

Documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE): terapia antitrombotica nel paziente anziano con sindrome coronarica acuta

Giuseppe Tarantini¹, Sergio Berti², Leonardo De Luca³, Stefano De Servi⁴, Luca Favero⁵, Marco Ferlini⁴, Alessio La Manna⁶, Alfredo Marchese⁷, Ciro Mauro⁸, Alberto Menozzi⁹, Marco Mojoli¹, Valeria Paradies⁷, Ferdinando Varbella¹⁰, Giuseppe Musumeci¹¹

¹Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Padova

²U.O. Cardiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione Toscana "G. Monasterio", Ospedale del Cuore, Massa

³Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma

⁴S.C. Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

⁵Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

⁶Dipartimento Cardiovascolare, Università degli Studi, Catania

⁷U.O.C. Cardiologia Interventistica, Anthea Hospital, GVM Care & Research, Bari

⁸Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Cardarelli, Napoli

⁹U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

¹⁰Divisione di Cardiologia, Ospedali degli Infermi, Rivoli (TO)

¹¹Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

With the ageing of the population in the Western world, an increasing proportion of patients seen in cardiology practice is represented by the elderly. Although approximately one third of patients admitted with acute coronary syndrome (ACS) are >75 years old and the mortality rate in this age group is doubled compared with younger patients, this population is underrepresented in randomized controlled trials and, consequently, clinical guidelines do not always provide clear indications for the management of elderly patients. Therefore, there is an unmet need for clinical guidance regarding this rapidly growing subset of ACS patients, also considering that decisions about optimal antithrombotic treatment strategies in the elderly are often challenging, mostly due to age-related organ dysfunction, the frequency of comorbidities and concomitant medications and an increased risk of both ischemic and bleeding events.

A panel of Italian cardiology experts assembled under the auspices of the Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE) for comprehensive discussion and consensus development, with the aim to provide practical recommendations, for both clinical and interventional cardiologists, regarding optimal management of antithrombotic therapy in patients with ACS aged ≥ 75 years. In this position paper, various clinical scenarios in patients with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina are presented and discussed, including special subsets (e.g., patients aged ≥ 85 years, patients with chronic renal disease or previous cerebrovascular events, patients requiring triple therapy or long-term antithrombotic therapy), with the panel's recommendations being provided for each scenario.

Key words. Acute coronary syndrome; Antithrombotic therapy; Elderly; Octogenarians.

G Ital Cardiol 2016;17(1):64-79

INTRODUZIONE

L'aumento dell'aspettativa di vita sta portando ad un progressivo invecchiamento della popolazione nei paesi occi-

dentali. Se nel 2008, a livello mondiale, le persone di età ≥ 65 anni rappresentavano circa il 7% del totale, entro il 2040 tale fascia di età aumenterà di oltre il 150%¹. Circa un terzo dei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA) ha più di 75 anni e presenta una mortalità doppia rispetto alla popolazione più giovane^{2,3}. La quota di pazienti anziani arruolata nei trial clinici non supera invece il 10-20%^{4,5}. In particolare, negli studi TRITON-TIMI 38 e PLATO, la percentuale di pazienti con età >75 anni è stata del 13% e 15%, rispettivamente^{6,7}.

L'avanzare dell'età si associa a un progressivo incremento del rischio di eventi trombotici ed emorragici. Le alterazioni del-

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 16.11.2015; nuova stesura 08.01.2016; accettato 08.01.2016.

Le riunioni che hanno portato alla stesura e all'approvazione del documento sono state possibili grazie ad un grant non condizionato di Astra Zeneca.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Tarantini Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Via Giustiniani 2, 35128 Padova

e-mail: giuseppe.tarantini.1@unipd.it

TERAPIA ANTITROMBOTICA DEL PAZIENTE ANZIANO CON SCA

Abbreviazioni e acronimi

ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
aPTT	tempo di tromboplastina parziale attivato
AVK	antagonisti della vitamina K
CABG	bypass aortocoronarico
CrCl	clearance della creatinina
DAPT	duplice terapia antiaggregante
EMA	European Medicines Agency
ENF	eparina non frazionata
ESC	Società Europea di Cardiologia
FA	fibrillazione atriale
FDA	Food and Drug Administration
GPIIb/IIIa	glicoproteina IIb/IIIa
HR	hazard ratio
IC	intervallo di confidenza
INR	international normalized ratio
IRC	insufficienza renale cronica
NAO	anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K
NNT	number needed to treat
NSTEMI	infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST
PCI	procedura coronarica percutanea
RCT	studio clinico controllato randomizzato
SCA	sindrome coronarica acuta
SCA-NSTE	sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST
SICI-GISE	Società Italiana di Cardiologia Interventistica
STEMI	infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST
TIA	attacco ischemico transitorio
UA	angina instabile

la funzionalità epatica e renale, caratteristiche dell'anziano, possono influenzare la farmacocinetica e farmacodinamica degli agenti antitrombotici esponendo il paziente anziano ad un rischio di sotto- o sovradosaggio con conseguente aumentato rischio sia di trombosi che di sanguinamento iatrogeno^{8,9}.

Una strategia invasiva precoce con rivascularizzazione miocardica associata ad una terapia antitrombotica aggressiva si è dimostrata superiore ad una conservativa nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) a rischio medio-elevato, in particolare in quelli con aumento della troponina¹⁰⁻¹².

Nell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI), la procedura coronarica percutanea (PCI) primaria si è dimostrata, qualora eseguita da un team di operatori esperti e nei tempi raccomandati, superiore in termini di efficacia e più sicura in termini di emorragie rispetto alla terapia fibrinolitica, anche in questo caso con un beneficio più evidente nei pazienti a maggior rischio¹³. Tuttavia il paziente ultraottantenne, anche se trattato con PCI primaria, presenta una mortalità a 1 anno particolarmente elevata e significativamente più alta rispetto ai soggetti più giovani (22.3 vs 6.5%)¹⁴. L'applicazione delle linee guida ha portato a un progressivo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con SCA, tuttavia proprio gli anziani spesso non ricevono le terapie farmacologiche raccomandate sulla base dell'evidenza scientifica e hanno meno probabilità di essere trattati con una strategia invasiva rispetto ai pazienti più giovani.

I dati sulla realtà italiana possono essere letti in cinque registri condotti dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) nel decennio 2001-2010¹⁵⁻¹⁹, che hanno incluso pazienti con SCA ricoverati nelle Unità Coronariche, e indicano che circa il 40% dei pazienti con SCA-NSTE aveva un'età >75 anni. Nella popolazione anziana si è assistito, nel decennio analizzato, a un significativo aumento dei pazienti

con diabete mellito, insufficienza renale e con pregressa PCI; inoltre, un numero di pazienti significativamente maggiore è stato sottoposto a coronarografia (raggiungendo il 70% dei casi nel 2009-2010) e a rivascularizzazione miocardica sia percutanea che chirurgica. Nonostante i miglioramenti però, la presenza del laboratorio di Emodinamica nell'ospedale di ricovero è risultata il principale fattore a determinare l'esecuzione dello studio angiografico (indipendentemente dall'età), mentre i fattori clinici di rischio particolarmente elevato come l'avanzare dell'età, i segni di insufficienza ventricolare sinistra, la funzione renale compromessa e il sesso femminile sono risultati i più forti predittori di mancata esecuzione della coronarografia. Per quanto riguarda la terapia antitrombotica negli ultrasettantacinquenni, si è assistito a un significativo aumento della somministrazione della duplice terapia antiaggregante (DAPT) sia nella fase intraospedaliera che alla dimissione, in quest'ultimo caso prescritta nel 75% dei casi²⁰. Anche se nessuno dei singoli registri di per sé aveva la potenza statistica per indagare l'outcome clinico (in particolare in una sottopopolazione), dopo un aggiustamento per le caratteristiche basali, il rischio di mortalità a breve termine negli anziani, rispetto al 2001, si è significativamente ridotto negli anni successivi²⁰. I più recenti dati del Registro ANMCO EYESHOT hanno tuttavia evidenziato come l'età >75 anni fosse un predittore di mancato utilizzo di antiaggreganti di nuova generazione (ticagrelor e prasugrel)²¹.

LE RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA

Le recentissime linee guida per il trattamento delle SCA-NSTE della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2015²² riportano specifiche indicazioni per il paziente anziano²³, per il quale viene raccomandata un'attenta valutazione delle comorbidità, dell'aspettativa e della qualità della vita prima di prendere qualsiasi decisione terapeutica sia farmacologica che interventistica. Inoltre viene riportato l'elevato potenziale rischio emorragico connesso alla terapia antitrombotica e ai suoi dosaggi, con la necessità di personalizzarla per limitare gli effetti collaterali. Tutte le precedenti raccomandazioni presentano una classe di raccomandazione I, con livello di evidenza C.

Viene ribadito il potenziale beneficio della strategia invasiva nell'anziano pur a spese di un maggior rischio di complicanze emorragiche, che viene pertanto raccomandata dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B). È da segnalare, tra le strategie per la prevenzione degli eventi emorragici, la forte raccomandazione delle linee guida per l'utilizzo preferenziale dell'accesso radiale rispetto a quello femorale (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A). Nelle nuove linee guida europee viene introdotto il concetto fondamentale di "fragilità" del paziente come parametro essenziale nel guidare il ricorso ad una strategia invasiva, così come viene fatto per il trattamento transcateretere della valvulopatia aortica^{22,23}.

Poca attenzione è stata dedicata invece al paziente anziano nelle linee guida europee per il trattamento dello STEMI del 2012²⁴: è sottolineata la frequente presentazione atipica che può portare a mancate diagnosi e a ritardi di trattamento, e viene poi riportata la necessità di porre particolare attenzione al dosaggio dei farmaci antitrombotici in relazione alla funzione renale.

METODI E SCOPO DEL PROGETTO

Il presente documento di posizione è stato redatto per guidare il clinico nella gestione ottimale della terapia antitrombotica nel paziente anziano (inteso come di età ≥ 75 anni) con SCA in fase intraospedaliera e alla dimissione.

La volontà del Panel è di dare al cardiologo clinico ed interventista indicazioni pratiche sulla gestione del paziente anziano, integrando le evidenze disponibili e affrontando le problematiche legate alla complessità clinica che spesso non sono state affrontate dagli studi randomizzati. Non trattandosi di una linea guida non saranno espresse classi di raccomandazioni o livelli di evidenza. Per la stesura del documento i membri del Panel si sono basati comunque su una revisione della letteratura disponibile sull'argomento, cercando di motivare il razionale che ha portato ad indicare una determinata scelta terapeutica. Ogni raccomandazione finale ha raggiunto il consenso di almeno l'80% dei membri del Panel.

È stato deciso di trattare separatamente gli scenari clinici relativi a STEMI e angina instabile/infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI). Per il primo gruppo sono stati analizzati i soggetti che vanno incontro a PCI primaria, quelli che vengono trattati con fibrinolisi e quelli a presentazione tardiva; per l'UA/NSTEMI si è scelto di valutare separatamente i soggetti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica da quelli trattati con la sola terapia medica. Si è inoltre ritenuto di trattare specificatamente alcune situazioni peculiari: il "grande anziano" (inteso come di età ≥ 85 anni), il paziente nefropatico, il paziente con pregressi eventi cerebrovascolari, il paziente con necessità di anticoagulante orale e la durata a lungo termine della DAPT.

APPROCCIO METODOLOGICO AL PAZIENTE ANZIANO

Nell'affrontare la gestione della terapia antitrombotica del paziente anziano con SCA, il Panel ritiene utile specificare alcuni punti metodologici generali che vengono suggeriti come presupposti di un corretto approccio clinico:

- L'età anagrafica di per sé non costituisce e non deve costituire un motivo sufficiente per condizionare una qualsivoglia scelta clinica; al contrario è necessario valutare l'età biologica e anche le condizioni generali del paziente sulla base delle comorbidità, dello stato cognitivo e funzionale, e della fragilità del paziente.
- Dato che i pazienti anziani sono scarsamente rappresentati negli studi clinici controllati randomizzati (RCT) e quelli molto anziani praticamente assenti, l'estensione delle conclusioni degli RCT alla popolazione anziana deve essere fatta con prudenza e comunque dopo un'accurata valutazione globale del singolo paziente che tenga conto di più elementi quali: bilancio tra rischio ischemico ed emorragico, aspettativa di vita, comorbidità, qualità di vita, stima del rischio/beneficio della strategia invasiva e, infine, preferenza del paziente.
- Per un corretto inquadramento clinico e delle condizioni psico-funzionali e della fragilità è utile avvalersi di specifiche valutazioni a punteggio per evitare per quanto possibile una valutazione soggettiva e arbitraria, e al fine di categorizzare correttamente il rischio del paziente (Tabella 1)²⁵. Pragmaticamente, il paziente può essere definito fragile in presenza di ≥ 3 dei seguenti 5 criteri: perdita di peso non intenzionale, esaurimento fisico auto-riferito (exhaustion), ri-

dotta forza fisica (valutata mediante test di handgrip), camminata lenta/andatura aprassica, scarsa attività fisica²⁶.

SCENARI CLINICI STEMI

A) STEMI sottoposto a riperfusione con angioplastica primaria

Scenario clinico #1. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni con STEMI, candidato a terapia riperfusiva con angioplastica primaria in assenza di alcuna delle seguenti caratteristiche: terapia anti-coagulante orale in atto o indicazione alla terapia anticoagulante orale, o pregresso ictus sia ischemico che emorragico, insufficienza renale cronica (IRC) in terapia dialitica, epatopatia moderato-severa (Child B e C), elevato rischio emorragico definito dalla presenza di ≥ 2 caratteristiche riportate nella Tabella 2²⁷⁻³⁰.

Raccomandazione

- Aspirina 150-300 mg *per os* o 80-150 mg e.v. (dose di carico) seguita da 75-100 mg/die (dose di mantenimento), associata a ticagrelor 180 mg *per os* (dose di carico) seguito da 90 mg bid (dose di mantenimento).
- Eparina con dosaggio aggiustato in base al peso corporeo e all'eventuale utilizzo di inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa: 70-100 UI/kg in bolo e.v. se non associato a inibitori GPIIb/IIIa, oppure 50-60 UI/kg in bolo e.v. se associato a inibitori GPIIb/IIIa; in alternativa, bivalirudina 0.75 mg/kg in bolo seguito da infusione intraprocedurale a 1.75 mg/kg/h, eventualmente prolungando l'infusione fino a 4h dal termine della procedura.

N.B. Dopo la fase riperfusiva, non è indicato il mantenimento della terapia anticoagulante salvo in caso di specifica indicazione clinica (aneurisma/trombo ventricolare sinistro, fibrillazione atriale [FA], riposo a letto prolungato, rimozione differita dell'introduttore femorale, contropulsazione aortica).

- Inibitori GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban o eptifibatide) bolo ed infusione downstream dopo valutazione dell'albero coronarico e del rischio ischemico ed emorragico del paziente (uso provisional) (es. in caso di trombosi coronarica ad alto rischio di embolizzazione massiva con thrombus grade >2 dopo passaggio della guida), oppure in caso di complicanze intraprocedurali (uso in bailout) (trombosi acuta, no-reflow).

N.B. Considerare l'impiego di inibitori ad azione reversibile (tirofiban ed eptifibatide) e l'impiego del solo bolo o di una infusione di durata ridotta (anche solo intraprocedurale), in un'ottica di riduzione del rischio di complicanze emorragiche.

Terapia in fase post-acuta

- La durata raccomandata della DAPT è di almeno 12 mesi.
- Prosecuzione di aspirina 100 mg/die *sine die*, salvo controindicazioni.

Discussione

Nel paziente anziano con STEMI è indicata la somministrazione di aspirina al primo contatto medico agli stessi dosaggi raccomandati per i pazienti giovani. Tuttavia, poiché è stato dimostrato che il rischio di sanguinamento gastroenterico con aspirina anche a basso dosaggio aumenta con l'età, è fortemente raccomandata in associazione la somministrazione di un

TERAPIA ANTITROMBOTICA DEL PAZIENTE ANZIANO CON SCA

Tabella 1. Comuni metodi di valutazione della fragilità nel paziente anziano. La valutazione globale della fragilità si basa generalmente sulla valutazione integrata di singoli aspetti funzionali (domini funzionali) (A) e/o sull'utilizzo di classi funzionali (B).

A			
Dominio	Strumento(i)	Definizione operativa	Comuni cut-off per fragilità
Lentezza	Test di velocità del passo dei 5 m	Il paziente è posizionato dietro la linea di partenza e gli viene richiesto di camminare a un ritmo confortevole fino a un traguardo a 5 m	Lento: <0.83 m/s (>6 s) Molto lento: <0.65 m/s (>7.7 s) Estremamente lento: <0.50 m/s (>10 s)
Debolezza	Prova di forza con handgrip	Al paziente viene chiesto di stringere un dinamometro il più forte possibile	Uomini: <30 kg Donne: <20 kg
	Prova di forza con estensione del ginocchio	Il paziente è seduto sulla macchina del dinamometro e gli viene chiesto di estendere il ginocchio contro la resistenza	Cut-off per fragilità non ancora stabiliti
Ridotta attività fisica	Questionario sull'attività fisica	Molti questionari sono stati convalidati; sono raccomandati quelli che forniscono una misura di attività in kcal/settimana (es. Minnesota Leisure Time Activity, PASE, Paffenbarger Physical Activity Questionnaire)	Uomini: <383 kcal/settimana Donne: <270 kcal/settimana
	Accelerometro portatile	Al paziente è chiesto di indossare un accelerometro portatile per un periodo da 1 a 7 giorni (misurazione in kcal)	Cut-off per fragilità non ancora stabiliti
Esaurimento fisico	Questionario CES-D	Al paziente viene chiesto: quante volte nella scorsa settimana ti sei sentito come se ogni cosa fosse faticosa? (opzioni: spesso, non spesso)	Positivo se la risposta è spesso
Shrinking	Perdita di peso	Cambiamento di peso non intenzionale auto-riferito o misurato, non a causa di dieta o esercizio	≥10 libbre nell'anno passato
	Massa muscolare appendicolare	Massa muscolare misurata in braccia e gambe con assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA)	Cut-off per fragilità non ancora stabiliti; cut-off generali >2 DS dai controlli Uomini: ≤7.23 kg/altezza in m ² Donne: ≤5.67 kg/altezza in m ²
	Albuminemia sierica	Albuminemia sierica	≤3.3 g/dl
B			
Scala	Componenti	Definizione operativa	Sistema di punteggio
Short Physical Performance Battery	Balance test	Al paziente viene chiesto di stare in posizione semitandem per 10 s; se il paziente è in grado, gli viene chiesto di stare in posizione tandem pieno per 10 s; se il paziente non è in grado, gli viene chiesto di stare in posizione fianco-a-fianco per 10 s	0 = fianco-a-fianco 0-9 s o incapace 1 = fianco-a-fianco 10 s 2 = tandem pieno 0-2 s 3 = tandem pieno 3-9 s 4 = tandem completo 10 s
	Test di sollevamento dalla sedia	Il paziente è seduto su una sedia con schienale dritto e gli viene chiesto di alzarsi 5 volte più velocemente possibile con le braccia incrociate sul petto; viene registrato il tempo per completare 5 cicli	0 = incapace 1 = ≥16.7 s 2 = 13.7-16.6 s 3 = 11.2-13.6 s 4 = ≤11.1 s
	Test di velocità del passo dei 5 m	Vedi sopra	0 = grado di camminare 5 m 1 = ≥11.6 s (≤0.43 m/s) 2 = 8.3-11.5 s (0.44-0.60 m/s) 3 = 6.5-8.2 s (0.61-0.77 m/s) 4 = ≤6.4 s (≥0.78 m/s) Ogni elemento è stato segnato 0-4 Fragile se il punteggio composito ≤5/12
Fried Scale	Test di velocità del passo dei 5 m Prova di forza con handgrip Questionario sull'attività fisica Questionario CES-D Perdita di peso	Vedi sopra	Ogni elemento è stato segnato 0-1 Fragile se il punteggio composito ≥3/5

Adattata da Afilalo et al.²⁵.

inibitore della pompa protonica³¹. Inoltre è ragionevole un dosaggio di mantenimento di aspirina non superiore a 100 mg, particolarmente nel caso si utilizzi un inibitore del recettore P2Y₁₂ più potente (ticagrelor o prasugrel). Un'analisi *post-hoc* dello studio TRITON-TIMI 38 sui pazienti anziani ha evidenziato che prasugrel non produce un beneficio clinico netto rispetto a clopidogrel, poiché la riduzione degli eventi ischemici è controbilanciata da un aumento degli eventi emorragici. Per ta-

le ragioni, in questi pazienti prasugrel non è raccomandato²⁴. Qualora per ragioni cliniche specifiche si decida di utilizzarlo, il dosaggio di carico resta invariato ma il dosaggio di mantenimento deve essere ridotto a 5 mg³². Un'analisi prespecificata dello studio PLATO ha evidenziato che il beneficio clinico significativo e la sicurezza complessiva di ticagrelor rispetto a clopidogrel nei pazienti anziani con SCA non sono dipendenti dall'età. Il beneficio clinico in termini di riduzione degli endpoint

Tabella 2. Checklist per elevato rischio emorragico (presenza di ≥ 2 delle caratteristiche elencate).

Sesso femminile (oppure peso corporeo <60 kg)
Insufficienza renale cronica (senza necessità di terapia dialitica)
Anemia
Storia di sanguinamento maggiore
Recente trauma maggiore/intervento chirurgico maggiore

Adattata da Moscucci et al.²⁷, Spencer et al.²⁸, Subherwal et al.²⁹ e Mehran et al.³⁰.

ischemici, come pure l'incidenza di effetti avversi, non sono risultati significativamente differenti tra i pazienti di età ≥ 75 anni (n=2878) e quelli di età <75 anni (n=15 744)³³. Per queste ragioni, nella tipologia di pazienti #1 ticagrelor sembra il farmaco di prima scelta.

Negli anziani sottoposti ad angioplastica primaria l'eparina non frazionata (ENF) rimane l'anticoagulante di prima scelta. Bivalirudina ha dimostrato in un RCT un beneficio forte rispetto a ENF e un inibitore GPIIb/IIIa³⁴. Tuttavia, lo stesso beneficio non è stato dimostrato quando bivalirudina è stata confrontata con la sola eparina³⁵. Inoltre, nella fase periprocedurale e immediatamente postprocedurale della PCI primaria, l'utilizzo di bivalirudina si associa ad un'incidenza di trombosi dello stent significativamente maggiore rispetto ad eparina con o senza inibitori GPIIb/IIIa in tutti gli studi.

I controversi dati della letteratura e l'esito negativo del solo studio clinico randomizzato disponibile non supportano l'utilizzo in upstream di inibitori GPIIb/IIIa. Il loro utilizzo nel paziente anziano, sempre in downstream, va strettamente limitato ai pazienti non ad alto rischio emorragico e con presentazione precoce dall'inizio dei sintomi in caso di elevato rischio trombotico (uso provisional) o di complicanze periprocedurali (uso in bailout)³⁶.

Scenario clinico #2. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni con STEMI, candidato a terapia ripercussiva con angioplastica primaria, con almeno una delle seguenti caratteristiche: terapia anticoagulante orale in atto o indicazione alla terapia anticoagulante orale, o pregresso ictus sia ischemico che emorragico, IRC in terapia dialitica, epatopatia moderato-severa (Child B e C), elevato rischio emorragico definito dalla presenza di ≥ 2 caratteristiche riportate nella Tabella 2.

Raccomandazione

- Aspirina 150-300 mg *per os* o 80-150 mg e.v. (dose di carico) seguita da 75-100 mg/die (dose di mantenimento), associata a clopidogrel 600 mg *per os* (dose di carico) seguito da 75 mg/die (dose di mantenimento).
- Bivalirudina 0.75 mg/kg in bolo seguito da 1.75 mg/kg/h durante la procedura; in alternativa ENF 70 UI/kg in bolo e.v. Dopo la fase ripercussiva, non è indicato il mantenimento della terapia anticoagulante salvo in caso di specifica indicazione clinica (aneurisma/trombo ventricolare sinistro, FA, riposo a letto prolungato, rimozione differita dell'introduttore femorale, contropulsazione aortica).
- Evitare inibitori GPIIb/IIIa (considerarli solo in bailout in caso di complicanze trombotiche periprocedurali potenzialmente fatali).

Terapia in fase post-acuta

- La durata raccomandata della DAPT è preferibilmente di 6-12 mesi, ma da valutare sulla base del rischio emorragico e delle eventuali terapie concomitanti.
- Prosecuzione di aspirina 100 mg/die *sine die*, salvo controindicazioni.

Discussione

In questi pazienti sembra prudente non utilizzare al momento attuale prasugrel e ticagrelor, per la maggiore potenza antiaggregante rispetto a clopidogrel e per la mancanza di evidenze riferibili a questo scenario. Per quanto non esistano ampi studi sull'argomento, clopidogrel sembra la scelta più razionale, suffragata peraltro da anni di esperienza clinica favorevole.

In questi pazienti particolarmente fragili e ad aumentato rischio emorragico, bivalirudina sembra costituire una valida opzione come anticoagulante periprocedurale. Infatti, il "number needed to treat" (NNT) di bivalirudina rispetto ad eparina è inferiore (e per converso il beneficio netto è maggiore) nei pazienti che hanno un rischio basale di sanguinamento maggiore, come sono spesso i pazienti anziani³⁷. La riduzione del rischio di sanguinamento apportata da bivalirudina è indipendente dal tipo di accesso arterioso utilizzato per l'esecuzione della PCI primaria²⁴. Il suo utilizzo, stante la breve emivita e il basso rischio di sanguinamento, trova un forte razionale nei pazienti in terapia anticoagulante orale candidati a PCI primaria³⁶. Per tutte queste limitazioni, è opinione del Panel che nel paziente anziano sottoposto a PCI primaria per STEMI, particolarmente in quello ad alto rischio emorragico, in terapia anticoagulante orale o con storia di trombocitopenia da eparina, bivalirudina costituisca una valida opzione come farmaco anticoagulante periprocedurale. Fa eccezione il caso dei pazienti con grave compromissione della funzione renale o in dialisi, nei quali l'utilizzo di bivalirudina è controindicato.

L'utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa va limitato ai soli casi di complicanze trombotiche periprocedurali potenzialmente fatali (utilizzo in bailout).

B) STEMI sottoposto a ripercussione con fibrinolisi

Scenario clinico #3. Paziente di età ≥ 75 anni con STEMI, candidato a terapia ripercussiva mediante fibrinolisi (vedi Discussione per ulteriori dettagli).

Raccomandazione

- Aspirina 150-300 mg *per os* o 80-150 mg e.v. (dose di carico) seguita da 75-100 mg/die (dose di mantenimento), associata a clopidogrel 75 mg/die senza dose di carico.
- Enoxaparina 0.75 mg/kg s.c.
- Tenecteplase a dosaggio dimezzato rispetto a quello calcolato secondo il peso corporeo.

Terapia in fase post-acuta

- La durata raccomandata della DAPT è di 12 mesi.
- Prosecuzione di aspirina 100 mg/die *sine die*, salvo controindicazioni.

Discussione

La PCI primaria rappresenta la strategia di ripercussione più efficace e sicura nei pazienti anziani con STEMI^{38,39} e va preferita alla terapia fibrinolitica in tutti i casi possibili. Esistono tuttavia delle situazioni in cui pazienti anziani con STEMI ad alto rischio non possono essere trattati con PCI primaria entro 120 min per

TERAPIA ANTITROMBOTICA DEL PAZIENTE ANZIANO CON SCA

motivi logistici (es. paziente di 79 anni, con STEMI anteriore esteso esordito da <3h, senza controindicazioni alla fibrinolisi, con tempi di accesso a PCI primaria >120 min). In tali casi selezionati e rari, la fibrinolisi sistemica rappresenta ancora un'opzione come terapia ripercussiva. La raccomandazione, basata sui risultati del recente studio STREAM, è quella di utilizzare tenecteplase a metà dose adattato al peso, combinato con enoxaparina alla dose di 0.75 mg/kg, senza il bolo iniziale e.v., seguiti da clopidogrel (75 mg) senza dose di carico^{40,41}.

C) STEMI non sottoposto a riperfusione

Scenario clinico #4. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni con STEMI non sottoposto a terapia ripercussiva, senza alcuna delle seguenti caratteristiche: terapia anticoagulante orale in atto o indicazione alla terapia anticoagulante orale, o pregresso ictus sia ischemico che emorragico, IRC in terapia dialitica, epatopatia moderato-severa (Child B e C), elevato rischio emorragico definito dalla presenza di ≥ 2 caratteristiche riportate nella Tabella 2.

Raccomandazione

- Aspirina 150-300 mg *per os* o 80-150 mg e.v. (dose di carico) seguita da 75-100 mg/die (dose di mantenimento), associata a ticagrelor 180 mg *per os* (dose di carico) seguito da 90 mg bid (dose di mantenimento).
- Fondaparinux 2.5 mg/die oppure enoxaparina 0.75 mg/kg bid oppure ENF 60 UI/kg in bolo e infusione, mantenendo il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) tra 50 e 70 s fino al momento della dimissione.
- Inibitori GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban o eptifibatide): controindicati.

Terapia in fase post-acute

- La durata raccomandata della DAPT è di almeno 12 mesi.
- Prosecuzione di aspirina 100 mg/die *sine die*, salvo controindicazioni.

Discussione

Tale sottogruppo di pazienti è costituito per la maggior parte da pazienti con STEMI a presentazione tardiva oltre le 12h, o da pazienti con presentazione entro le 12h che non possono essere sottoposti o non acconsentono al trattamento ripercussivo.

Nello studio PLATO, ticagrelor è risultato superiore a clopidogrel nei pazienti con SCA che sono stati randomizzati a una strategia non invasiva precoce, con un analogo andamento anche nei pazienti che non sono stati rivascolarizzati durante l'ospedalizzazione. Prasugrel non è stato studiato nel sottogruppo di pazienti con STEMI non sottoposti a terapia ripercussiva e pertanto non sussistono indicazioni al suo utilizzo in questo sottogruppo.

Nello studio OASIS-6, fondaparinux è risultato superiore ad ENF nei pazienti non sottoposti a riperfusione e appare pertanto l'anticoagulante di prima scelta in questo contesto clinico⁴². Nel caso si renda necessaria un'angioplastica coronarica in pazienti non ripercussivi in fase acuta e trattati con fondaparinux, si raccomanda la somministrazione di ENF alle stesse dosi usate per la PCI primaria, per ridurre al minimo il rischio di trombotosi del catetere guida²⁴.

Scenario clinico #5. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni con STEMI, non sottoposto a terapia ripercussiva, con almeno una delle seguenti caratteristiche: terapia anticoagulante orale

in atto o indicazione alla terapia anticoagulante orale, o pregresso ictus sia ischemico che emorragico, IRC in terapia dialitica, epatopatia moderato-severa (Child B e C), elevato rischio emorragico definito dalla presenza di ≥ 2 caratteristiche riportate nella Tabella 2.

Raccomandazione

- Aspirina 150-300 mg *per os* o 80-150 mg e.v. (dose di carico) seguita da 75-100 mg/die (dose di mantenimento), associata a clopidogrel 300 mg *per os* (dose di carico) seguito da 75 mg/die (dose di mantenimento).
- Fondaparinux 2.5 mg/die oppure enoxaparina 0.75 mg/kg bid oppure ENF 60 UI/kg in bolo e infusione, mantenendo PPT tra 50 e 70 s fino al momento della dimissione.
- Inibitori GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban o eptifibatide): controindicati.

Terapia in fase post-acute

- La durata raccomandata della DAPT è preferibilmente di 6-12 mesi, ma da valutare sulla base del rischio emorragico e delle eventuali terapie concomitanti.
- Prosecuzione di aspirina 100 mg/die *sine die*, salvo controindicazioni.

Discussione

Nello studio CURE, il beneficio di clopidogrel rispetto al placebo è stato consistente nei pazienti con SCA indipendentemente dalla strategia di rivascolarizzazione⁴³. In questi pazienti, sembra ragionevole non consigliare al momento attuale l'utilizzo di ticagrelor, per la sua maggiore potenza antiaggregante rispetto a clopidogrel e per la mancanza di evidenze specifiche. Prasugrel non è stato studiato nel sottogruppo di pazienti con STEMI non ripercussivi e pertanto non sussistono indicazioni al suo utilizzo in questo sottogruppo.

Per il suo rapporto rischio/beneficio molto favorevole, fondaparinux appare l'anticoagulante di scelta in questi pazienti^{42,44}.

SCENARI CLINICI UA/NSTEMI**A) UA/NSTEMI indirizzato verso strategia di rivascolarizzazione coronarica**

Scenario clinico #6. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni con UA/NSTEMI di origine aterotrombotica (cioè con infarto di tipo 1), indirizzato verso strategia di rivascolarizzazione coronarica, in assenza di controindicazioni assolute o relative a DAPT.

Raccomandazione

N.B. Non sono disponibili sufficienti evidenze a favore o contro il pretrattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂ in questo scenario. Indicativamente, la scelta di una strategia rispetto all'altra dovrebbe basarsi sul tempo previsto alla coronarografia e sul farmaco utilizzato.

- Aspirina 150-300 mg *per os* o 80-150 mg e.v. (dose di carico) seguita da 75-100 mg/die (dose di mantenimento), associata a un inibitore del recettore P2Y₁₂, con o senza pretrattamento.
- In caso di pretrattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂ (strategia upstream): ticagrelor 90 mg bid (preceduto da carico orale da 180 mg) è l'inibitore P2Y₁₂ preferito rispetto a clopidogrel 75 mg/die (preceduto da carico da 600 mg).

- In caso di mancato pretrattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂ (strategia downstream): ticagrelor 90 mg bid (preceduto da carico orale da 180 mg) è l'agente antiaggregante preferito rispetto a clopidogrel 75 mg/die (preceduto da carico da 600 mg).
- In pazienti che necessitano di rivascolarizzazione mediante bypass aortocoronarico (CABG) non urgente, è raccomandata la sospensione pre-intervento dell'inibitore del recettore P2Y₁₂ (5 giorni prima per ticagrelor e clopidogrel, 7 giorni prima per prasugrel). In caso di alto rischio ischemico, si raccomanda una valutazione in Heart Team dell'eventuale mantenimento della DAPT. Dopo CABG, è raccomandato considerare il ripristino della DAPT non appena ritenuto sicuro.
- ENF è l'anticoagulante preferito in caso di strategia invasiva precoce (entro 24h). Fondaparinux è l'anticoagulante preferito in caso di strategia invasiva differita.
- Inibitori GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban o eptifibatide): bolo e infusione in downstream durante PCI in caso di elevatissimo rischio trombotico o ischemico, o in caso di complicanze procedurali (bailout). Per ridurre il rischio emorragico si raccomanda l'uso di farmaci reversibili e di un'infusione di breve durata.

Terapia in fase post-acute

- Prosecuzione di aspirina 100 mg/die *sine die*, salvo controindicazioni.
- La durata raccomandata della DAPT è di almeno 12 mesi, a prescindere dalla modalità di rivascolarizzazione coronarica.

Discussione

L'assunzione a lungo termine di aspirina in prevenzione secondaria nei pazienti con aterosclerosi coronarica mantiene un beneficio clinico netto anche nei pazienti >75 anni⁴⁵. Nel trial CURE, clopidogrel associato ad aspirina ha ridotto significativamente l'incidenza a 12 mesi dell'endpoint ischemico combinato di morte, infarto miocardico e ictus rispetto ad aspirina da sola sia nella popolazione totale che nel sottogruppo >65 anni, anche se con un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori⁴³. Nel trial TRITON-TIMI 38, che ha confrontato l'utilizzo di prasugrel o clopidogrel in pazienti con SCA naive da inibitori del recettore P2Y₁₂, è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus) nei pazienti trattati con prasugrel^{6,46}. Tale differenza si è mantenuta anche nei pazienti ≥75 anni, sebbene meno marcata rispetto ai pazienti più giovani. Nella popolazione totale, e particolarmente nel sottogruppo ≥75 anni, si è osservato un aumento dei sanguinamenti TIMI maggiori non correlati a CABG. Nei pazienti ≥75 anni non è stata osservata una differenza significativa nel beneficio clinico netto (definito come morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, sanguinamenti TIMI maggiori non correlati a CABG) tra prasugrel e clopidogrel. Sulla base di questo studio le linee guida europee affermano che prasugrel 10 mg non è raccomandato nei soggetti >75 anni²². In uno studio su pazienti con SCA trattati con terapia conservativa, prasugrel 5 mg ha mantenuto in pazienti >75 anni lo stesso profilo di sicurezza rispetto a prasugrel 10 mg in pazienti <75 anni senza riduzione degli eventi ischemici rispetto a clopidogrel³². Un sottostudio di farmacocinetica del TRITON-TIMI 38 ha osservato che nei pazienti di età >75 anni la concentrazione di molecola attiva è significativamente maggio-

re rispetto ai soggetti più giovani⁴⁷. Sulla base di queste evidenze, l'utilizzo di prasugrel 5 mg nei pazienti >75 anni è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicines Agency (EMA). Tuttavia, l'utilizzo di prasugrel 5 mg non è stato studiato specificamente in pazienti sottoposti a stenting coronarico. Tale strategia è attualmente in corso di valutazione nell'ambito dello studio Elderly ACS II⁴⁸. Pertanto, l'uso di prasugrel nel paziente >75 anni può avvenire solo in casi particolari nei quali il rischio ischemico del paziente sia nettamente superiore a quello emorragico.

Nel trial PLATO, che ha randomizzato pazienti con SCA a ticagrelor o clopidogrel, è stata osservata una riduzione significativa degli eventi ischemici e della mortalità totale, in assenza di una significativa interazione dell'età con questi endpoint⁷. I sanguinamenti maggiori non correlati a CABG sono risultati più frequenti nel braccio ticagrelor rispetto a clopidogrel, senza una significativa interazione con l'età³³. In merito al pretrattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂, sono carenti le evidenze da studi randomizzati che abbiano specificamente indagato la strategia di somministrazione in upstream vs downstream in pazienti di età <75 o >75 anni. Uno studio in pazienti con SCA-NSTE randomizzati al pretrattamento vs non pretrattamento con prasugrel ha evidenziato un aumento statisticamente significativo dei sanguinamenti maggiori associati al pretrattamento in assenza di benefici sugli endpoint ischemici, sia nella popolazione totale che nel sottogruppo di età >75 anni⁴⁹. Uno studio patrocinato dalla Società Italiana di Cardiologia Interventistica (DUBIUS) randomizzerà circa 2520 pazienti con SCA-NSTE e indicazione invasiva iniziale di età compresa tra 18 e 85 anni al pretrattamento vs assenza di pretrattamento con ticagrelor⁵⁰.

L'ENF è un trattamento ampiamente usato nei pazienti con SCA-NSTE ed è particolarmente maneggevole nel caso di breve intervallo tra ricovero e coronarografia diagnostica, nonostante sia correlata a un rischio di sanguinamento maggiore rispetto ad altri agenti anticoagulanti^{51,52}. L'eparina a basso peso molecolare ha un rapporto dose-effetto più prevedibile rispetto all'ENF, ma è controindicata nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <15 ml/min/1.73 m², condizione più frequente nei pazienti anziani (vedasi sezione sul paziente nefropatico). Tra gli anticoagulanti usati nel contesto delle SCA-NSTE, fondaparinux è l'agente caratterizzato dal miglior rapporto di costo-efficacia e un minore rischio di sanguinamenti maggiori²².

B) UA/NSTEMI non sottoposto a rivascolarizzazione coronarica

Scenario clinico #7. Paziente con UA/NSTEMI di età compresa tra 75 e 85 anni, non sottoposto a rivascolarizzazione coronarica, con o senza visualizzazione dell'anatomia coronarica, e privo di controindicazioni assolute o relative a DAPT.

Raccomandazione

Terapia in fase acuta

- La DAPT va intrapresa al momento della diagnosi di SCA-NSTE di natura aterotrombotica, indipendentemente dalla scelta di eseguire coronarografia, e in ogni caso entro la dimissione ospedaliera.
- Aspirina 150-300 mg *per os* o 80-150 mg e.v. (dose di carico) seguita da 75-100 mg/die (dose di mantenimento), associato a un inibitore del recettore P2Y₁₂: ticagrelor 180 mg *per os* (dose di carico) seguito da 90 mg bid (dose di mantenimento) è preferito rispetto a clopidogrel 75 mg/die

TERAPIA ANTITROMBOTICA DEL PAZIENTE ANZIANO CON SCA

(preceduto da carico da 300 mg) in assenza di condizioni di fragilità o elevato rischio di sanguinamento.

- L'utilizzo di prasugrel non è raccomandato in questo scenario.
- Una terapia anticoagulante a breve termine è raccomandata in fase acuta (per 10 giorni al massimo).
- Fondaparinux è la molecola preferita rispetto a eparina a basso peso molecolare o ENF, salvo controindicazioni.

Terapia in fase post-acuta

- Prosecuzione di aspirina *sine die*, salvo controindicazioni.
- In assenza di condizioni di fragilità o elevato rischio di sanguinamento, la durata raccomandata della DAPT è di almeno 12 mesi.

Discussione

I pazienti anziani con SCA-NSTE sono sottoposti a coronarografia e ad eventuale rivascolarizzazione coronarica meno frequentemente rispetto a pazienti più giovani²¹. Nei pazienti sottoposti a strategia conservativa, è stato osservato frequentemente un sottotrattamento con farmaci antitrombotici legato frequentemente a una sovrastima del rischio di sanguinamento. In questo contesto è pertanto fondamentale l'utilizzo di score oggettivi di rischio ischemico ed emorragico. Inoltre l'evidenza disponibile mostra che i trattamenti antitrombotici abbiano in generale un beneficio assoluto maggiore nei pazienti anziani con SCA rispetto ai pazienti più giovani, nonostante un aumentato rischio di sanguinamento⁸. I pazienti trattati con strategia conservativa presentano più frequentemente insufficienza renale o altre comorbidità che influenzano la possibilità di somministrare specifici agenti antitrombotici o che determinano quadri clinici più complessi e meno studiati nell'ambito di trial clinici²¹. Dati specifici su pazienti con SCA trattati conservativamente sono carenti e derivano prevalentemente da analisi di sottogruppo di studi in pazienti con SCA sottoposti o meno a rivascolarizzazione coronarica⁸.

I pazienti con SCA-NSTE non sottoposti ad angiografia diagnostica e trattati conservativamente non sono stati inclusi nel trial TRITON-TIMI 38. Prasugrel è stato studiato in questo contesto di pazienti nel trial TRILOGY ACS, nel quale non ha mostrato di migliorare l'outcome rispetto a clopidogrel³². Pertanto nei pazienti non sottoposti ad angioplastica coronarica non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo di prasugrel. Al contrario, anche nel paziente trattato conservativamente, clopidogrel e ticagrelor mantengono un beneficio clinico netto che ne giustifica l'utilizzo nel paziente di età >75 anni. Ticagrelor ha dimostrato un beneficio netto rispetto a clopidogrel nei pazienti >75 anni trattati conservativamente, e pertanto costituisce la molecola di scelta in assenza di elevato rischio di sanguinamento.

In assenza di controindicazioni, fondaparinux è considerato, tra gli antiaggreganti, quello dotato del miglior profilo di rischio-beneficio a prescindere dalla strategia adottata²².

CASI PARTICOLARI

A) Il grande anziano

Scenario clinico #8. Paziente di età ≥85 anni che si presenta con SCA.

Raccomandazione

- Nei pazienti con età >85 anni, clopidogrel dovrebbe essere considerato l'inibitore del recettore P2Y₁₂ di scelta, sulla base dell'elevato rischio emorragico generalmente presente in tali pazienti.
- In casi selezionati, in cui rischio ischemico possa considerarsi molto elevato e il rischio emorragico accettabile, potrà essere considerato l'uso di ticagrelor (in particolare nel paziente STEMI). Al momento, le evidenze disponibili sconsigliano l'impiego di prasugrel in questa categoria di pazienti.
- Si sconsiglia l'utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa, salvo in caso di bailout.
- Si raccomanda l'utilizzo di bivalirudina o in alternativa di ENF come anticoagulante nel paziente con STEMI e di fondaparinux (con uso di ENF durante eventuale PCI) nel paziente con UA/NSTEMI.

Discussione

La necessità di caratterizzare all'interno della popolazione dei pazienti anziani un sottogruppo che identifichi i pazienti con età più avanzata deriva dall'inevitabile incremento dell'età media di pazienti con SCA e dal fatto che i pazienti con età ≥85 anni rappresentano una quota rilevante, crescente e peculiare della popolazione con SCA. Negli ultimi 15 anni è stato infatti registrato un aumento dell'incidenza di SCA in pazienti ottuagenari dal 37.7% al 45.6%, per quanto gran parte dei dati attualmente disponibili in letteratura riguardino generalmente pazienti con età >75 anni⁵³. I cosiddetti "grandi anziani", cioè i pazienti ultraottuagenari, caratterizzati da un'elevata prevalenza di comorbidità e da un grado variabile di fragilità, risultano sostanzialmente esclusi dagli studi randomizzati⁵³. Nella pratica clinica invece, come evidenziato dai dati di vari registri, i pazienti con età avanzata risultano ampiamente rappresentati.

Il gap tra registri e RCT risulta molto elevato nei pazienti di età ≥85 anni, che costituiscono l'11% dei pazienti "real world" dei più grandi registri quali NMRI o CRUSADE, ma solo il 2% dei grandi trials⁴. Nell'ambito del registro francese FAST-MI, il 31% dei 3079 pazienti inclusi risulta essere costituito da pazienti >75 anni (che rappresentano il 25% dei pazienti con STEMI e il 38% dei pazienti con SCA-NSTE) e il 9% da pazienti >85 anni⁵⁵. Considerata l'assenza di correlazione diretta tra età anagrafica ed età biologica, la valutazione del grande anziano deve necessariamente tener conto delle comorbidità che spesso si associano all'età avanzata e degli indici di fragilità che di fatto determinano la qualità di vita del paziente e ne condizionano inevitabilmente la prognosi⁵⁶.

Nonostante la mortalità di questo sottogruppo rimanga notevolmente elevata rispetto ai pazienti più giovani, numerosi registri hanno riscontrato negli ultimi anni un miglioramento della sopravvivenza ad 1 anno, in particolare nei pazienti che possono giovare di un approccio interventistico⁵⁴.

In generale, nell'ambito del grande anziano con SCA-NSTE, la scelta tra una strategia invasiva ed una conservativa va attentamente ponderata, considerando le condizioni generali, le comorbidità, l'eventuale fragilità e in ultima istanza anche le preferenze del paziente.

Inoltre, i grandi anziani colpiti da STEMI sono di fatto i pazienti con presentazione più tardiva (3.5h in media dall'insorgenza dei sintomi, con un'attesa di 6h nel 25% dei casi) e quelli che beneficiano meno frequentemente di una angioplastica

primaria rispetto ai più giovani (81.3 vs 94.2%)⁵⁷ e presentano una mortalità notevolmente più alta sia ospedaliera (16.2 vs 3.5%) che ad 1 anno (fino a 12 volte più alta)⁵⁸. Dai dati del registro svedese, il rischio di mortalità nei pazienti STEMI sottoposti a PCI raddoppia ad ogni decade⁵⁹. Parallelamente, nei pazienti di età compresa tra 80 e 89 anni il rischio di sanguinamenti a lungo termine risulta quasi il doppio rispetto alla fascia di età 70-79 anni. Nonostante l'aumentato rischio procedurale, oltre il 60% dei pazienti di età >90 anni, rivascolarizzati con angioplastica primaria, ha mostrato una sopravvivenza superiore ad 1 anno⁵⁹. Al contrario, i pazienti ottuagenari con STEMI trattati conservativamente (con sola terapia medica) raggiungono un tasso di mortalità del 50% a 30 giorni⁵⁷. Pertanto, nei pazienti ≥85 anni con presentazione STEMI, la rivascolarizzazione con angioplastica primaria dovrebbe essere considerata dopo un'attenta valutazione dei rischi-benefici e sulla base delle condizioni generali del paziente.

Nella scelta della terapia antiaggregante è necessario considerare che la precarietà dell'equilibrio tra rischio ischemico ed emorragico aumenta proporzionalmente all'età. Da un lato l'età risulta essere un predittore indipendente di elevata reattività piastrinica. È infatti dimostrata un'associazione lineare tra età e volume piastrinico, indicatore di aumentata aggregabilità⁶⁰, e la maggior parte dei pazienti con elevata reattività piastrinica residua risulta avere >75 anni⁶¹. Questi dati sono in linea con l'aumento del rischio di eventi ischemici nel paziente anziano, che raggiunge un valore quasi doppio nei pazienti ≥85 anni rispetto a quelli di età compresa tra 75 e 79 anni³². Inoltre, l'età risulta anche predittore indipendente di ridotta responsività a clopidogrel, fenomeno nel quale il malassorbimento e l'interazione con altri farmaci potrebbero giocare un ruolo fondamentale nei pazienti più anziani⁶². D'altra parte risulta innegabile l'elevato rischio di sanguinamento che caratterizza questa categoria di pazienti, almeno in parte correlato alla presenza di comorbidità, in parte al rischio intrinseco legato all'età avanzata^{33,30}. L'età è infatti una delle variabili principali utilizzate nella gran parte degli score per definire il rischio di sanguinamento.

B) Il paziente nefropatico

Scenario clinico #9. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni, con IRC, che si presenta con SCA.

Raccomandazione

- Nei pazienti anziani con SCA e CrCl >15 ml/min si raccomanda la DAPT costituita da aspirina e ticagrelor; in caso di CrCl <15 ml/min, si raccomanda la DAPT costituita da clopidogrel e aspirina.
- Gli inibitori GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban o eptifibatide) sono raccomandati solo in downstream dopo valutazione dell'albero coronarico e del rischio ischemico ed emorragico del paziente (uso provisional) (es. in caso di trombotosi coronarica ad alto rischio di embolizzazione massiva con thrombus grade >2 dopo passaggio della guida), oppure in caso di complicanze intraprocedurali (uso in bailout) (trombotosi acuta, no-reflow).

N.B. Considerare l'impiego di inibitori GPIIb/IIIa ad azione reversibile (tirofiban ed eptifibatide) e l'impiego del solo bolo o di una infusione di durata ridotta (anche solo intraprocedurale), in un'ottica di riduzione del rischio di complicanze emorragiche. Aggiustare il dosaggio di tali farmaci in base alla CrCl.

- Nel paziente in terapia dialitica con indicazioni all'uso di inibitori GPIIb/IIIa, si raccomanda di utilizzare abciximab.
- In pazienti con STEMI candidati a PCI primaria e con CrCl >30 ml/min, il trattamento anticoagulante parenterale con bivalirudina a dosaggio ridotto può essere considerato in alternativa all'ENF; in caso di CrCl <30 ml/min si raccomanda invece la terapia con ENF.
- In pazienti con SCA-NSTE la terapia anticoagulante raccomandata varia in base al grado di disfunzione renale: fondaparinux a dosaggio ridotto se CrCl >20 ml/min; enoxaparina 1 mg/kg/die se CrCl 15-29 ml/min; ENF se CrCl <15 ml/min.

Discussione

L'IRC ha una prevalenza crescente nei pazienti anziani affetti da SCA. In particolare, dati recenti evidenziano come, nell'esperienza italiana, il tasso di IRC in pazienti ≥75 anni ricoverati con diagnosi di SCA-NSTE raggiunga il 21% circa²⁰. La gestione terapeutica dei pazienti anziani affetti da IRC che si presentano con SCA risulta particolarmente complessa in quanto, alle problematiche caratteristiche dell'età avanzata che sono state già discusse, si aggiungono quelle legate alla disfunzione renale. I pazienti affetti da IRC, infatti, se da un lato manifestano rispetto alla popolazione generale un tasso maggiore di eventi aterotrombotici e di condizioni predisponenti alla tromboembolia, come la FA, dall'altro presentano anche un rischio maggiore di complicanze emorragiche le quali hanno a loro volta un impatto significativo sulla mortalità. Inoltre, tali pazienti incorrono più frequentemente in errori nel dosaggio dei farmaci, per cui diventa di fondamentale importanza conoscere quali farmaci possano essere utilizzati e a quali dosaggi in funzione della gravità della disfunzione renale (Tabella 3)⁶³. Com'è noto, l'IRC è distinta in cinque stadi⁸ e la sua valutazione è raccomandata in tutti i pazienti affetti da SCA mediante la misurazione della CrCl utilizzando preferibilmente la formula di Cockcroft-Gault, giacché la sola creatinina tende a sovrastimare la funzione renale in questa popolazione²².

Aspirina al dosaggio di 75-100 mg/die è raccomandata nel trattamento dei pazienti anziani con IRC che si presentino con SCA. Infatti, sebbene tale farmaco inibisca la sintesi renale delle prostaglandine, rendendo tali pazienti più vulnerabili a un peggioramento della funzione renale, è comunque utilizzato nella pratica clinica anche in caso di IRC grave⁶⁴. Per quanto concerne i farmaci antagonisti del recettore P2Y₁₂, ticagrelor è il farmaco raccomandato, in assenza di controindicazioni, rispetto a clopidogrel e prasugrel poiché ha dimostrato di essere più efficace di clopidogrel nel trattamento delle SCA, non solo nella popolazione anziana ma anche nei pazienti con disfunzione renale⁸. Tuttavia, in caso di rischio di sanguinamento elevato, è comunque indicato l'uso di clopidogrel. Nei pazienti con IRC al V stadio, invece, l'uso di ticagrelor e prasugrel non è raccomandato²². L'impiego degli inibitori GPIIb/IIIa deve essere basato su un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, limitando la loro somministrazione ai casi di elevato rischio ischemico o in caso di complicanze trombotiche, preferendo le piccole molecole a dosaggio ridotto nei pazienti con IRC fino al IV stadio. Nei pazienti in dialisi va invece utilizzato abciximab²². Nell'ambito della terapia anticoagulante per via parenterale pre-angiografia nei pazienti con SCA-NSTE e CrCl fino a 20 ml/min, in considerazione del miglior profilo di efficacia e sicurezza è indicato l'uso di fondaparinux alla dose ri-

TERAPIA ANTITROMBOTICA DEL PAZIENTE ANZIANO CON SCA

Tabella 3. Dosaggi degli agenti antitrombotici in base alla funzione renale stimata.

Agente antitrombotico	Funzione renale			
	Normale	Stadio 3 (eGFR 30-59 l/min/1.73 m ²)	Stadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m ²)	Stadio 5 (eGFR <15 ml/min/1.73 m ²)
Aspirina	Aspirina 150-300 mg per os o 80-150 mg e.v., poi 75-100 mg/die	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio
Clopidogrel	300-600 mg per os, poi 75 mg/die	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio	Utilizzare solamente in condizioni selezionate (es. prevenzione trombotici di stent)
Prasugrel	60 mg per os, poi 5 mg/die	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio	Non raccomandato
Ticagrelor	180 mg per os, poi 90 mg bid	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio	Non raccomandato
Cangrelor	Bolo 30 µg/kg, infusione 4 µg/kg/min	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio
Eparina non frazionata	Prima della coronarografia: bolo 60-70 UI/kg e.v. (max 5000 UI) e infusione 12-15 UI/kg/h (max 1000 UI/h) Durante PCI: 70-100 UI/kg e.v. (50-70 UI/kg in caso di concomitante uso di inibitori GPlIb/IIIa)	Prima della coronarografia: bolo 60-70 UI/kg e.v. (max 5000 UI) e infusione 12-15 UI/kg/h (max 1000 UI/h) Durante PCI: 70-100 UI/kg e.v. (50-70 UI/kg in caso di concomitante uso di inibitori GPlIb/IIIa)	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio
Enoxaparina	1 mg/kg bid s.c.	1 mg/kg bid s.c.	1 mg/kg/die s.c.	Non raccomandato
Fondaparinux	2.5 mg/die s.c.	2.5 mg/die s.c.	Non raccomandato se eGFR <20 ml/min/1.73 m ²	Non raccomandato
Bivalirudina	Bolo 0.75 mg/kg e.v., infusione 1.75 mg/kg/h	Bolo 0.75 mg/kg e.v., infusione 1.75 mg/kg/h	Bolo 0.75 mg/kg e.v., ridurre velocità di infusione a 1 mg/kg/h	Se in dialisi, bolo 0.75 mg/kg e.v., ridurre velocità di infusione a 0.25 mg/kg/h
Eptifibatide	Bolo 180 µg/kg e.v., infusione 2 µg/kg/min	Bolo 180 µg/kg e.v., ridurre velocità di infusione a 1 µg/kg/min se eGFR <50 ml/min/1.73 m ²	Non raccomandato	Non raccomandato
Tirofiban	Bolo 25 µg/kg o 10 µg/kg e.v., infusione 0.15 µg/kg/min	Nessun aggiustamento del dosaggio	Nessun aggiustamento del dosaggio	Non raccomandato
Abciximab	Bolo 0.25 mg/kg e.v., infusione 0.125 µg/kg/min (max 10 µg/min)	Nessuna specifica raccomandazione per l'uso di abciximab o per aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale. Necessaria attenta valutazione del rischio emorragico		

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GPlIb/IIIa, glicoproteina IIb/IIIa; PCI, procedura coronarica percutanea. Adattata da Roffi et al.²² e da Capodanno e Angiolillo⁶³.

dotta di 1.5 mg/die o, in sua assenza, di enoxaparina 1 mg/kg/die fino ad una CrCl di 30 ml/min; nei pazienti con CrCl <20 ml/min o in trattamento dialitico è invece indicato l'uso dell'ENF²². Nei pazienti sottoposti a PCI, sia che si tratti di STEMI che di SCA-NSTE, bivalirudina è invece il farmaco anticoagulante che sembra avere il miglior profilo di sicurezza rispetto all'ENF anche negli anziani con CrCl fino a 30 ml/min, mentre in caso di IRC severa è indicata l'ENF^{24,65}.

C) Il paziente con pregresso evento cerebrovascolare

Scenario clinico #10. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni, con precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), che si presenta con SCA.

Raccomandazione

- Nei pazienti con precedente ictus ischemico/TIA è raccomandata la DAPT costituita da aspirina e clopidogrel per una durata fino a 9 mesi.
- Nei pazienti con precedente emorragia cerebrale, è raccomandata la monoterapia con aspirina. Nel caso in cui la DAPT abbia un'indicazione assoluta (es. dopo impianto di stent), si raccomanda l'associazione di aspirina con clopidogrel per la minima durata ritenuta necessaria.
- Gli inibitori GPIIb/IIIa sono controindicati in caso di precedente emorragia cerebrale. Eptifibatide e tirofiban sono controindicati in pazienti con recente ictus ischemico (entro 30 giorni); abciximab è controindicato in pazienti che abbiano sofferto di qualsiasi forma di ictus negli ultimi 2 anni.
- La fibrinolisi è controindicata in caso di precedente emorragia intracranica e in caso di ictus ischemico/TIA negli ultimi 6 mesi.
- Nei pazienti in FA con precedente ictus ischemico/TIA, la triplice terapia (anticoagulante orale più aspirina e clopidogrel) dovrebbe essere considerata per 4 settimane dopo l'impianto dello stent; questa dovrebbe essere seguita da una terapia con anticoagulante orale più un antiaggregante per 12 mesi.

Discussione

I pazienti con SCA e precedente accidente cerebrovascolare soffrono di un rischio più elevato di nuovi eventi ischemici ed emorragici cerebrali⁶⁶. L'età avanzata è un fattore di rischio aggiuntivo per questi eventi. In particolare, nell'anziano il più alto rischio di recidive di emorragia intracranica è attribuito alla più elevata prevalenza di angiopatia amiloide cerebrale e il maggiore uso di farmaci antitrombotici⁶⁷. Mentre le attuali linee guida europee della European Stroke Organisation danno chiare indicazioni sulle modalità di trattamento antitrombotico dei pazienti con SCA e precedente ictus ischemico o TIA⁶⁸, nel caso di pregressa emorragia cerebrale non vengono fornite raccomandazioni per la qualità delle evidenze disponibili, giudicata dagli autori molto bassa⁶⁹. Le attuali linee guida americane, invece, considerano la possibilità della monoterapia con antiaggreganti piastrinici, in particolare aspirina, nei pazienti con precedente emorragia intracranica ove vi sia una forte indicazione (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B)⁷⁰; purtroppo però non sono fornite indicazioni sull'eventualità di una DAPT come nel caso del paziente con SCA ed eventuale impianto di stent coronarico. Da questo punto di vista, sembra ragionevole prevedere l'aggiunta di clopidogrel ad aspirina dopo impianto di stent per la minima durata necessaria, così come suggerito dalle attuali linee

guida europee nel caso di pazienti considerati ad alto rischio emorragico (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza A)²². Per quanto riguarda l'uso di inibitori GPIIb/IIIa e il trattamento dello STEMI con fibrinolisi, a livello europeo sono disponibili già precise indicazioni⁸. In riferimento al trattamento anticoagulante per via parenterale, sembra ragionevole preferire la terapia con fondaparinux, o in sua assenza con enoxaparina a dosaggio ridotto nei pazienti con SCA-NSTE in attesa di coronarografia e con STEMI non sottoposti a PCI primaria. Nella scelta del farmaco anticoagulante durante angioplastica invece, sulla base delle evidenze disponibili, le opzioni sono rappresentate da bivalirudina o ENF.

D) La triplice terapia antitrombotica

Scenario clinico #11. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni, con indicazioni per terapia con anticoagulanti orali, che si presenta con SCA.

Raccomandazione

- Nei pazienti ≥75 anni con recente SCA e indicazione a terapia anticoagulante può essere indicata una triplice terapia antitrombotica (terapia anticoagulante orale [anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K – NAO – o antagonisti della vitamina K – AVK] in associazione alla DAPT), subordinata a un'attenta valutazione del rischio ischemico ed emorragico.
- La durata dell'eventuale triplice terapia antitrombotica deve essere valutata per il singolo paziente sulla base del rischio ischemico/emorragico.
- In pazienti selezionati può essere considerata una duplice terapia antitrombotica con NAO o AVK in associazione a clopidogrel.
- Sulla base delle attuali evidenze, l'uso di ticagrelor e prasugrel nell'ambito della triplice terapia antitrombotica, oppure in associazione a qualunque terapia anticoagulante orale, è sconsigliato.
- Nei pazienti anziani con recente SCA, i NAO (in alternativa ad un farmaco AVK) possono essere utilizzati nella triplice terapia al dosaggio ridotto (dabigatran 110 mg bid, rivaroxaban 15 mg/die e apixaban 2.5 mg bid). Attualmente non vi sono dati che supportino lo switching tra NAO, né da AVK a NAO. Pertanto, si consiglia in generale di continuare in uno stesso paziente la terapia con lo stesso anticoagulante orale (AVK o NAO).

Discussione

Una non trascurabile quota di pazienti (6-8%) che necessitano di angioplastica coronarica ha già indicazione ad assumere anticoagulanti orali per la presenza di condizioni quali FA, protesi valvolari meccaniche o tromboembolismo venoso²², e nel 30% dei pazienti con FA, coesiste una patologia vascolare⁷¹. La complessa gestione terapeutica dei pazienti anziani con SCA che necessitano di terapia anticoagulante orale deriva dalla difficoltà di bilanciare rischio ischemico e rischio emorragico, visto che l'età è un importante fattore di rischio sia ischemico (come valutabile dallo score CHA₂DS₂-VASc) che emorragico (score HAS-BLED), e i pazienti >75 anni hanno solo per età indicazione ad assumere anticoagulanti orali. Va considerato che i pazienti coronaropatici di età >75 anni con FA hanno per definizione un elevato rischio tromboembolico individuale in termini di CHA₂DS₂-VASc (sempre ≥3).

TERAPIA ANTITROMBOTICA DEL PAZIENTE ANZIANO CON SCA

Le evidenze disponibili sull'utilizzo della triplice terapia con DAPT e anticoagulanti orali sono limitate a causa dall'eterogeneità degli studi per quanto riguarda combinazione e durata dei diversi farmaci. Attualmente le linee guida raccomandano la triplice terapia per i pazienti con SCA ad alto rischio tromboembolico (FA, $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, tromboembolia venosa e/o polmonare recente, trombo ventricolare sinistro)²². Numerose analisi retrospettive hanno confrontato la triplice terapia (AVK + DAPT) con la duplice (AVK + singolo antiaggregante) ed i risultati sono concordi nel dimostrare la superiorità della prima opzione terapeutica nel ridurre il rischio di ictus a spese di un incremento del rischio emorragico di circa il 50%⁷²⁻⁷⁴. Sulla base dei dati dello studio WOEST⁷⁵, che ha dimostrato una minore incidenza di sanguinamenti e di mortalità senza incremento di eventi trombotici nel follow-up ad 1 anno nei pazienti trattati con AVK + clopidogrel rispetto ai pazienti trattati con triplice terapia, le linee guida europee raccomandano il trattamento con anticoagulanti orali + clopidogrel in alternativa alla triplice terapia in pazienti ad alto rischio emorragico (HAS-BLED >3) e basso rischio di trombosi di stent (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B)²². I risultati dello studio WOEST, a favore della DAPT, potrebbero essere stati influenzati però da una rilevante quota di PCI elettiva (70-75%), da un ampio utilizzo dell'approccio femorale (75%) e dalla durata della triplice terapia per 1 anno.

Non vi sono attualmente evidenze favorevoli all'impiego dei nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂ rispetto a clopidogrel in questo specifico contesto di pazienti. Gli unici dati disponibili provenienti da studi osservazionali confermano un aumento del rischio di sanguinamenti con l'utilizzo di prasugrel nella triplice terapia⁷⁶. In un recente studio retrospettivo di confronto tra triplice terapia (warfarin + clopidogrel + aspirina) e DAPT (warfarin + ticagrelor) in pazienti con SCA e FA non sono state evidenziate differenze in termini di eventi ischemici o emorragici tra i due gruppi. Ampi studi saranno necessari per definire il beneficio di questa strategia terapeutica⁷⁷.

In caso di utilizzo di AVK il livello terapeutico deve essere attentamente controllato, con un target di international normalized ratio (INR) di 2.0-2.5 eccetto che nei portatori di protesi meccanica mitralica, mentre nei pazienti trattati con NAO si deve scegliere la dose più bassa disponibile (dabigatran 110 mg bid, rivaroxaban 15 mg/die, apixaban 2.5 mg bid)²².

Il recente documento di posizione dell'ESC Working Group on Thrombosis sulla terapia antitrombotica nell'anziano consiglia l'utilizzo di inibitori del fattore Xa in sostituzione degli AVK in tutti gli anziani di età ≥ 75 anni con FA non valvolare e velocità di filtrazione glomerulare >15 ml/min per il migliore profilo di efficacia e sicurezza di questi farmaci e il fatto che non richiedono monitoraggio, e raccomanda inoltre di prestare particolare attenzione alle emorragie gastroenteriche e alle possibili interazioni con altri farmaci⁸.

Il pretrattamento con aspirina + clopidogrel in associazione a NAO è controindicato in tutti i pazienti prima dell'angiografia coronarica (classe di raccomandazione III nelle linee guida europee sulla gestione delle SCA nei pazienti UA/NSTEMI)²², quindi a maggiore ragione nell'anziano.

Attualmente non vi sono risultati di studi di confronto tra NAO e AVK nei pazienti con SCA e FA, mentre sono in corso studi per valutare l'efficacia di varie strategie di utilizzo dei NAO nel contesto dei pazienti con SCA e FA. Tra questi, PIONEER AF-PCI valuterà l'efficacia di rivaroxaban secondo tre strategie di trattamento (rivaroxaban 15 mg/die + clopidogrel/prasugrel/ti-

cagrelor vs rivaroxaban 2.5 mg bid + clopidogrel/prasugrel/ticagrelor + aspirina vs warfarin + clopidogrel/prasugrel/ticagrelor + aspirina in pazienti con FA sottoposti a PCI⁷⁸, mentre REDUAL-PCI è uno studio di confronto tra un inibitore del recettore P2Y₁₂ (clopidogrel o ticagrelor) + dabigatran ai dosaggi 110 mg e 150 mg vs aspirina + clopidogrel + warfarin⁷⁹.

E) La terapia a lungo termine

Scenario clinico #12. Paziente di età compresa tra 75 e 85 anni, con pregressa SCA e/o fattori di rischio per cardiopatia ischemica/ictus, candidato a DAPT a lungo termine.

Raccomandazione

- In alcuni pazienti anziani può essere opportuno prolungare la durata della DAPT oltre 12 mesi, dopo attenta valutazione del rischio ischemico ed emorragico. La prosecuzione della DAPT oltre i 12 mesi andrà considerata in casi selezionati nei quali il rischio ischemico sia elevato (pregresso infarto miocardico, diffusa coronaropatia, rivascolarizzazione incompleta, diabete, multiple recidive di SCA) e il rischio emorragico accettabile.
- La scelta del secondo antiaggregante associare ad aspirina, clopidogrel o ticagrelor, è subordinata a un'attenta valutazione del bilancio tra rischio ischemico ed emorragico (tenendo presente tuttavia che le evidenze cliniche più solide riguardano ticagrelor, con preferenza per il dosaggio di 60 mg).

Discussione

I dati più attendibili sui benefici e i possibili rischi correlati all'uso a lungo termine di aspirina a bassa dose (75-100 mg/die) nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico nella popolazione anziana derivano da una metanalisi di dati individuali derivanti da 16 RCT che hanno incluso circa 17 000 pazienti confrontando aspirina vs placebo⁴⁵. Tali dati suggeriscono che, sebbene il beneficio relativo in termini di eventi vascolari prodotto dall'aspirina sia indipendente dall'età, il rischio assoluto di sanguinamento nella popolazione anziana è circa 2-3 volte superiore rispetto ai soggetti più giovani. Studi successivi hanno inoltre dimostrato che il rischio di emorragie gastrointestinali aumenta significativamente nei pazienti di età >70 anni⁸⁰, specialmente se è presente una storia di disturbi gastroenterici o il concomitante uso di farmaci antinfiammatori non steroidei⁸¹.

Non esistono ad oggi dati specifici sulla sicurezza a lungo termine di clopidogrel nella popolazione anziana. Lo studio CHARISMA ha randomizzato 15 600 pazienti (età media 64 anni) con documentata malattia cardiovascolare o fattori di rischio multipli per l'aterosclerosi a clopidogrel (75 mg/die) o placebo in aggiunta ad aspirina a basso dosaggio per circa 28 mesi, non producendo una significativa differenza nell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus e senza alcuna differenza né interazione tra la popolazione arruolata con >75 o <75 anni⁸². Quando l'analisi è stata limitata a 9478 pazienti con malattia cardiovascolare nota (cioè in prevenzione secondaria) escludendo quelli con solamente i fattori di rischio, clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus rispetto al placebo (hazard ratio [HR] 0.829; $p=0.010$), senza produrre un aumento di emorragie fatali⁸³.

Uno degli studi con popolazione più ampia sull'utilizzo a lungo termine degli antiaggreganti orali è sicuramente il DAPT, che

ha recentemente arruolato circa 10 000 pazienti. Questo trial, disegnato con la FDA per valutare la durata ottimale della DAPT dopo impianto di stent coronarico in pazienti con SCA o cardiopatia ischemica stabile, ha confrontato un periodo di trattamento di 12 mesi vs 30 mesi di aspirina più tienopiridina (clopidogrel o prasugrel), escludendo pazienti ad alto rischio ischemico o emorragico⁸⁴. Il trattamento a lungo termine ha ridotto del 71% il rischio di trombosi di stent e del 53% il rischio di infarto miocardico, correlato e non correlato a trombosi di stent, a spese di un incremento di emorragie e di un incremento ai limiti della significatività di mortalità per ogni causa. Sebbene i dati di una successiva sottoanalisi dello studio DAPT sulla riduzione degli eventi cerebrovascolari avversi a lungo termine a favore del prolungamento vs interruzione della DAPT siano risultati particolarmente favorevoli tra i pazienti con pregresso infarto miocardico (n=3576) (3.9 vs 6.8%, HR 0.56, p<0.001) rispetto ai pazienti senza storia di infarto miocardico (4.4 vs 5.3%, HR 0.83, p=0.08, p=0.03 per interazione)⁸⁵, non appare ragionevole estendere l'indicazione alla popolazione anziana in quanto l'età media dei pazienti analizzati era pari ad appena 58 anni.

Il trial randomizzato in doppio cieco PEGASUS-TIMI 54 ha valutato l'efficacia di una strategia di DAPT con ticagrelor, in pazienti con pregresso infarto miocardico a distanza di almeno 1 anno dall'evento acuto⁸⁶. Lo studio ha arruolato 21 162 pazienti con storia di infarto miocardico verificatosi da 1 a 3 anni prima ed almeno uno dei seguenti fattori di alto rischio: età ≥ 65 anni, diabete in terapia farmacologica, malattia multivasale o IRC. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere ticagrelor alla dose di 90 mg bid o 60 mg bid o placebo. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato da un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus, mentre l'endpoint primario di sicurezza comprendeva gli episodi di sanguinamento maggiore secondo la classificazione TIMI. Entrambi i dosaggi 90 e 60 mg bid di ticagrelor si sono dimostrati efficaci nell'indurre una maggiore riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario a 3 anni rispetto al placebo (7.85% nel gruppo 90 mg, 7.77% nel gruppo 60 mg e 9.04% nel gruppo placebo; HR per ticagrelor 90 mg vs placebo: 0.85, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.75-0.96; p=0.008; HR per ticagrelor 60 mg vs placebo: 0.84; IC 95% 0.74-0.95; p=0.004). Anche il tasso di mortalità cardiovascolare è risultato inferiore, seppur in maniera non statisticamente significativa, con entrambi i dosaggi di ticagrelor rispetto al placebo, così come l'incidenza di infarto miocardico (4.4% nel gruppo 90 mg, 4.5% nel gruppo 60 mg e 5.25% nel gruppo placebo; p=0.01 e p=0.03, rispettivamente). La mortalità per ogni causa è stata analoga con entrambi i dosaggi di ticagrelor in rapporto al placebo. L'incidenza di sanguinamenti maggiori TIMI è risultata più elevata con entrambi i dosaggi di ticagrelor rispetto al placebo (2.60% nel gruppo 90 mg, 2.30% nel gruppo 60 mg e 1.06% nel gruppo placebo; HR per ticagrelor 90 mg vs placebo: 2.69, IC 95% 1.96-3.70; p<0.001; HR per ticagrelor 60 mg vs placebo: 2.32; IC 95% 1.68-3.21; p<0.001)⁸⁶. I risultati dello studio PEGASUS-TIMI 54 dimostrano quindi che, in pazienti con pregresso infarto miocardico, la somministrazione della DAPT con aspirina e ticagrelor a lungo termine è efficace nel ridurre la mortalità cardiovascolare e l'incidenza di infarto e ictus, a fronte tuttavia di un incremento delle complicanze emorragiche. Tuttavia, è importante sottolineare che per entrambi i dosaggi di ticagrelor non sono state osservate variazioni significative relativamente alle emorragie intracraniche o potenzialmente fatali. Inoltre la riduzione degli eventi ischemici,

così come il maggior rischio emorragico con ticagrelor, non è risultata significativamente diversa per la popolazione con età >75 anni rispetto a quella più giovane⁸⁶.

Nel paziente anziano, l'equilibrio tra il rischio ischemico e quello emorragico è particolarmente delicato, e, di conseguenza, il vantaggio clinico netto della DAPT è prevedibilmente più incerto man mano che ci si allontana dall'episodio di SCA.

RIASSUNTO

Con l'invecchiamento della popolazione nel mondo occidentale, una percentuale sempre crescente di pazienti trattati nella pratica cardiologica è rappresentata dagli anziani. Nonostante circa un terzo dei pazienti ricoverati con sindrome coronarica acuta (SCA) sia di età >75 anni e il tasso di mortalità in questa fascia di età sia raddoppiato rispetto ai pazienti più giovani, questa popolazione è sottorappresentata negli studi clinici controllati randomizzati e, di conseguenza, le linee guida spesso non forniscono chiare indicazioni per la gestione dei pazienti anziani. Pertanto, vi è necessità di orientamento clinico per quanto riguarda questa sottopopolazione di pazienti con SCA in rapida crescita, considerando anche il fatto che le decisioni sulle strategie ottimali nella terapia antitrombotica dell'anziano sono spesso difficili e complesse, anche in relazione alla presenza di disfunzioni d'organo legate all'età, di frequenti comorbidità e di multiple terapie concomitanti, ed infine all'aumento del rischio sia ischemico sia emorragico nel paziente anziano.

Un panel di esperti cardiologi si è radunato sotto l'egida della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) per discutere l'argomento e sviluppare un documento di consenso, al fine di fornire raccomandazioni pratiche al cardiologo clinico ed interventista sulla gestione ottimale della terapia antitrombotica nei pazienti con SCA di età ≥ 75 anni. In questo documento di posizione vengono presentati e discussi vari scenari clinici di pazienti con infarto miocardico acuto con o senza soprassollamento del tratto ST e angina instabile, inclusi casi particolari (es. pazienti di età ≥ 85 anni, pazienti nefropatici o con pregressi accidenti cerebrovascolari, pazienti che necessitano di triplice terapia o terapia antitrombotica a lungo termine), fornendo le raccomandazioni del Panel per ogni singolo scenario.

Parole chiave. Anziani; Ottuagenari; Sindrome coronarica acuta; Terapia antitrombotica.

CONFLITTI DI INTERESSE

Giuseppe Tarantini dichiara di avere ricevuto onorari per consulenze o partecipazione ad advisory board o per relazioni a congressi da Astra Zeneca, Daichi Sankyo, Eli-Lilly. Sergio Berti dichiara attività di proctor per St. Jude Medical e Edwards Lifesciences. Leonardo De Luca dichiara di aver ricevuto onorari per relazioni a congressi da Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly. Stefano De Servi dichiara di avere ricevuto compensi per partecipazione ad advisory board o per attività congressuale da Astra Zeneca, Correvio, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Merck, Pfizer. Marco Ferlini dichiara di aver ricevuto onorari per consulenze o partecipazione ad advisory board o per relazioni a congressi da Astra Zeneca, Eli-Lilly, The Medicines Company. Alberto Menozzi dichiara di avere ricevuto onorari per partecipazione ad advisory board o per relazioni a congressi da Astra Zeneca, Bayer, Correvio, Eli-Lilly, The Medicines Company. Marco Mojoli dichiara un research grant co-finanziato da Astra Zeneca. Ferdinando Varbella dichiara di aver ricevuto onorari per relazioni a congressi o partecipazione ad advisory board da Astra Zeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb Pfizer, Daiichi Sankyo. Giuseppe Musumeci dichiara di aver ricevuto onorari o consulting fee da Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Menarini, St. Jude Medical, The Medicines Company.

Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Kinsella K, Wan H. US Census Bureau, International Population Reports, P95/09-1, An Aging World: 2008. Washington, DC: US Government Printing Office, 2009.
2. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the EuroHeart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789-95.
3. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
4. Alexander KP, 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 health-care professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-69.
5. Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet* 2001;358:945-6.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
8. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *Eur Heart J* 2015;36:3238-49.
9. Karsch-Völk M, Schmid E, Wagenpfeil S, Linde K, Heemann U, Schneider A. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr* 2013;13:92.
10. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435-45.
11. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al.; Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:906-16.
12. Angeli F, Cavallini C, Verdecchia P, et al. A risk score for predicting 1-year mortality in patients ≥ 75 years of age presenting with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2015;116:208-13.
13. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
14. Yamanaka F, Jeong MH, Saito S, et al. Comparison of clinical outcomes between octogenarians and non-octogenarians with acute myocardial infarction in the drug eluting stent era: analysis of the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *J Cardiol* 2013;62:210-6.
15. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al.; BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003;24:1616-29.
16. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al.; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27:393-405.
17. Rizzello V, Lucci D, Maggioni AP, et al.; IN-ACS Outcome Investigators. Clinical epidemiology, management and outcome of acute coronary syndromes in the Italian network on acute coronary syndromes (IN-ACS Outcome study). *Acute Card Care* 2012;14:71-80.
18. Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the "BLITZ 4 Qualità" campaign for performance measurement and quality improvement. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:143-52.
19. Casella G, Di Pasquale G, Oltrona Visconti L, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTithrombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:27-34.
20. 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.
21. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, et al.; EYESHOT investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:441-52.
22. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
23. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) - Web Addenda. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehv320. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015_NSTE-ACS%20Gles-Web-Addenda-ehv320.pdf [accessed January 21, 2016].
24. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; 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.
25. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-62.
26. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507.
27. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-23.
28. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al.; GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793-801.
29. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
30. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556-66.
31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. 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.
32. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syn-

- dromes 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.
- 33.** Husted S, James S, Becker RC, et al.; PLATO Study Group. 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.
- 34.** Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
- 35.** Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al.; HEAT-PPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849-58.
- 36.** Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
- 37.** Tarantini G, Brener SJ, Barioli A, et al. Impact of baseline hemorrhagic risk on the benefit of bivalirudin versus unfractionated heparin in patients treated with coronary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2014;167:401-412.e6.
- 38.** Bueno H, Betriu A, Heras M, et al.; TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRataminedo del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32:51-60.
- 39.** Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al.; Reseau de Cardiologie de Franche Comte. Changes in management of elderly patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:987-94.
- 40.** Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al.; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
- 41.** 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.
- 42.** Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al.; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
- 43.** Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 44.** Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al.; Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
- 45.** Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 46.** De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:363-72.
- 47.** Riesmeyer JS, Salazar DE, Weerakkody GJ, et al. Relationship between exposure to prasugrel active metabolite and clinical outcomes in the TRITON-TIMI 38 substudy. *J Clin Pharmacol* 2012;52:789-97.
- 48.** The Elderly ACS II Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777503> [accessed January 8, 2016].
- 49.** Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
- 50.** Downstream versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y12 Receptor Blockers (DUBIUS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02618837> [accessed January 8, 2016].
- 51.** Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42.
- 52.** Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
- 53.** Nicolau JC, Franci A, Barbosa CJ, et al. Influence of proven oral therapies in the very old with acute coronary syndromes: a 15 year experience. *Int J Cardiol* 2015;198:213-5.
- 54.** Forman DE, Chen AY, Wiviott SD, Wang TY, Magid DJ, Alexander KP. Comparison of outcomes in patients aged <75, 75 to 84, and ≥85 years with ST-elevation myocardial infarction (from the ACTION Registry-GWTG). *Am J Cardiol* 2010;106:1382-8.
- 55.** Puymirat E, Aissaoui N, Simon T, et al. Acute myocardial infarction in the elderly. The FAST-MI registry. *Presse Med* 2013;42:1432-41.
- 56.** Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2397-404.
- 57.** Caretta G, Passamonti E, Pedroni PN, Fadin BM, Galeazzi GL, Pirelli S. Outcomes and predictors of mortality among octogenarians and older with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2014;37:523-9.
- 58.** Claussen PA, Abdelnoor M, Kvakkestad KM, Eritsland J, Halvorsen S. Prevalence of risk factors at presentation and early mortality in patients aged 80 years or older with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:683-9.
- 59.** Velders MA, James SK, Libungan B, et al. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (ACSAR) registry. *Am Heart J* 2014;167:666-73.
- 60.** Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al.; Novara Atherosclerosis Study (NAS) Group. Impact of age on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: a single-centre cohort study. *Exp Gerontol* 2015;62:32-6.
- 61.** Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-23.
- 62.** Parodi G, Bellandi B, Comito V, et al. Residual platelet reactivity and outcomes with 5 mg prasugrel therapy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2014;176:874-7.
- 63.** Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012;125:2649-56.
- 64.** Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23 534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2934-41.
- 65.** Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al.; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373:997-1009.
- 66.** Ducrocq G, Amarenco P, Labreuche J, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients

TERAPIA ANTITROMBOTICA DEL PAZIENTE ANZIANO CON SCA

with coronary artery disease. *Circulation* 2013;127:730-8.

67. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intra-cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;75:693-8.

68. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.

69. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al.; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840-55.

70. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.

71. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79.

72. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.

73. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al.; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

74. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. 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. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al.; WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.

76. Sarafoff N, Martischniq 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.

77. Braun OÖ, Bico B, Chaudhry U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2015;135:26-30.

78. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 2015;169:472-8.e5.

79. Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164864> [accessed January 8, 2016].

80. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.

81. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.

82. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

83. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.

84. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

85. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al.; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211-21.

86. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.