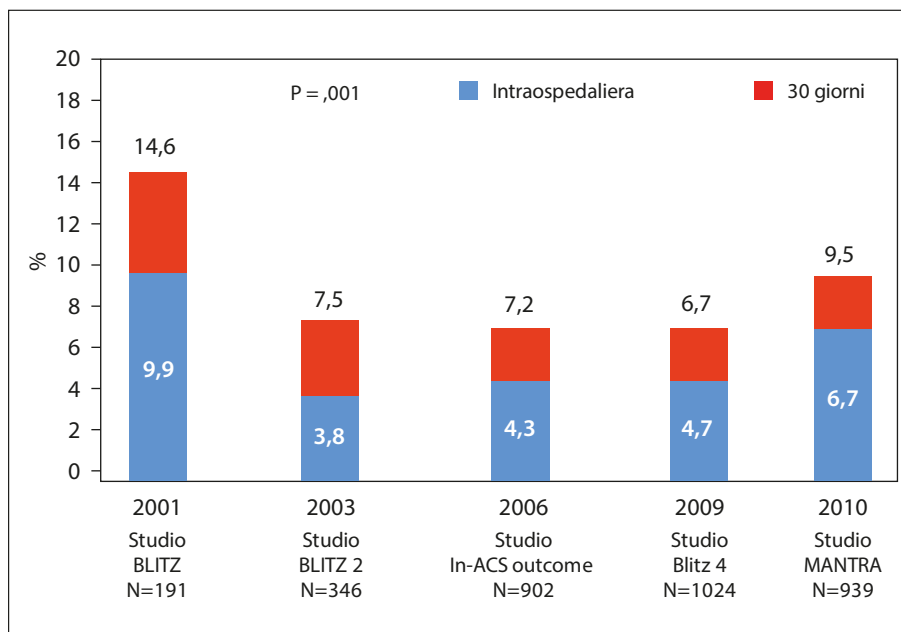


Figura 1. Mortalità intraospedaliera e a 30 giorni in pazienti di età ≥ 75 anni con NSTEMI ricoverati nelle UTIC italiane. Dati dei registri ANMCO.

Modificato da De Luca et al.⁸.

9,5% del 2010 (figura 1). Complessivamente, i dati sembrano indicare una maggiore disponibilità da parte dei cardiologi a farsi carico e a trattare in modo attivo i pazienti anziani affetti da ACS, sebbene tale popolazione sia sotto-rappresentata nei grandi trial e presenti un numero elevato di comorbidità – come diabete, anemia, insufficienza renale, ipertensione e fibrillazione atriale (FA), nonché una maggiore “fragilità” – che di per sé complicano in modo significativo il trattamento^{9,10}. Gli scarsi dati disponibili da trial randomizzati supportano tale approccio^{5-7,11,12}. Da qui nasce la necessità di sviluppare competenze e conoscenze specifiche che consentano di trattare in modo efficace e sicuro una popolazione, sempre più rappresentata nella pratica clinica quotidiana, con elevato rischio ischemico ma anche di complicanze iatrogene.

Il paziente anziano

TRATTAMENTO INVASIVO DELL'INFARTO MIOCARDICO CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST (STEMI)

L'angioplastica primaria si è andata affermando come la strategia ripercussiva più efficace e sicura nei pazienti anziani con STEMI. Dando seguito ai risultati di piccoli trial randomizzati che, nel complesso, hanno mostrato una significativa riduzione dell'end primario di morte, reinfarto o ictus a 30 giorni utilizzando l'angioplastica primaria rispetto alla fibrinolisi in pazienti anziani (14,9% vs 21,5%, OR 0,64, IC 95% 0,45-0,91, P=0,013)⁵, recenti registri osservazionali hanno mostrato come negli ultimi 10 anni sia aumentato il numero dei pazienti anziani sottoposti a coronarografia (dal 40% all'87%) e tra questi i pazienti sottoposti ad angioplastica primaria (dal 65% al 94% dei

pazienti sottoposti a coronarografia)¹³⁻¹⁵. L'angioplastica primaria nei pazienti anziani è associata a una riduzione della mortalità a 30 giorni (OR 0,47; CI 95%, 0,31-0,71), 1 anno (OR 0,86, CI 95%, 0,58-1,30) e 5 anni (OR 0,82, CI 95%, 0,56-1,19)¹⁵, sebbene essa rimanga significativamente maggiore rispetto a quella della popolazione più giovane (mortalità intra-ospedaliera del 13% vs 3,4%). Risultati simili si sono osservati anche nel registro multicentrico del Réseau de Cardiologie de Franche-Comté: dal 2001 al 2006 l'angioplastica primaria è divenuta la modalità ripercussiva prevalente rispetto alla fibrinolisi (OR 6,9, CI 95%, 3,1-15), associandosi a una significativamente minore mortalità a 30 giorni (9,2 vs 23%, p<0,0001)¹⁶. Una recente meta-analisi che ha incluso 6.298 pazienti trattati con angioplastica primaria e impianto di stent ha confermato che, nonostante una più alta incidenza di morte durante il follow-up rispetto ai pazienti più giovani, non si è osservato un maggiore rischio di reinfarto, trombosi intrastent o nuova rivascolarizzazione nella popolazione anziana¹⁷, senza differenze significative tra l'impiego di stent metallici e medicati¹⁸. In maniera sorprendente, l'approccio invasivo è aumentato anche nei pazienti anziani con shock cardiogeno, con una significativa riduzione della mortalità intraospedaliera (da 80% nel 2001 a 41% nel 2014)¹⁹ in questa popolazione che, fino a pochi anni fa, era considerata off-limits per l'interventistica.

Il trial randomizzato STEMI-RADIAL ha chiaramente dimostrato che l'angioplastica primaria condotta per via radiale si associa a una ridotta incidenza di sanguinamenti maggiori e complicanze vascolari in sede di accesso (1,4% vs 7,2%, p<0,0001), che si traduce in un superiore beneficio clinico netto (incidenza cumulativa di morte, sanguinamento maggiore, ictus e reinfarto: 4,6 vs

11%, $p=0,0028$)¹⁹. Sebbene i dati del trial STEMI-RADIAL siano ottenuti in una popolazione di pazienti più giovane (età media 62 anni), i risultati sembrano estendibili anche a pazienti anziani, così come suggerito da uno studio prospettico osservazionale che include 307 pazienti >75 anni sottoposti ad angioplastica primaria²⁰.

TRATTAMENTO INVASIVO DELL'INFARTO MIOCARDICO SENZA SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST (NSTEMI)

I pazienti affetti da NSTEMI sono mediamente più anziani rispetto a quelli con STEMI, e più numerose tra di essi sono le donne. Il primo studio randomizzato ad aver arruolato esclusivamente pazienti di età ≥ 75 anni con NSTEMI è stato l'Italian Elderly ACS study⁶: i pazienti sono stati randomizzati a una strategia precocemente invasiva (coronarografia e, quando indicata, angioplastica entro 72 ore dall'inizio dei sintomi) oppure a una strategia inizialmente conservativa (angiografia e rivascolarizzazione solo in caso di ricorrenza ischemica in terapia). Lo studio aveva inizialmente come obiettivo l'arruolamento di 504 pazienti con follow-up di 6 mesi, ma, per le difficoltà di arruolamento tipicamente osservate nei pazienti anziani, si è concluso con 313 pazienti con un follow-up di 12 mesi. L'età media della popolazione è stata di 82 anni, e il 50% era rappresentato da donne. L'endpoint primario (composto dall'incidenza cumulativa di mortalità, reinfarto, ictus invalidante, reospedalizzazione per causa cardiovascolare o sanguinamento) è stato significativamente ridotto (HR: 0,43; 95% CI: 0,23-0,80) dall'approccio invasivo precoce nei pazienti con troponina elevata al momento del ricovero (circa il 60% dei pazienti arruolati), sebbene tale beneficio non sia risultato significativo considerando l'intera popolazione studiata (27,6% vs 34,6%; HR=0,80; CI 95%, 0,53-1,19). Analizzando i dati non in base al protocollo di trattamento assegnato ("intention to treat") bensì in base al trattamento effettivamente svolto in corso di ospedalizzazione ("per treatment", ossia includendo nel gruppo dei pazienti trattati in modo invasivo anche coloro inizialmente assegnati a trattamento conservativo, ma successivamente sottoposti a coronarografia durante ricovero per instabilizzazione clinica), si è peraltro osservata un'incidenza significativamente minore degli eventi avversi a un anno nel gruppo di pazienti trattati in modo invasivo (40,5% vs 24,7%; HR 0,56; CI 95%, 0,37-0,83, $p=0,003$), dovuta principalmente a una significativamente minore incidenza delle recidive di infarto (13% vs 6%) e dell'aggregato di infarto e morte (27,5% vs 14,3%)²¹. In questo studio, le pazienti di genere femminile hanno presentato outcome intraospedalieri simili a quelli riscontrati nel genere maschile e migliori outcome a 1 anno (27,6 vs 38,7%); tuttavia, le pazienti non sottoposte a strategia invasiva hanno accusato una mortalità tre volte superiore, sia in fase acuta (8,5% vs 2,7%; $p=0,05$) sia a un

anno (21,6 vs 8,1%; $p=0,002$)²². È importante infine notare come, all'interno della popolazione arruolata nel trial, anche per quanto riguarda pazienti così anziani l'80% delle morti a un anno riconoscono una causa cardiovascolare e in particolar modo ischemica²³, sottolineando l'importanza di un atteggiamento terapeutico attivo sia durante la fase acuta sia nel successivo follow-up.

I dati di questo singolo studio randomizzato trovano conferma nella sottoanalisi del trial TACTICS-TIMI 38, in cui il sottogruppo di pazienti con almeno 75 anni ha particolarmente beneficiato di una precoce strategia invasiva, con una riduzione assoluta di morte e infarto a 6 mesi (10,8% vs 21,6%, $p=0,016$) in proporzione significativamente maggiore rispetto al gruppo di pazienti più giovani¹¹. In questo studio tuttavia – dove a differenza dell'Italian Elderly ACS study si è fatto utilizzo sistematico di tirofiban ed eparina non frazionata e di approccio per via femorale – si è osservata una percentuale di sanguinamenti maggiori periprocedurali molto più elevata nei pazienti con più di 75 anni (16,6% vs 6,5%; $p=0,009$), dato che non ha trovato riscontro nell'Italian Elderly ACS study (solo il 2,5% di sanguinamenti severi a 1 anno)⁶. E per questo motivo che ci sentiamo di raccomandare ovunque possibile un approccio per via radiale anche per i pazienti affetti da NSTEMI-ACS, sebbene le evidenze non siano così forti come nello STEMI.

Sono stati infine presentati al congresso 2015 dell'American College of Cardiology i dati dell'After Eighty Study²⁴, uno studio randomizzato che ha arruolato pazienti con NSTEMI-ACS ed età ≥ 80 anni dopo stabilizzazione in terapia farmacologica. Solo 457 dei 4187 pazienti sottoposti a screening (11%) sono stati arruolati. Tra questi, i pazienti trattati in modo invasivo hanno mostrato, a un follow-up mediano di 18 mesi, una riduzione dell'occorrenza di infarto miocardico (17% vs 30%) e della necessità di rivascolarizzazione urgente (2% vs 11%) rispetto ai pazienti trattati con terapia medica, in assenza di una maggiore incidenza di sanguinamenti o ictus cerebrali. La mortalità per tutte le cause non si è ridotta significativamente.

LA TERAPIA ANTITROMBOTICA NEL PAZIENTE ANZIANO

Sia per i pazienti trattati invasivamente sia per quelli trattati conservativamente, la terapia antitrombotica è di primaria importanza nella fase acuta e in prevenzione secondaria dopo ACS²⁵. Così come per i pazienti più giovani, le attuali linee-guida raccomandano 12 mesi di duplice terapia antiaggregante a prescindere dal posizionamento di stent coronarico²⁶⁻²⁷. In accordo con lo spirito pratico della presente trattazione, è possibile riassumere alcuni messaggi sintetici.

- Il rischio di emorragia gastroenterica aumenta con l'età: è preferibile pertanto nei pazienti anziani utilizzare il minore dosaggio efficace di aspirina (75 mg/die)²⁸ ed è raccomandabile l'utilizzo di inibitori di pompa protonica²⁹.

- Dopo ACS è indicato il trattamento con un inibitore del recettore dell'ADP per 12 mesi. Si possono utilizzare: a) clopidogrel al dosaggio di 75 mg/die, che ancora oggi risulta essere il farmaco più collaudato nei pazienti anziani e meno gravato da complicanze emorragiche²⁷; b) ticagrelor al dosaggio di 90 mg ogni 12 ore: rispetto a clopidogrel si è osservata una riduzione degli eventi ischemici nel follow-up, al prezzo di un aumentato rischio di eventi emorragici maggiori^{30,31}; c) prasugrel, indicato in caso di angioplastica coronarica. L'utilizzo di prasugrel al dosaggio pieno di 10 mg/die non è raccomandato in pazienti di età >75 anni visto l'aumento di sanguinamenti osservati nel follow-up: qualora si optasse per trattamento con prasugrel, l'indicazione è di ridurre il dosaggio a 5 mg/die³². Più in generale, visto l'aumentato rischio di sanguinamento, l'utilizzo dei nuovi farmaci antitrombotici (ticagrelor e prasugrel) dovrebbe avvenire solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio o nei casi di allergia a clopidogrel.
- I pazienti anziani sono in generale a maggiore rischio di sanguinamento, ma presentano una risposta molto eterogenea al trattamento con clopidogrel, mostrando in una considerevole percentuale dei casi un'insoddisfacente azione antiaggregante³³. In questo senso risultano particolarmente interessanti regimi terapeutici che prevedano l'impiego di farmaci – come prasugrel o ticagrelor – con una risposta antiaggregante più prevedibile rispetto a clopidogrel³⁴, utilizzati a un dosaggio ridotto rispetto a quello adottato nella popolazione più giovane. Tale ipotesi è alla base del trial Elderly ACS-2 [NCT01777503], tuttora in corso, che paragona una dose ridotta di prasugrel (5 mg/die) al trattamento standard con clopidogrel 75 mg/die in 2000 pazienti di età ≥75 anni trattati con angioplastica per ACS.
- Tra gli anticoagulanti, fondaparinux al dosaggio di 2,5 mg/die sottocute dovrebbe essere l'anticoagulante di scelta nella fase acuta, soprattutto nei pazienti trattati conservativamente³⁵. Qualora si optasse per trattamento con eparina a basso peso molecolare, quest'ultima va dosata attentamente in base ai valori stimati di filtrazione glomerulare. L'utilizzo sistematico di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa in pazienti anziani non è raccomandato.
- In pazienti trattati con angioplastica coronarica, è ragionevole utilizzare bivalirudina invece di eparina non frazionata e inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, visto il minore rischio di sanguinamento e la minore mortalità a un anno a essa associata^{36,37}.
- Nei pazienti trattati con fibrinolisi sistemica per STEMI, è raccomandato l'utilizzo di trombolitico a dosaggio dimezzato rispetto allo schema abituale, associato alla somministrazione sottocutanea di enoxaparina al dosaggio di 0,75 mg/kg, acido acetilsalilico e clopidogrel 75 mg senza carico^{38,39}.

Il paziente con insufficienza renale cronica

In considerazione del processo di glomerulosclerosi che ha inizio già nell'età giovane adulta, una gran parte dei pazienti anziani presenta valori ridotti di filtrazione glomerulare. A causa della presenza di sarcopenia senile, tuttavia, i valori di creatininemia non crescono proporzionalmente alla progressiva riduzione della filtrazione glomerulare^{40,41}: ne deriva la necessità di ricorrere a metodi diversi per quantificare più correttamente al funzione renale. Le più importanti informazioni riguardo ai pazienti con insufficienza renale sono di seguito schematicamente sintetizzate.

- Al fine di stimare la filtrazione glomerulare a partire dai valori di creatininemia, si possono utilizzare diverse formule: MDRD, CKP-EPI e la formula di Cockcroft-Gault⁴¹: quest'ultima si è dimostrata la più adeguata per l'utilizzo nella pratica clinica quotidiana, anche perché è l'unica a tenere in considerazione il peso corporeo^{41,42}.
- Nell'Italian Elderly ACS study, circa l'80% dei pazienti presentava valori stimati di filtrazione glomerulare ridotti all'ingresso in ospedale: la filtrazione glomerulare è risultata un fattore predittivo indipendente di mortalità a un anno (figura 2), e proprio la formula di Cockcroft-Gault è risultata la migliore nel predire la prognosi nei pazienti anziani⁴³. È peraltro chiaro come sia necessario adottare tutte le misure possibili per evitare un deterioramento della funzione renale durante il ricovero correlato a un significativo aumento della mortalità a un anno (HR: 2,73; 95% CI: 1,87-4,0)⁴⁴.
- La maggioranza dei pazienti anziani con ACS e insufficienza renale è trattata in modo conservativo temendo un ulteriore peggioramento della funzione renale dopo procedure intravascolari. Nell'Italian Elderly ACS study, tuttavia, i pazienti sottoposti a esame coronarografico non hanno presentato incidenze maggiori di insufficienza renale acuta intraricovero⁴⁵. Peraltro, stratificando i pazienti secondo i valori di filtrazione glomerulare alla presentazione (utilizzando un cut-off di 45 ml/min), si è osservato come i pazienti con disfunzione renale trattati conservativamente presentino una mortalità a un anno significativamente aumentata (22,9%); l'unico intervento associato a una riduzione di mortalità a un anno in questo sottogruppo di pazienti è stata la rivascolarizzazione coronarica. I dati pubblicati nei registri sembrano confermare questo riscontro: nel registro SWEDEHEART, infatti, la rivascolarizzazione coronarica è stata associata a una riduzione del 36% della mortalità a un anno in pazienti con insufficienza renale avanzata⁴⁶.
- Tra gli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂, ticagrelor nello studio PLATO ha mostrato risultati significativamente migliori rispetto a clopidogrel nei pazienti con insufficienza renale cronica, riducendo significativamente gli

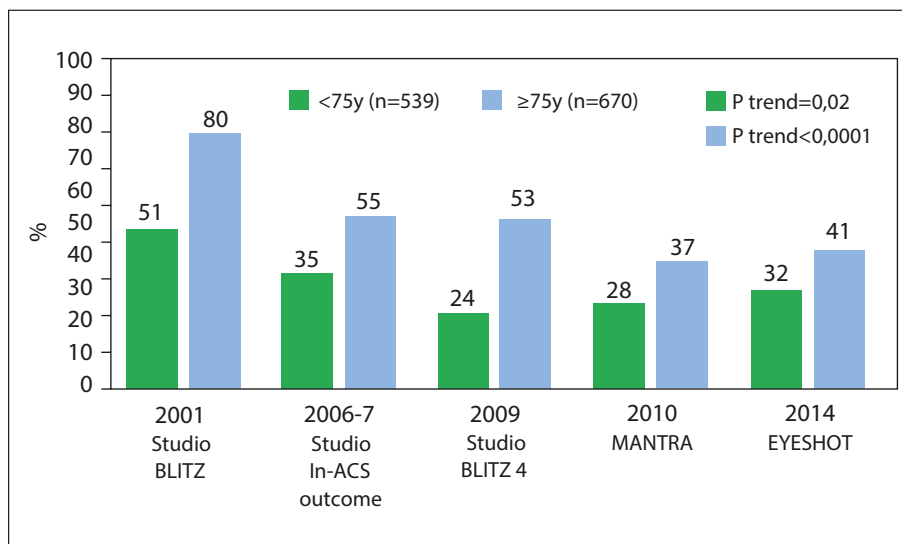


Figura 2. Mortalità intraospedaliera nei pazienti con sindrome coronarica acuta complicata da shock cardiogeno nelle UTIC italiane. Dati dai registri ANMCO.

Modificato da De Luca et al.¹⁸.

endpoint ischemici e la mortalità a un anno, con aumento non statisticamente significativo dei sanguinamenti maggiori classificati secondo la scala PLATO⁴⁷.

- Nell'insufficienza renale cronica di grado severo, l'utilizzo di fondaparinux ed enoxaparina è controindicato: qualora sia necessario utilizzare terapia anticoagulante, è più prudente in questi pazienti utilizzare eparina non frazionata, che può essere facilmente monitorata e antagonizzata. La tendenza emorragica dei pazienti con insufficienza renale cronica e l'escrezione esclusivamente renale di molti farmaci antitrombotici rendono assolutamente necessario in questi pazienti adeguare il dosaggio degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa e dell'enoxaparina²⁷.
- Nei pazienti affetti da insufficienza renale severa e candidati a trombolisi sistemica, è consigliabile utilizzare metà dosaggio del fibrinolitico³⁸.

L'anemia

L'anemia è definita dall'OMS come valori di emoglobina <13 g/dl negli uomini e <12 g/dl nelle donne⁴⁸. È un reperto non infrequente in corso di ACS ed è un riconosciuto fattore di rischio per complicanze sia ischemiche sia emorragiche.

- Nell'Italian Elderly ACS study, circa il 30% dei pazienti era anemico al momento del ricovero e l'anemia si è confermata come fattore di rischio indipendente per la mortalità a un anno, in maniera proporzionale ai valori di anemia (figura 3)⁴⁹. L'associazione tra anemia ed età, anemia e filtrazione glomerulare o peso corporeo si è dimostrata debole in questo studio: l'anemia rimane dunque fattore predittivo indipendente di mortalità anche dopo correzione per le più importanti covariabili.
- Le attuali linee-guida^{26,27} raccomandano una strategia più restrittiva riguardo la trasfusio-

ne di emazie concentrate, che è considerata indicata solo per valori di emoglobina <7 g/dl e di ematocrito <25%: l'infusione di emoderivati potrebbe infatti essere associata a una prognosi peggiore, sebbene l'evidenza attualmente disponibile a riguardo non sia molto solida^{50,51}.

- Una volta riscontrata la presenza di anemia, è importante procedere alla ricerca di eventuali fonti di sanguinamento, soprattutto escludendo la presenza di fonti emorragiche dal tratto gastroenterico, vista la necessità di trattare con terapia antiaggregante a lungo termine.
- In presenza di anemia è necessario titolare con cura i farmaci antitrombotici, scegliendo gli agenti più consolidati e associati a una minore incidenza di sanguinamento (per es., clopidogrel vs i nuovi inibitori del recettore ADP). Al-

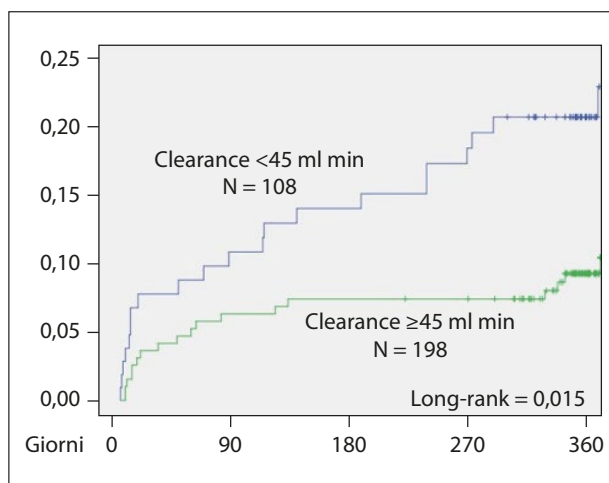


Figura 3. Rischio cumulativo di mortalità a un anno in pazienti con NSTEMI-ACS ed età ≥75 anni arruolati nell'Italian Elderly ACS trial (n=313) in relazione alla stima del filtrato glomerulare all'ingresso.

Modificato da Morici et al.⁴⁵.

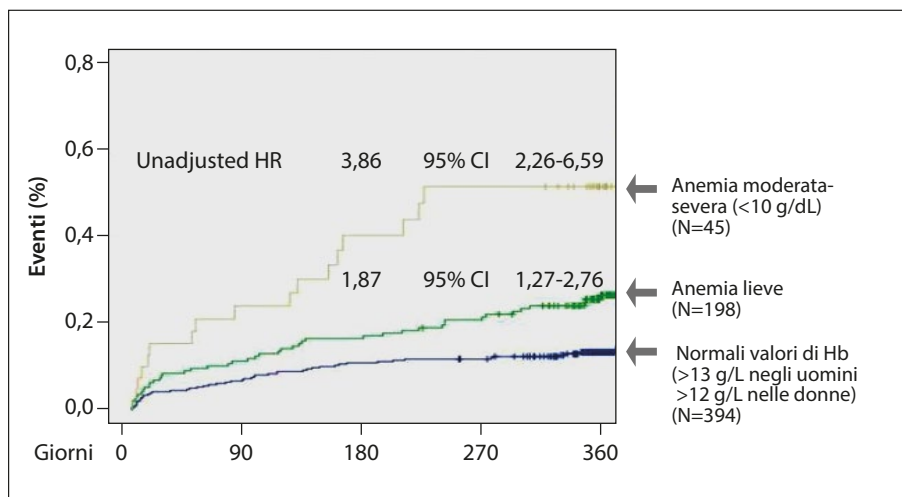


Figura 4. Rischio cumulativo di mortalità a un anno in pazienti con NSTEMI-ACS ed età ≥ 75 anni arruolati nell'Italian Elderly ACS study (n=645) in relazione ai livelli di emoglobina basale secondo la classificazione OMS di anemia.

Modificato da Morici et al.⁴⁹.

tre decisioni, come la scelta di accesso radiale in caso di procedure invasive o l'utilizzo di bivalirudina in caso di angioplastica coronarica, possono ridurre il rischio di complicanze emorragiche.

Il diabete

La prevalenza del diabete mellito nella popolazione con ACS ed età >65 anni varia tra il 22% e il 33%; tale condizione è associata a un aumentato rischio di mortalità, di ospedalizzazione e limitazione funzionale, per una maggiore esposizione alle complicanze cardiovascolari e microvascolari, sia acute sia croniche⁵².

Il 21% dei pazienti con STEMI e il 27% con NSTEMI sono diabetici o scopriranno di esserlo durante il ricovero⁵³, mentre nel 25-50% dei pazienti ricoverati per ACS si evidenziano livelli glicemici superiori alla norma⁵⁴: in questi casi l'iperglicemia può essere secondaria a diabete mellito non ancora diagnosticato⁵⁵, ma anche un effetto della risposta allo stress acuto, soprattutto negli STEMI con disfunzione ventricolare sinistra⁵⁶. Negli STEMI, infatti, il riscontro di iperglicemia all'ingresso è associato a una maggiore mortalità, soprattutto per i pazienti non noti per essere diabetici⁵⁷.

Nella popolazione anziana, a essere associato a peggiore prognosi non pare tanto il diabete mellito di per sé, quanto la presenza delle sue complicanze, in particolare il deterioramento della funzione renale e la presenza di ridotta frazione di eiezione quale esito di pregresso evento infartuale⁵⁸. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che il diabete mellito nei pazienti anziani con ACS può essere stato la causa di precedenti infarti e di ridotta frazione di eiezione, che diventa quindi il principale fattore prognostico negativo. Tuttavia, un paziente anziano affetto da un diabete mellito che non abbia determinato lo sviluppo di complicanze cardiovascolari e renali non pare avere un rischio

di morte a un anno significativamente superiore a quello previsto per la sua età.

Negli anni più recenti si è osservata nei Paesi occidentali una riduzione della mortalità per cause cardiovascolari, ma il dato sembra non aver interessato la popolazione diabetica⁵⁹: questo è verosimilmente secondario sia al maggiore rischio cardiovascolare, sia a interventi terapeutici meno aggressivi in questo sottogruppo di pazienti. Infatti, dati che provengono da registri evidenziano come i pazienti diabetici con SCA sono trattati in maniera subottimale, in termini sia di rivascolarizzazione miocardica sia di terapia antiplatefina⁶⁰. Nei pazienti diabetici sono peraltro presenti alterazioni della funzione piastrinica che causano una relativa resistenza alla terapia antiaggregante (vedi oltre)⁶¹.

Le linee-guida prevedono alcune raccomandazioni specifiche per i pazienti diabetici con ACS:

- bisogna evitare sia l'iperglicemia (>180 - 200 mg/dl) sia l'ipoglicemia (<90 mg/dl), basandosi sulla pubblicazione di alcuni studi che hanno rimesso in discussione la pratica clinica di un controllo glicemico più aggressivo⁶²⁻⁶³;
- nei pazienti diabetici è indicato uno studio coronarografico precoce. La conseguente strategia di rivascolarizzazione (angioplastica coronarica o bypass aorto-coronarico) dovrebbe essere discussa da un team multidisciplinare ("heart team") dopo valutazione delle caratteristiche cliniche e dell'anatomia coronarica del singolo paziente. In questo senso, i registri e i trial randomizzati hanno evidenziato che i pazienti diabetici con malattia coronarica multivasale beneficiano di una migliore sopravvivenza dopo trattamento con bypass coronarico⁶⁴;
- nel caso di angioplastica coronarica, si dovrebbero utilizzare stent medicati che hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità e di infarto miocardico rispetto a quelli non medicati⁶⁵;
- come già sottolineato, la terapia antiplatefina ha molta importanza in questi pazienti a cau-

sa del noto stato di iper-reattività piastrinica. A tale proposito è noto che il diabete mellito e l'iperglicemia inducono resistenza all'acido acetilsalicilico e al clopidogrel, indipendentemente dal dosaggio giornaliero⁶⁶. Appaiono quindi di notevole interesse clinico le recenti evidenze sulla significativa riduzione degli eventi ischemici nei pazienti diabetici con l'utilizzo di ticagrelor⁶⁷ e ancora di più con prasugrel⁶⁸;

- per quanto riguarda la valutazione glicemica, è consigliabile registrare una glicemia all'ingresso di ogni paziente con infarto miocardico ed eventualmente monitorarla di frequente nei pazienti diabetici o con primo riscontro di iperglicemia: in questi ultimi è indicato anche un attento studio metabolico con dosaggio dell'emoglobina glicata⁶⁹.

Il paziente con fibrillazione atriale

Nei pazienti che si presentano con ACS, la FA può essere epifenomeno dell'evento acuto (l'aritmia infatti complica acutamente il 6,3% degli infarti miocardici) o essere già presente come reperto anamnestico al momento del ricovero⁷⁰. In presenza di FA è indicato associare alla doppia terapia antiplastrinica anche la terapia anticoagulante orale. Questo comporta un aumento del rischio emorragico^{71,72}; l'aggiunta di un secondo antiplastrinico all'aspirina, infatti, aumenta il rischio di sanguinamento dal 2-3% al 4-6%, e l'aggiunta a questi della terapia anticoagulante orale porta il rischio al 10-14%. I sanguinamenti fatali sono circa 1/10 di tutti i sanguinamenti e sono rappresentati per metà da emorragie intracraniche e per l'altra metà da sanguinamenti dell'apparato gastroenterico⁷³. I pazienti anziani con ACS e FA sono perciò ad alto rischio di sanguinamento e tale rischio aumenta con l'incremento della terapia antitrombotica^{74,75}.

Nonostante vi sia una carenza di dati riguardo alla durata della terapia antiplastrinica e riguardo a quale farmaco antiplastrinico interrompere per primo, sembra attualmente consigliabile che la triplice terapia con aspirina, clopidogrel e anticoagulante debba essere attentamente bilanciata tra rischio trombotico ed emorragico (quantificati rispettivamente secondo il CHA₂DS₂-VASc score e il HAS-BLED score), e durare il minor tempo possibile. È inoltre consigliabile mantenere livelli di INR più bassi (2-2,5), anche se nessuno studio prospettico ha evidenziato una riduzione dei sanguinamenti con questa strategia⁷⁶.

L'utilizzo di prasugrel e ticagrelor al momento non è consigliato, in riferimento al riscontro – anche se solo in uno studio osservazionale⁷⁷ – di un'assenza di beneficio e un maggiore rischio emorragico. Inoltre, l'attuale mancanza di uno specifico antidoto per i nuovi anticoagulanti orali ne impone un cauto utilizzo in triplice terapia, soprattutto nei pazienti a elevato rischio emorragico come gli anziani.

Per quanto riguarda la scelta dello stent da impiantare nel caso di angioplastica coronarica, sappiamo che in caso di impianto di stent non medicato è consigliata la terapia con doppio antiaggregante per un mese e in caso di stent medicato per almeno 6 mesi, sebbene il rischio di trombosi intrastent tra 1 e 12 mesi sia simile per entrambi i dispositivi⁷⁸. Sulle recenti linee-guida ESC per rivascolarizzazione miocardica⁷⁹, si consiglia di impiantare uno stent medicato nei pazienti con basso rischio emorragico (HAS-BLED $\leq$ 2) e di valutare nello specifico le caratteristiche del paziente in caso di rischio elevato ($\geq$ 3).

Nei pazienti a elevato rischio di sanguinamento, si può considerare la possibilità di somministrare il solo clopidogrel associato ad anticoagulante sulla base di un piccolo studio randomizzato⁸⁰ che ha mostrato una riduzione dei sanguinamenti – in assenza di un aumento degli eventi trombotici – nei pazienti sottoposti a stenting coronarico trattati con questo approccio farmacologico invece che con la tradizionale triplice terapia. Per confermare questi dati serviranno però trial randomizzati di grandi dimensioni, alcuni dei quali sono già in corso e confrontano la duplice e la triplice terapia con i nuovi anticoagulanti orali in corso di ACS.

È raccomandata un'adeguata gastroprotezione con l'utilizzo di un inibitore di pompa protonica, che ha dimostrato di ridurre i sanguinamenti in pazienti con storia di sanguinamento gastrointestinale o a elevato rischio emorragico⁸¹.

La fragilità

Al di là dei tipici indicatori clinici e di laboratorio fin qui descritti, la valutazione del rapporto rischio/beneficio delle possibili strategie terapeutiche nel paziente anziano, e soprattutto del grande anziano, non può esulare da una stima più generale dello stato di autonomia e performance.

La fragilità può essere definita come una condizione di diminuita resistenza a eventi stressogeni, per riduzione delle riserve fisiologiche di vari organi e sistemi, che si traduce in improvvisi e sproporzionati cambiamenti nello stato di salute e nell'autonomia del paziente ed è associata a un maggiore rischio di esito infausto in corso di eventi avversi anche minori^{82,83}.

Dal punto di vista clinico, la fragilità si presenta come:

- estrema affaticabilità;
- inspiegabile perdita di peso;
- ridotto consumo calorico;
- riduzione della velocità della marcia;
- riduzione della forza degli arti.

L'identificazione di queste 5 variabili nell'ambito del Cardiovascular Health Study ha portato alla creazione di uno score semi-quantitativo (Fried Score), individuando una popolazione anziana di pazienti fragili, pre-fragili e non fragili con differente rischio di mortalità a 7 anni (rispettiva-

mente il 43%, il 23% e il 7%)⁸⁴. In uno studio prospettico osservazionale su una popolazione di 754 individui anziani, il disordine più comunemente associato alla morte dei pazienti è stata la fragilità (circa il 28% dei casi), seguita dalla insufficienza d'organo, dal cancro e dalla demenza⁸⁵. La prevalenza di fragilità nella popolazione appare del 9% tra i 75 e i 79 anni, 16% tra gli 80 e gli 84 anni, 26% sopra gli 85 anni⁸⁶. Il Cardiovascular Health Study ha offerto anche la possibilità di indagare la presenza di sovrapposizione tra fragilità, comorbidità e disabilità⁸⁷: fragilità e comorbidità erano presenti contemporaneamente nel 46% della popolazione, fragilità e disabilità in circa il 6%, mentre la contemporanea presenza di fragilità, disabilità e comorbidità in circa il 22%. È essenziale notare come la fragilità fosse presente da sola (senza comorbidità o disabilità) in oltre il 26% dei casi: questo supporta l'idea della fragilità come fattore indipendente distinto da altre condizioni cliniche.

Nell'ambito delle malattie cardiovascolari, la presenza di fragilità è stata associata a un aumentato rischio di mortalità in corso di scompenso cardiaco cronico⁸⁸, chirurgia cardiaca⁸⁹, angioplastica coronarica⁹⁰ e impianto transcateretere di protesi valvolare aortica⁹¹. In uno studio prospettico multicentrico⁹² che ha arruolato 307 pazienti consecutivi con più di 75 anni affetti da NSTEMI, una condizione di fragilità era presente in circa il 49% dei pazienti ed è stata indipendentemente associata (OR 2.2; CI 95%, 1,3-3,7) a evento avverso (morte, reinfarto, nuova rivascolarizzazione, sanguinamento, dialisi, ictus cerebri), mortalità intraospedaliera (OR 4,6; CI 95%, 1,3-16,8), mortalità a un mese (OR 4,7; CI 95%, 1,7-13) e mortalità a un anno (OR 4,3; CI 95%, 2,4-7,8). Più recentemente, un sotto-studio del TRILOGY ACS trial ha mostrato come i pazienti individuati come fragili utilizzando il Fried score presentino valori di mortalità a un anno significativamente maggiori rispetto ai pazienti non classificati fragili (30,2% vs 15%; HR: 1,52; 95% CI: 1,18-1,98; p=0,002)⁹³. Lo studio STORM ha peraltro documentato come l'aumento di mortalità osservato nei pazienti fragili sia per lo più dovuto a un significativo aumento delle cause di morte non cardiache⁹⁴. Questa osservazione non può non essere considerata nella valutazione della "futilità" di interventi terapeutici complessi, anche a fronte di una loro "fattibilità" nel paziente anziano e fragile.

In sintesi, l'identificazione del paziente fragile dovrebbe essere parte del normale processo di cura del paziente anziano, soprattutto al fine di non esporre il paziente a interventi invasivi che non solo apporterebbero scarso beneficio, ma che con buona probabilità finirebbero per essere dannosi. Oltre all'utilizzo di score clinici, non sempre pratici nell'ambito dell'attività clinica quotidiana, è in questo senso utile ricordare che dei 199 pazienti con più di 80 anni trattati in modo invasivo per infarto miocardico acuto nell'ambito del Minneapolis regional STEMI system, tra i 166 pazienti che vivevano in modo indipendente o con minima assistenza, oltre il 90% sono ritornati a simili condizioni di vita dopo la dimissione ospedaliera⁹⁵.

Conclusioni

Sebbene il trattamento delle ACS sia ormai standardizzato secondo le raccomandazioni delle linee-guida di pratica clinica, le evidenze nei pazienti a maggior rischio sono scarse. Vi è un consenso generale che maggiore è il rischio di eventi ischemici, maggiore sia il beneficio di un approccio invasivo basato sulla coronarografia e, laddove possibile, la rivascolarizzazione. Questo atteggiamento è ormai sistematicamente perseguito nei Centri più attrezzati, con maggiore esperienza nella cura di pazienti complessi, o in reti di Centri che seguano protocolli condivisi di tipo hub and spoke. In queste condizioni, vengono oggi trattati invasivamente e con beneficio anche pazienti fino a pochi anni fa trattati conservativamente nel timore di grave danno iatrogeno. La fase intraospedaliera ha tratto giovamento dall'utilizzo pressoché sistematico dell'approccio radiale al cateterismo arterioso e da un utilizzo meno aggressivo e più mirato delle terapie antitrombotiche. La maggiore prudenza deve ora essere riservata alla fase post-ospedaliera, con impiego ragionato delle terapie antitrombotiche, di chiare istruzioni fornite in fase di dimissione, di protocolli ben definiti nel caso di successive procedure chirurgiche e di minimizzazione della durata della terapia antitrombotica combinata.

Take home messages

Nei pazienti anziani (>75anni) e affetti da sindrome coronarica acuta (ACS)

- Al fine di ottimizzare il trattamento e ridurre il rischio iatrogeno è essenziale valutare la presenza di copatologie e di fragilità: la maggior parte dei pazienti che prima dell'ingresso erano in grado di vivere autonomamente, potranno essere dimessi nella medesima condizione di vita.
- L'utilizzo dei farmaci antiplateletici e antitrombotici va adeguato con attenzione al peso, alla funzione renale, alla presenza di anemia, alla necessità di iniziare una terapia anticoagulante orale a lungo termine. In particolare l'utilizzo di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (antiaggreganti per uso parenterale) deve essere riservato a casi selezionati e va dimezzato il dosaggio di eparina a basso peso molecolare in caso di insufficienza renale, o meglio ricorrere all'impiego calibrato dell'eparina non frazionata.
- Sia nei pazienti affetti da STEMI che in quelli con NSTEMI, un trattamento invasivo precoce (coronarografia ed eventuale angioplastica) è in grado di ridurre la mortalità (nello STEMI) o ridurre la recidiva di infarto e la necessità di nuova ospedalizzazione (nel NSTEMI).
- La presenza di insufficienza renale non deve essere considerata controindicazione assoluta al trattamento: è anzi nei pazienti anziani con ridotta filtrazione glomerulare che la rivascolarizzazione percutanea ha mostrato particolare beneficio in termini di outcome.
- L'utilizzo di un approccio invasivo per via radiale è associato a una ridotta mortalità e a una ridotta incidenza di complicanze: ogni sforzo deve essere messo in atto per evitare accessi femorali in pazienti anziani.

Bibliografia

1. Katz JN, Shah BR, Volz EM, et al. Evolution of the coronary care unit: clinical characteristics and temporal trends in healthcare delivery and outcomes. *Crit Care Med* 2010; 38: 375-81.
2. Martinez-Selles M, Datino T, Bueno H. Coronary care unit admission of very old patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2006; 92: 549-50.
3. Degano I, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2009. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 472-81.
4. Ferri LA, Farina A, Lenatti L, et al. From the coronary care unit to the intensive cardiac care unit: the evolution of the cardiovascular department of a tertiary centre. *G Ital Cardiol* 2012; 13: 607-14.
5. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al., for the TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 51-60.
6. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al., for the Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive vs initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a randomised controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 906-16.
7. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization. Insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation* 2013; 128: 823-33.
8. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart* 2014; 1: e000148. doi: 10.1136/openhrt-2014-000148.
9. Alexander KL, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, Part I. Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association council on clinical cardiology. In collaboration with the society of geriatric cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2549-69.
10. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. American heart association council on clinical cardiology and the Society of geriatric cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of geriatric cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2570-89.
11. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 189-95.
12. Damman P, Clayton T, Wallentin L, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart* 2012; 98: 207-13.
13. Tisminetzky M, Erskine N, Chen HY, et al. Changing trends in, and characteristics associated with, not undergoing cardiac catheterization in elderly adults hospitalized with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 925-31.
14. Viana-Tejedor A, Loughlin G, Fernández-Avilés F, Bueno H. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Jan 5. pii: 2048872614565928.
15. Kvakestad KM, Abdelnoor M, Claussen PA, et al. Long-term survival in octogenarians and older patients with ST-elevation myocardial infarction in the era of primary angioplasty: a prospective cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Mar 9. pii: 2048872615574706.
16. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al., on behalf of the Réseau de Cardiologie de Franche-Comté. Changes in management of elderly patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30: 987-94.
17. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding CS, et al. Impact of age on long-term outcome after primary angioplasty with bare-metal or drug-eluting stent (from the DESERT Cooperation). *Am J Cardiol* 2013; 112: 181-6.
18. De Luca L, Olivari Z, Farina A, et al. Temporal trends in the epidemiology, management and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2015, epub sept 4, doi: 10.1002/ehf.339.
19. Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 964-72.
20. Rodriguez-Leor O, Fernandez-Nofrerias E, Carrillo X, et al. Results of primary percutaneous coronary intervention in patients ≥ 75 years treated by the transradial approach. *Am J Cardiol* 2014; 113: 452-6.
21. Galasso G, De Servi S, Savonitto S, et al. Effect of an invasive strategy on outcome in patients ≥ 75 years of age with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2015; 115: 576-80.
22. De Carlo M, Morici N, Savonitto S, et al. Sex-related outcomes in elderly patients presenting with NSTEMI: insights from the Italian elderly ACS study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 791-6.
23. Morici N, Savonitto S, Murena E, et al. Causes of death in elderly patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1-7.
24. www.clinicaltrialresults.org/Slides/ACC2015/Tegn_AfterEighty.ppt
25. Savonitto S, De Luca G, Goldstein P, et al. Anti-thrombotic therapy before, during and after emergency angioplasty for ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; epub June 29 pii: 2048872615590148.
26. Steg PG, James SK, Atar D, et al., for The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
27. Hamm W, Bassand JP, Agewall S, et al., for the task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persis-

- tent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
28. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baglioni C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-83.
29. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-909.
30. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al., for the Platelet inhibition and patient outcomes investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-93.
31. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the Prospective Randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 680-8.
32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
33. Silvain J, Cayla G, Hulot JS, et al. High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the SENIOR-PLATELET study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1241-9.
34. Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D, et al. Platelet function profiles in the elderly: results of a pharmacodynamic study in patients on clopidogrel therapy and effects of switching to prasugrel 5 mg in patients with high platelet reactivity. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1149-57.
35. The OASIS-5 Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
36. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes D, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA* 2004; 292: 696-703.
37. Stone GW, Witzembichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.
38. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al., for the STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379-87.
39. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from EXTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28: 1066-71.
40. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol* 2011; 119 (suppl 1): 1-5.
41. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int* 2012; 82: 270-7.
42. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010; 170: 888-95.
43. Morici N, De Servi S, Toso A, et al. Renal Function Estimation and One-Year Mortality in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Int J Cardiol* 2014; 174: 127-8.
44. Toso A, De Servi S, Leoncini M, et al. Acute Kidney injury in elderly patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: insight from the Italian elderly ACS study. *Angiology* 2015; 66: 826-30.
45. Morici N, De Servi S, Toso A, et al. Renal dysfunction, coronary revascularization and mortality among elderly patients with non ST elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014 Oct 27. pii: 2048872614557221.
46. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al., for the SWEDEHEART. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120: 851-8.
47. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122: 1056-67.
48. World Health Organization. Nutrition Anaemias. Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
49. Morici N, Cantoni S, Antonicelli R, et al. Anemia in octogenarians with non-ST elevation acute coronary syndrome: aging or disease? *Int J Cardiol* 2014; 176: 1147-9.
50. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 132-9.
51. Sherwood MW, Rao SV. Blood transfusion in patients with acute MI and anaemia. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 186-7.
52. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisina CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (Suppl. Guidelines): S265-S280.
53. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al., for the Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285-93.
54. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
55. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 1990-7.
56. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognosis

- tic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010; 31: 1557-64.
57. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2009; 169: 402-9.
58. Savonitto S, Morici M, Cavallini C, et al. One-year mortality in elderly patients with non ST-elevation acute coronary syndrome: impact of diabetic status and admission hyperglycemia. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1297-303.
59. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-7.
60. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, et al. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 103: 772-8.
61. Angiolillo DJ, Bernardo E, Zanon M, et al. Impact of insulin receptor substrate-1 genotypes on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 30-9.
62. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al., for the CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE- ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437-46.
63. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al., for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
64. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al., for the FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.
65. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, et al. Drug eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 2008; 118: 2277-85.
66. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-43.
67. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al., for the PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 3006-16.
68. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al., for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626-36.
69. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-87.
70. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
71. Lopes RD, Elliott LE, White HD. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2019-28.
72. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634-40.
73. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 522-34.
74. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433-41.
75. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1185-93.
76. Fosbol EL, Wang TY, Li S, et al. Safety and effectiveness of antithrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-ST elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2012; 163: 720-8.
77. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2060-6.
78. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis from randomized trials. *Circulation* 2012; 125: 2873-91.
79. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al., for the Task force on myocardial revascularization of the European Society of cardiology and the European Association for cardio-thoracic surgery. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-619.
80. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
81. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619-33.

82. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 255-63.
83. Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014; 108: 784-91.
84. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-62.
85. Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146-56.
86. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Eng J Med* 2010; 362: 1173-80.
87. Collard RM, Boter H, Scholvers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1487-92.
88. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1616-21.
89. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1668-76.
90. Singh M, Rihal Ch S, Lennon RJ. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 496-502.
91. Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, et al. Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention* 2014; 10: 609-19.
92. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 2397-404.
93. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al., for the TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in NSTEMI: insight from the TRILOGY ACS trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015, epub April 20; pii: 2048872615581502.
94. Moretti C, Quadri G, D'Ascenzo F, et al. The STORM (acute coronary Syndrome in paTients end Of life and Risk assesMent) study. *Emerg Med J* 2015, epub May 2; pii emermed-2014-204114. doi: 10.1136.
95. Christiansen EC, Wickstrom KK, Henry TD, et al. Comparison of functional recovery following percutaneous coronary intervention for STEMI in three age groups (<70, 70 to 79, and >80 Years). *Am J Cardiol* 2013; 112: 330-5.