

ACS Expert Connect

Scelta della DAPT nel paziente anziano con SCA: l'età fa la differenza?

PARTECIPANTI: Giuseppe Tarantini, Plinio Cirillo, Guido Parodi, Davide Capodanno, Gianpiero D'Amico, Alessandro Boccanelli, Marco Cattaneo, Leonardo Bolognese, Claudio Cavallini, Niccolò Marchionni, Stefano De Servi, Giuseppe Musumeci

Milano, 6 Giugno 2017



INDICE

a. Definizione dei pazienti anziani con SCA: epidemiologia e prognosi

b. DAPT nei pazienti anziani con SCA nel primo anno

c. Divario tra pratica clinica e linee guida

d. Driver per la scelta della DAPT nei pazienti anziani: età o fragilità?

e. DAPT nell'anziano: quale paziente e per quanto tempo (oltre i 12 mesi)?

a. Definizione dei pazienti anziani con SCA: epidemiologia e prognosi

Elementi chiave di discussione (1)

- Il *cut-off* ≥ 75 anni d'età, stabilito in letteratura per definire i pazienti anziani, è arbitrario e valido convenzionalmente solo per gli studi clinici.¹ Nella *real life*, a partire dall'età di 75 anni si verifica un cambiamento degli *outcome* del paziente e si osserva un aumento esponenziale del rischio, del numero di eventi e delle comorbidità.
- Per definire il paziente anziano, oltre all'età anagrafica, è opportuno considerare anche la *vascular age*, che rappresenta un elemento importante ma non è del tutto esaustiva². Infatti è necessario valutare anche la presenza di comorbidità, che spesso risulta associata a disabilità del paziente. In effetti, proprio la comorbidità e la disabilità costituiscono gli elementi distintivi che caratterizzano il paziente 'fragile' (**Figura 1**).

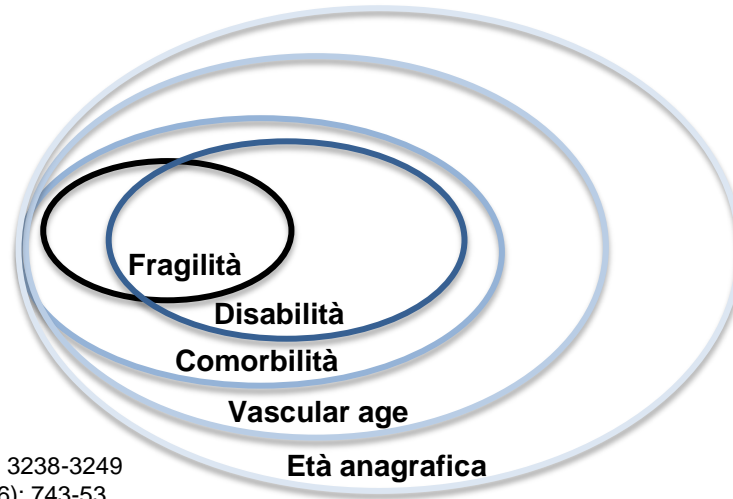


Figura 1. Caratterizzazione del paziente anziano attraverso la valutazione di età anagrafica, *vascular age*, comorbidità, disabilità e fragilità.

1. Andreotti F. Eur Heart J (2015) 36 (46): 3238-3249

2. D'Agostino RB. Circulation (2008) 117(6): 743-53

a. Definizione dei pazienti anziani con SCA: epidemiologia e prognosi

Elementi chiave di discussione (2)

- Nella valutazione del paziente, senza dubbio, la percezione del clinico è in grado di cogliere elementi che non possono essere valutati attraverso gli *score* di misurazione.
- Tuttavia, è opportuno considerare che gli *score* sono caratterizzati da una maggiore riproducibilità rispetto alla percezione del singolo, che risulta specifica ma al tempo stesso scarsamente sensibile e associata al rischio di 'falsi negativi'. Pertanto, l'impiego degli *score* è utile al fine di bilanciare sensibilità e specificità nel corso della valutazione del paziente.
- È noto che nel caso del paziente anziano, la percezione del rischio emorragico dopo SCA supera quella del rischio ischemico. Questo, in parte, è dovuto alla tendenza maggiore di eventi emorragici che si riscontra dopo i 75-80 anni¹.
- In realtà, considerato il *time course* del rischio emorragico e del rischio ischemico, la 'media ponderata' dei due rischi non è attendibile, in quanto entrambi costituiscono un 'bersaglio mobile'. Infatti è stato osservato che nei primi 2 anni da un evento, il rischio ischemico prevale su quello emorragico². Di conseguenza, in questa fase, l'indice terapeutico risulterà a favore del rischio ischemico a meno che non si verificino episodi di sanguinamento che richiedano l'interruzione della terapia antiplastrinica.
- I dati a disposizione hanno dimostrato che l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari dopo un evento ischemico supera gli eventi emorragici a breve termine (a 12 mesi), mentre a lungo termine, questa condizione risulta invertita in pazienti stabili².

1. Roe MT. Circulation (2013) 128(8):823-33

2. Tarantini G et al. G Ital Cardiol (2015) 16(10):525-32

a. Definizione dei pazienti anziani con SCA: epidemiologia e prognosi

Consenso

- L'età ≥ 75 è considerata un *cut-off* convenzionalmente accettato per la definizione del paziente anziano visto che, peraltro, i pazienti con età a partire da 75 anni risultano spesso caratterizzati da alterazioni multi-organo, frequenti comorbidità/cotrattamenti e ridotta aderenza alle prescrizioni.
- Per meglio caratterizzare il paziente anziano, oltre alla percezione del clinico, è necessario l'impiego di *score*.
- Nei pazienti anziani si riscontra un aumento del rischio di eventi ischemici ed emorragici, con un andamento variabile nel tempo e differente a seconda delle caratteristiche del paziente.

a. Definizione dei pazienti anziani con SCA: epidemiologia e prognosi

Necessità di maggiori evidenze

- Gli *score* disponibili risultano utili per intervenire su alcuni fattori modificabili relativi al rischio emorragico, ma non sono sufficienti. Infatti, sarebbe opportuno passare dall'impiego degli *score* a un *decision tool*, uno strumento decisionale, che consenta di indirizzare a uno specifico intervento ciascun sottogruppo di pazienti.
- Tra i pazienti anziani esistono delle sottopopolazioni target ma risultano difficili da individuare. Di conseguenza, sarebbe utile avere a disposizione ulteriori dati provenienti da specifici registri per poter procedere a un'identificazione rigorosa delle diverse sottopopolazioni.

b. DAPT nei pazienti anziani con SCA nel primo anno

Elementi chiave di discussione (1)

- Il *trial* CURE, nonostante i risultati consistenti ottenuti per i principali sottogruppi di pazienti esaminati nello studio, ha evidenziato la minore efficacia di clopidogrel nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con età superiore a 65 anni rispetto al placebo¹.
- In base agli esiti dello studio TRITON-TIMI 38, è stato riscontrato un trend di minore efficacia di prasugrel all'aumentare dell'età in riferimento all'endpoint primario, pur mantenendo un beneficio clinico netto di prasugrel rispetto a clopidogrel nei pazienti ≥ 75 anni. Secondo l'EMA, prasugrel non è raccomandato nei pazienti sopra i 75 anni ma, se ritenuto necessario il trattamento in questa sottopopolazione, bisogna somministrare la dose di 5 mg.
- Il trattamento con prasugrel alla dose di 5 mg tuttavia sembra non avere alcun impatto sugli eventi ischemici², mentre in caso di trattamento con la dose di 10 mg la riduzione degli eventi ischemici è risultata associata ad un aumento del rischio emorragico³.
- I risultati dello studio ANTARCTIC hanno dimostrato che una strategia terapeutica basata sulla valutazione della reattività piastrinica in pazienti con età ≥ 75 anni trattati con prasugrel 5 mg non modifica favorevolmente l'outcome in termini di eventi ischemici o emorragici.

1. Yusuf N Engl J Med (2001); 345:494-502

2. Roe M. Circulation (2013);128:823-833

3. Wiviott SD New Eng J Med (2007) 357:2001-2015

4. Cayla G. Lancet (2016); 388: 2015–22

b. DAPT nei pazienti anziani con SCA nel primo anno

Elementi chiave di discussione (2)

- In merito allo studio PLATO, è opportuno tener presente che il 15,5% dei pazienti arruolati era rappresentato da soggetti anziani caratterizzati da:
 - ✓ peso più basso
 - ✓ aumentata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e patologie renali
 - ✓ maggiore frequenza di pregressi eventi ischemici o patologie cardiovascolari
 - ✓ ridotto tasso di filtrazione glomerulare
 - ✓ prevalenza del sesso femminile¹.
- Ticagrelor ha dimostrato di essere più efficace rispetto a clopidogrel sia per l'*endpoint* composito di eventi a 12 mesi, sia per la mortalità da qualsiasi causa, considerando l'età come variabile continua o categorizzandola in classi di 5 anni¹.
- L'incremento del tasso di sanguinamenti maggiori è risultato simile indipendentemente dall'età dei pazienti¹.

b. DAPT nei pazienti anziani con SCA nel primo anno

Consenso

- Il trattamento con prasugrel alla dose di 5 mg, attualmente consigliato negli anziani, sembra non conferire rispetto a clopidogrel alcun vantaggio in termini di eventi ischemici.
- Ticagrelor ha dimostrato di essere più efficace di clopidogrel in tutte le classi di età in termini di endpoint composito a 12 mesi e morte da qualsiasi causa.
- La DAPT con prasugrel o ticagrelor comporta un simile aumento di sanguinamenti maggiori nei pazienti anziani come in quelli non anziani.
- Una strategia basata sul monitoraggio della funzionalità piastrinica negli anziani non è attualmente raccomandabile.

b. DAPT nei pazienti anziani con SCA nel primo anno

Necessità di maggiori evidenze

- Secondo alcuni dati, i pazienti caratterizzati da alto rischio ischemico sembrerebbero mostrare una minore riduzione del rischio ischemico relativo e non trarre il massimo beneficio dalla DAPT.
- È necessario stabilire se la minore riduzione del rischio ischemico relativo determinata dalla DAPT nell'anziano, riscontrata in particolare con prasugrel, sia legata agli eventi emorragici oppure a una ridotta risposta alla terapia o all'interruzione di altre terapie aggiuntive.
- Come è stato osservato per la trombolisi, la minore riduzione del rischio relativo nell'anziano è risultata associata a un beneficio assoluto maggiore (in riferimento al numero di vite salvate sopra i 75 anni).
- Sarebbe opportuno avere a disposizione ulteriori dati in merito all'impegno di una DAPT più aggressiva e poter più precisamente prevedere gli eventi emorragici nel singolo paziente.
- La monoterapia con ticagrelor è attualmente oggetto di studi clinici che non presentano criteri d'esclusione per età.

c. Divario tra pratica clinica e linee guida

Elementi chiave di discussione

- Le linee guida ESC per i pazienti con STEMI riportano che bisogna prestare molta attenzione al dosaggio dei farmaci antitrombotici in pazienti anziani o con insufficienza renale¹.
 - Lo studio GRACE del 2008, relativo al *management* ospedaliero dei pazienti ad alto rischio con SCA-NSTE ha evidenziato che i pazienti con età >80 anni sono sottoposti a meno coronarografie, PCI e CABG².
 - Lo studio EYESHOT di De Luca *et al.* del 2015 ha mostrato che l'età avanzata rappresenta il principale fattore predittivo della mancata prescrizione di prasugrel e ticagrelor al momento della dimissione del paziente³.
 - Secondo i dati riportati nello studio di Sherwood *et al.* ricevono meno prescrizioni di prasugrel i pazienti:
 - ✓ ad alto rischio emorragico e di mortalità
 - ✓ a basso rischio emorragico e ad alto rischio di mortalità.
- Pertanto, anche i pazienti a basso rischio emorragico che potrebbero trarre maggiore beneficio dalla terapia con prasugrel molto spesso non vengono sottoposti al trattamento⁴.
- I risultati degli studi TRILOGY e ANTARCTIC hanno evidenziato la non efficacia di prasugrel negli anziani alla dose raccomandata di 5 mg^{5,6}.

1. Steg PG, et al. Eur Heart J. (2012);33:2569-619;

2. Devlin G, et al. Eur Heart J. (2008);29:1275-82;

3. De Luca et al Eur Heart J Acute Cardiovasc Care (2015);4:441-52

4. Sherwood MW, et al. J Am Heart Assoc. (2014);3:e000849;

5. Roe MT et al. N Engl J Med (2012); 367:1297-1309;

6. Cayla G. et al. Lancet (2016); 388: 2015–22

c. Divario tra pratica clinica e linee guida

Consenso

- Nei pazienti anziani la probabilità di ricevere terapie *evidence-based* e di essere sottoposti a una strategia invasiva è inferiore rispetto ai pazienti giovani.
- Nonostante il minor tasso di rivascolarizzazione negli anziani, il beneficio associato a questa tipologia d'intervento sembra persistere anche in età più avanzata.
- Le decisioni sulla modalità di gestione del singolo paziente anziano dovrebbero basarsi sulla valutazione del rischio ischemico ed emorragico, sulla stima dell'aspettativa di vita, sulle comorbidità, sulla qualità di vita, sui valori e sulle preferenze del paziente nonché sui rischi e i benefici stimati della rivascolarizzazione.
- Particolare attenzione deve essere posta nell'appropriata somministrazione di farmaci antitrombotici nei pazienti anziani e con insufficienza renale.
- L'età ≥ 75 anni è fortemente associata alla mancata prescrizione dei nuovi inibitori del recettore P2Y12 alla dimissione.
- Data la mancanza di dati di efficacia della dose raccomandata di 5 mg^{1,2}, prasugrel ha un limitato spazio d'impiego nei pazienti anziani.
- I pazienti anziani che presentano i criteri di inclusione dello studio PLATO potrebbero essere trattati con ticagrelor.

1. Roe MT et al. N Engl J Med (2012); 367:1297-1309

2. Cayla G. et al. Lancet (2016); 388: 2015–22

c. Divario tra pratica clinica e linee guida

Necessità di maggiori evidenze

È necessario chiarire le modalità per una corretta valutazione dell'appropriatezza terapeutica nel paziente anziano. Lo studio ELDERLY ACS 2 definirà il ruolo della bassa dose di prasugrel in questi pazienti.

d. Driver per la scelta della DAPT nei pazienti anziani: età o fragilità?

Elementi chiave di discussione

- Il termine 'fragilità' è utilizzato spesso impropriamente per indicare pazienti con comorbidità. In realtà, nella caratterizzazione dello stato di salute complessivo di un anziano, comorbidità e fragilità non sono sinonimi ma elementi distinti. Infatti, il paziente affetto da più patologie non necessariamente è fragile.
- La comorbidità – ma anche la fragilità – può determinare comparsa di disabilità. Fragilità, comorbidità e disabilità sono elementi dinamici.
- La fragilità è una sindrome multifattoriale che limita la capacità omeostatica necessaria per resistere a elementi stressanti, quali una patologia acuta eventualmente sovrapposta a malattie croniche preesistenti. Esistono diversi modelli e strumenti per l'individuazione della fragilità, tra cui:
 - ✓ il modello di Rockwood K. *et al*, basato sulla presenza di comorbidità e disabilità¹
 - ✓ il modello di Fried L *et al*, secondo il quale è fragile un paziente con ridotta forza di *handgrip*, velocità del cammino e attività fisica; perdita di peso involontaria >4,5 Kg negli ultimi 12 mesi (possibile sarcopenia); facile esauribilità. Questo modello è in accordo con l'ipotesi fisiopatologica della fragilità risultato di infiammazione cronica, aumento delle citochine e malnutrizione e conseguente perdita di massa e forza muscolare²
 - ✓ Lo strumento *Short Physical Performance Battery* (SPPB) che – in accordo con il modello fisiopatologico cui fa riferimento Fried L – consta nell'esecuzione di test dell'equilibrio, della marcia e della sedia, con score massimo 12 (migliore performance o 'robustezza'; sono da considerare fragili i soggetti con score<9)³.
- La prevalenza stimata di fragilità nella popolazione anziana varia tra il 13% e il 20%, in base ai differenti strumenti utilizzati per la sua definizione⁴

1. Rockwood K et al. CMAJ (2005) 30;173(5):489-95

2. Fried L, et al. J Gerontol (2001) 56(3):M146-56

3. Guralnik et al. J Gerontol (1994); 49(2):M85-94

4. Romero-Ortuno R et al. BMC Geriatrics (2010) 10: 57-69

d. Driver per la scelta della DAPT nei pazienti anziani: età o fragilità?

Consenso

- Angina, dolore toracico, senso di oppressione toracica, infarto miocardico, diabete, ipertensione e *stroke* sono tra i fattori generali che definiscono la comorbidità e la complessità di un paziente anziano ma, come già detto, non necessariamente la sua fragilità.
- L'età cronologica ha di per sé peso limitato tra i fattori che permettono di identificare la fragilità, sia in termini di definizione, sia in riferimento agli strumenti di *screening*¹.
- Studi di popolazione '*real world*' suggeriscono che, pur aggiustando per indici di complessità clinica e comorbidità, quanto maggiore è l'aderenza prescrittiva alle linee guida, tanto migliori sono gli *outcome* di mortalità, anche in popolazione anziana e molto anziana (al di sopra degli 85 anni)².
- Gli *score* derivanti da strumenti standardizzati e validati potrebbero rappresentare un utile strumento per effettuare una valutazione clinica appropriata delle condizioni funzionali globali e della fragilità dei pazienti.

1. Sternberg SA et al. J Am Ger Soc (2011); 59: 2129–38

2. Di Bari M. et al. Intern Emerg Med. (2016);11:677-85

d. Driver per la scelta della DAPT nei pazienti anziani: età o fragilità?

Necessità di maggiori evidenze

- Sarebbe opportuno avere ulteriori dati in merito all'andamento del rischio ischemico ed emorragico in funzione degli *score* di fragilità.
- A tale proposito, sarebbe di estremo interesse effettuare studi prospettici sulla DAPT in pazienti fragili, per definire in che misura la fragilità - *on top* delle altre variabili – influenzi i benefici (in termini di RRR) o i rischi (es.: di sanguinamento) della DAPT.
- La '*survival with benefit*' potrebbe rappresentare il miglior fattore predittivo nella scelta di intraprendere la DAPT.

e. DAPT nell'anziano: quale paziente e per quanto tempo (oltre i 12 mesi)?

Elementi chiave di discussione

- I risultati dello studio DAPT sul prasugrel hanno evidenziato un aumento degli eventi emorragici dopo i 12 mesi; in particolare nei pazienti di età >75 anni è stata riscontrata una condizione di neutralità in riferimento alla trombosi dello *stent*, ai MACE e al sanguinamento moderato e severo¹.
- Nello studio TRILOGY-ACS, il trattamento con prasugrel 5 mg ha ridotto il rischio di sanguinamento, ma non è stato efficace rispetto a clopidogrel per quanto riguarda gli *outcome* ischemici².
- I risultati degli studi su ticagrelor hanno evidenziato che la dose di 60 mg ha avuto un effetto più vantaggioso in termini di efficacia nei pazienti di età >75 anni, senza un aumento del rischio di sanguinamento³.
- Nel DAPT *score* l'età ≥75 anni è associata ad un valore di -2, e uno score complessivo <2 si associa a un minor beneficio della DAPT a lungo termine. Tuttavia, è opinione del board che non sia la sola età del paziente a determinare un rischio emorragico elevato. Di contro, la storia di un pregresso sanguinamento rappresenta un *warning* per la DAPT a lungo termine¹.
- Il paziente anziano è un paziente dinamico, la cui storia emorragica può variare nel corso del tempo. Pertanto, è importante categorizzare i pazienti in base al rischio di sanguinamento. Nello studio PRECISE-DAPT è riportato che esistono una serie di componenti valutabili che permettono di stabilire il *cut-off* del paziente⁴. Inoltre, nel corso del trattamento a lungo termine, è importante seguire il paziente molto attentamente attraverso un *follow-up* stringente.

1. Mauri L et al. N Engl J Med. (2014);371(23):2155-66

2. Roe MT et al. Circulation (2013);128(8):823-33

3. Bonaca MP et al. N Engl J Med. (2015);372(19):1791-800

4. Costa F. et al. Lancet (2017);389:1025-1034

e. DAPT nell'anziano: quale paziente e per quanto tempo (oltre i 12 mesi)?

Consenso

- Nello studio PRECISE-DAPT l'età rappresenta una delle variabili associate in maniera indipendente al rischio emorragico, pertanto, a parità delle altre variabili incluse nel modello, la DAPT prolungata sembra fornire un beneficio clinico netto inferiore nei pazienti anziani rispetto a quelli giovani¹ – infatti nei pazienti con età >81 anni *il precise dapt score* è >25 (alto rischio emorragico) indipendentemente dalle altre variabili.
- Il PRECISE-DAPT *score* si applica al momento della PCI come predittore di eventi emorragici in pazienti candidati alla DAPT, tuttavia non è stato valutato come strumento decisionale applicabile in tempi successivi (es. 12 mesi)¹.
- Nella popolazione anziana dello studio PEGASUS, il beneficio per l'*endpoint* primario ottenuto con ticagrelor è stato coerente con i risultati complessivi dello studio. In particolare, è stato osservato un *trend* favorevole con il dosaggio di 60 mg².
- Nella popolazione anziana dello studio PEGASUS, le emorragie sono risultate consistenti rispetto a quelle osservate nella popolazione generale, evidenziando un impatto sul TIMI *Major Bleeding*, ma nessun impatto sul *fatal bleeding* e sull'emorragia intracranica².
- Ticagrelor 60 mg a 3 anni ha indotto una maggiore riduzione del rischio assoluto nei pazienti anziani rispetto ai pazienti giovani, con un NNT maggiormente ridotto².
- L'opportunità di continuare “*long-term*”, oltre i 12 mesi, la DAPT nel paziente anziano, deve essere scrupolosamente valutata tenendo conto delle caratteristiche cliniche e biologiche del singolo paziente già durante i primi 12 mesi di trattamento (emocromo/sanguinamenti GI, neoplasie, funzione renale ed epatica). Dopo i 12 mesi è necessario continuare a valutare con attento follow-up il paziente, per ottenere il massimo beneficio dal proseguimento della DAPT.

1. Costa F. et al. Lancet (2017);389:1025-1034

2. Bonaca MP et al. N Engl J Med. (2015);372(19):1791-800

e. DAPT nell'anziano: quale paziente e per quanto tempo (oltre i 12 mesi)?

Necessità di maggiori evidenze

- Sarebbe utile avere a disposizione dati provenienti da registri in *real life*.