

## L'aumento dell'età nell'angioplastica primaria: maggiore l'età, maggiore il vantaggio?

Corrado Vassanelli (MD, PhD, FESC)

Divisione Clinizzata di Cardiologia - Università degli Studi di Verona  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Verona

### Riassunto

I pazienti anziani con infarto miocardico sono ad elevato rischio, tuttavia non esistono studi randomizzati di grandi dimensioni che permettano di conoscere con certezza la miglior strategia di rivascolarizzazione in questi pazienti. L'assenza di informazioni associate alla presentazione clinica spesso atipica e tardiva ed alla frequente co-morbilità hanno contribuito alla importante sottoutilizzazione della riperfusione meccanica in questo gruppo di pazienti. Anche se i risultati immediati dell'angioplastica coronarica e dell'applicazione di stent endocoronarici hanno ottenuto buon successo angiografico, l'età rimane un fattore prognostico negativo a breve ed a lungo termine. Una strategia invasiva di rivascolarizzazione d'urgenza appare indicata nei pazienti anziani con infarto complicato da shock cardiogeno.

### Summary

Elderly patients with acute myocardial infarction are at high risk, however large randomized controlled trials evaluating the best reperfusion strategy in these patients are lacking. The absence of data, combined with often atypical and delayed presentation, the high comorbidity have all contributed to the substantial underutilization of mechanical reperfusion in this group of patients. Despite good immediate angiographic results of coronary angioplasty and of stenting, age is still a predictor of worse early and late clinical outcome. An early invasive strategy seems to be beneficial in elderly patients with cardiogenic shock.

**Parole chiave:** Infarto miocardico acuto, Anziani, Rivascolarizzazione miocardica

**Key words:** Myocardial infarction, Elderly patients, Myocardial reperfusion

L'età rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità per infarto miocardico acuto ad ST sopraslivellato (STEMI): anche tenendo conto delle variabili cliniche ed angiografiche, i pazienti di età superiore a 75 anni hanno rischio di morte da quattro a nove volte superiore al gruppo più giovane<sup>1,2</sup>. Nello studio italiano BLITZ la mortalità nella popolazione anziana con STEMI (296 pazienti di età > 75 anni, il 23% della casistica), è risultata cinque volte superiore a quella dei pazienti di età < 75 anni (19.9% vs 3.7%)<sup>3</sup>.

La tempestiva riperfusione del vaso coronarico correlato all'infarto, si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità. Malgrado l'incidenza ed il rischio più elevati nello STEMI fra i pazienti più anziani, molti studi randomizzati che hanno confrontato la riperfusione meccanica con quella farmacologica, hanno escluso sistematicamente i pazienti anziani<sup>4</sup> e quando inclusi, questi erano scarsamente rappresentati<sup>5</sup>.

Di conseguenza, il rapporto rischio/beneficio della terapia di riperfusione o della strategia ottimale di riperfusione negli anziani con STEMI sono poco conosciuti. La mancanza di dati, la frequente presentazione atipica e/o tardiva, l'elevata comorbilità hanno contribuito alla sottoutilizzazione di questa strategia terapeutica in questa popolazione<sup>6</sup>. L'età avanzata è uno dei fattori predittivi di omissione all'uso della terapia di riperfusione in pazienti potenzialmente eleggibili<sup>6</sup>. Purtroppo la ridotta presenza della popolazione anziana è costante in tutti gli studi randomizzati: in 465 studi che hanno arruolato 47778 pazienti con diagnosi di infarto miocardico acuto, gli anziani rappresentavano solo il 5.8% dei casi<sup>7</sup>.

Le principali informazioni sull'efficacia della riperfusione meccanica nello STEMI nei pazienti anziani proviene da analisi post-hoc che hanno documentato l'efficacia dell'angioplastica<sup>8-12</sup> anche se sono

evidenti notevoli variazioni negli endpoint principali, verosimilmente a causa della diversità della popolazione arruolata (Fig. 1 - A, B, C). In una recente meta-analisi nella quale sono stati utilizzati i dati individuali di 2635 pazienti arruolati in 11 studi randomizzati, l'angioplastica primaria è risultata superiore alla terapia trombolitica nel ridurre mortalità ed incidenza di infarto miocardico non fatale a 30 giorni in tutte le classi di età, ed in modo particolare nei pazienti > 70 anni (13.3% vs 23.6%)<sup>5</sup>.

L'età avanzata non è un fattore determinante la qualità della riperfusione. I pazienti più anziani hanno una riperfusione efficace (valutata mediante analisi della risoluzione dello slivellamento del tratto ST) dopo angioplastica, simile a quella dei più giovani<sup>13, 14</sup>. Quindi, l'incidenza maggiore di eventi avversi negli anziani non appare correlata alla procedura e l'assenza di riperfusione non è il meccanismo principale responsabile della maggiore mortalità e morbilità. Questa osservazione rinforza l'ipotesi che l'età avanzata di per sé non sia una controindicazione all'angioplastica primaria. D'altra parte, una riperfusione assente o incompleta è un importante predittore indipendente di prognosi negativa. L'ottimizzazione della riperfusione durante angioplastica primaria può essere ottenuta con l'uso di presidi meccanici (quali gli stent endocoronarici) e farmacologici (potenti farmaci antitrombotici). In uno studio recente l'angioplastica primaria seguita dall'inserzione sistematica di stent, non ha modificato significativamente la

mortalità nel gruppo di pazienti anziani, ma ha ottenuto una significativa riduzione dell'incidenza di reinfarto e di nuova rivascolarizzazione, con una minor incidenza di sanguinamenti rispetto alla terapia trombolitica<sup>15</sup>. Lo studio Abciximab Carbostent Evaluation (ACE) ha randomizzato 400 pazienti con STEMI ad angioplastica

con stent da solo o associato a trattamento con l'inibitore della glicoproteina IIb/IIIa abciximab<sup>16</sup>. I criteri di selezione molto ampi rendono questo studio rappresentativo del mondo reale; l'età avanzata non era un criterio di esclusione e la percentuale di pazienti ≥ 70 anni è stata del 38% nel braccio abciximab e del 35% in quello stent da solo. L'incidenza dell'endpoint primario (insieme di morte per ogni causa, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso trattato e ictus ad un mese dalla procedura) è risultata inferiore nel gruppo abciximab rispetto al gruppo stent (4.5% vs 10.5%,  $p = 0.023$ ), in larga misura per la minor incidenza di reinfarto. Nei pazienti ≥ 75 anni di età, l'uso di abciximab ha ridotto l'endpoint primario dal 17% a 11% (OR 0.61, 0.18-2.02 95% CI,  $p = 0.419$ ). All'analisi multivariata, l'età, assieme alla malattia multivasale, lo shock cardiogeno e la randomizzazione ad abciximab sono stati predittori

indipendenti dell'endpoint primario. È stato eseguito un solo studio randomizzato (non ancora pubblicato), che ha confrontato in modo prospettico l'angioplastica primaria con la terapia trombolitica in pazienti > 70 anni di età<sup>17</sup>. Lo studio, che includeva pazienti con STEMI entro le 12 ore dal-

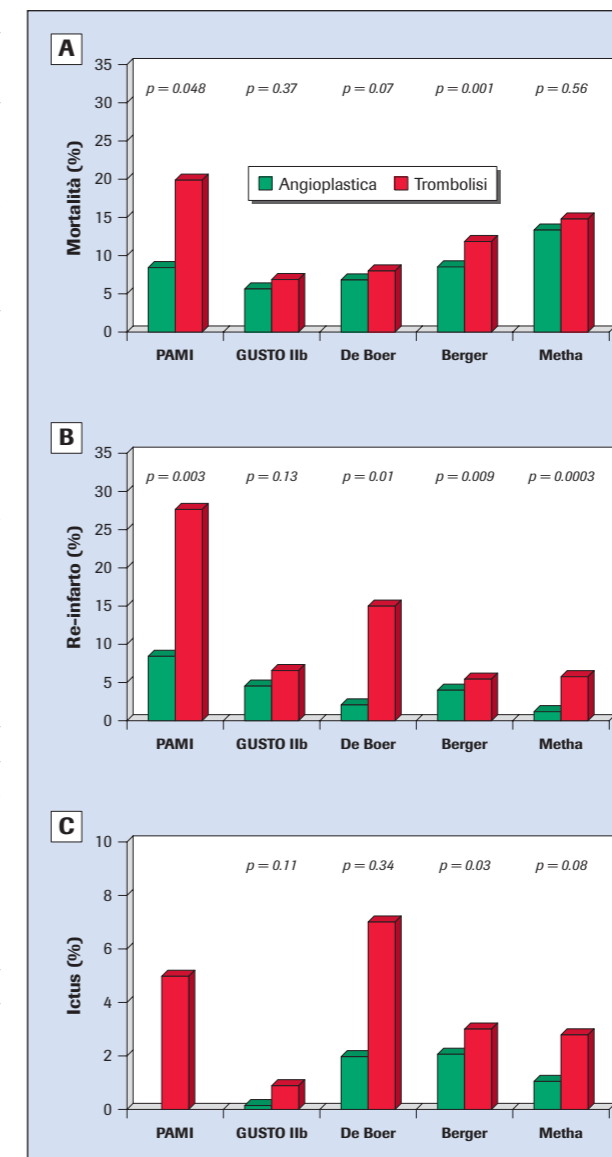


Fig. 1 - Incidenza di mortalità (A), re-infarto (B) ed ictus (C) negli studi randomizzati di confronto tra rivascolarizzazione meccanica (angioplastica coronarica) e trombolisi. Analisi nel sottogruppo di pazienti anziani.

l'esordio, è stato sospeso per difficoltà nell'arruolamento, dovuto al diffuso convincimento dei centri americani partecipanti sulla superiorità della riperfusione meccanica. I risultati hanno dimostrato che l'angioplastica primaria non era statisticamente superiore alla terapia trombolitica nel ridurre l'incidenza dell'end point primario (morte o ictus invalidante) e del reinfarto. Tra i pazienti di età compresa tra 70 ed 80 anni, vi è stata una non significativa riduzione del 36% nell'incidenza di morte/accidente cerebrovascolare, ed una riduzione statisticamente significativa del 55% nell'end point combinato (morte/accidente cerebrovascolare/reinfarto). Nei pazienti ultraottantenni, una strategia non presentava vantaggi sull'altra. Secondo l'investigatore principale, i risultati possono essere in parte spiegati dai risultati migliori del previsto nel gruppo trombolisi, probabilmente per la maggior sicurezza derivante dal basso dosaggio di eparina e della disponibilità dell'angioplastica di salvataggio.

Lo shock cardiogeno è una complicazione non infrequente dello STEMI (5%-15%) con elevata mortalità a breve termine (50%-80%). Il potenziale beneficio delle strategie invasive nei pazienti con shock cardiogeno post-infartuale è stato valutato nello studio SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock (SHOCK) che ha dimostrato un significativo vantaggio della rivascolarizzazione d'urgenza rispetto ad una strategia di iniziale stabilizzazione medica (mortalità ad un anno del 53% vs 66%,  $p < 0.03$ )<sup>18</sup>. Tuttavia, nel sottogruppo di 56 pazienti > 75 anni di età, non vi fu differenza statistica fra le due strategie. Tuttavia, nel registro SHOCK di maggiori dimensioni che ha raccolto tutti i pazienti considerati per il trial randomizzato, ma non arruolati, vi era un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti anziani inviati alla rivascolarizzazione urgente su base clinica al confronto del trattamento medico conservativo<sup>19, 20</sup>.

La prognosi peggiore a breve e medio termine,

anche dopo riperfusione, è probabilmente determinata dalla maggior incidenza di co-morbilità cardiache ed extracardiache nei pazienti anziani. Nello studio CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), l'uso sistematico di stent endocoronarici, ma non il trattamento con abciximab, si è dimostrato benefico nel ridurre la necessità di rivascolarizzazione a 30 giorni e ad 1 anno nei pazienti anziani<sup>21</sup>. Nonostante un risultato angiografico immediato sovrapponibile a quello dei più giovani, l'età rimaneva un predittore indipendente di mortalità sia a breve che a lungo termine. Gli anziani erano più frequentemente di sesso femminile, con storia di malattia cerebrovascolare, vasculopatia periferica, ipertensione e dislipidemia. Erano inoltre presenti altri fattori prognostici sfavorevoli quali lo scompenso cardiaco, una ridotta frazione di eiezione, un maggior ritardo alla riperfusione, malattia coronarica più estesa e arterie coronariche di minor calibro. Va tuttavia ricordato come, tra le variabili che influenzano il risultato della rivascolarizzazione meccanica negli anziani, un ruolo rilevante abbia l'esperienza del centro in cui viene trattato il paziente, determinata dal numero di procedure eseguite in pazienti con sindromi coronariche acute<sup>22</sup>.

In conclusione, le informazioni disponibili sugli anziani con STEMI sono assai carenti. L'età rimane un fattore prognostico negativo, anche per la presenza di co-morbilità cardiache ed extracardiache. La valutazione della miglior strategia per ottenere una riperfusione efficace (angioplastica primaria immediata, trasferimento per eseguire la riperfusione meccanica anche quando è previsto un ritardato arrivo al centro di interventistica, trombolisi) così come l'uso di terapie aggiuntive in questi pazienti richiede studi prospettici randomizzati di ampie dimensioni specificatamente strutturati. Dai dati disponibili il vantaggio della riperfusione meccanica sembra evidente soprattutto nei pazienti con shock cardiogeno.

## Bibliografia

1. Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JM, et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 331-7.
2. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with throm-

bolysis. The investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2).

3. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative

- review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
5. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-57.
  6. Rathore SS, Mehta RH, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Effects of age on the quality of care provided to older patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 114: 307-15.
  7. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 708-13.
  8. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
  9. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hooftje JC, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1723-8.
  10. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999; 282: 341-8.
  11. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147: 253-9.
  12. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 370-7.
  13. Prasad A, Stone GW, Aymong E, et al. Impact of ST-segment resolution after primary angioplasty on outcomes after myocardial infarction in elderly patients: an analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2004; 147: 669-75.
  14. Sakai K, Nakagawa Y, Soga Y, et al. Comparison of 30-day outcomes in patients < 75 years of age versus > or = 75 years of age with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1018-21.
  15. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145: 862-7.
  16. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879-85.
  17. Grines C. Senior Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (SENIOR PAMI) study. TCT. Washington, DC., October 16-21, 2005.
  18. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 190-2.
  19. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003; 24: 828-37.
  20. Dzavik V, Sleeper LA, Picard MH, et al. Outcome of patients aged > or = 75 years in the SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock (SHOCK) trial: do elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock respond differently, to emergent revascularization? *Am Heart J* 2005; 149: 1128-34.
  21. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004; 110: 1598-604.
  22. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 1640-8.



## LETTERE AL DIRETTORE

Allo scopo di attivare un più proficuo e continuo dialogo ed interscambio di idee fra Redazione della rivista, Autori e Lettori, tutti i Soci sono invitati ad inviare "Lettere" al Direttore, con commenti, osservazioni personali ed eventuali critiche sul contenuto della Rivista, o proposte su temi che si vorrebbero vedere trattati. Il Direttore risponderà nel numero successivo della rivista, direttamente o tramite l'Autore o l'esperto più competenti. Nella rubrica "Lettere al Direttore" potranno trovare spazio anche dibattiti a distanza fra i lettori, su temi controversi, dialoghi che potranno continuare su numeri successivi della rivista.