

# Rassegne

## L'angioplastica coronarica nei pazienti anziani

Francesco Liistro, Antonio Colombo

*Cardiologia Interventistica, EMO Centro Cuore Columbus e Ospedale San Raffaele, Milano*

*Key words:*

Coronary angioplasty;  
Elderly; Myocardial  
revascularization;  
Stent.

Developed nations are experiencing an unprecedented growth in the number of elderly citizens. Thanks to the modernization of both society and medical care, over the past century, life expectancy in most countries has nearly doubled. The elderly (80 years or over) represent the fastest-growing segment of our population. Owing to their age, the elderly are more afflicted with chronic diseases, including coronary artery disease. Recently, clinicians became more aggressive in the use of invasive cardiovascular diagnostic tests in these patients. With regard to younger patients, we have a wealth of data from large, randomized trials that defined which subsets of patients benefit from revascularization therapies. However, because the very elderly were severely underrepresented in these randomized studies, we have almost no information concerning the choice of treatment in these patients.

Initial results of percutaneous revascularization procedures in elderly patients come from retrospective analysis performed during the pre-stent era. In these studies a procedural mortality risk 5-fold higher in patients > 80 years compared with those < 60 is reported. With the advent of coronary stenting, a significant increase in the rate of procedural success and a reduction in the incidence of procedural mortality, acute myocardial infarction and emergency coronary artery bypass grafting were observed also in the elderly. These initial positive results prompted physicians to treat patients with impaired clinical conditions and with unfavorable angiographic characteristics, resulting in a long-term freedom from major adverse cardiac events comparable to those observed in younger patients (78% in patients < 70 years vs 75% in patients > 80 years). The comparison between the percutaneous approach and the surgical approach to coronary artery disease in the elderly has its major limitation in the lack of data from randomized trials. The available information suggests similar results with the two different strategies (5-year survival rate: 85.7% for the coronary artery bypass grafting group vs 81.4% for the percutaneous revascularization group) with a clear benefit in favor of surgery only in diabetic patients.

The only constant difference is the need of a repeat intervention which is significantly higher for the percutaneous approach. Furthermore, the introduction of newer percutaneous devices suitable for the recanalization of totally occluded coronary arteries could increase the completeness of the revascularization achieved with the percutaneous approach with a positive effect on the long-term outcome. These considerations could be "out of time" if the results obtained with the use of drug-eluting stents observed in selected patient populations will be confirmed in larger trials and in routine clinical practice. Whereas the advantages of the percutaneous versus the surgical approach in the elderly have not been fully clarified in patients with stable or unstable angina, primary angioplasty appears to be a very promising strategy in old patients with acute myocardial infarction. The improved clinical success with percutaneous revascularization in the elderly (acute mortality in patients > 85 years: 28.4% reperfused vs 38.5% not reperfused;  $p = 0.001$ ) has to be related to the use of stents and to IIb/IIIa antagonists.

In conclusion, when an old patient needs myocardial revascularization, the percutaneous approach should, in our opinion, be considered the treatment of choice in subjects either with stable or unstable angina and in those with acute myocardial infarction. At present, surgical revascularization provides better results in diabetic patients. The advent of drug-eluting stents may change many of the current limitations of percutaneous revascularization and further expand the use of this strategy.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (1): 1-8)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto l'11 ottobre  
2001; accettato il 28  
novembre 2001.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Antonio Colombo

*Cardiologia Interventistica  
EMO Centro Cuore  
Columbus  
Via Buonarroti, 48  
20145 Milano  
E-mail:  
columbus@micronet.it*

### Introduzione

In seguito al moderno sviluppo tecnologico che ha interessato molte discipline scientifiche e al progresso della scienza medica sia nel campo diagnostico che terapeutico, si è assistito ad una progressiva e singolare crescita dell'età media delle popolazioni del mondo occidentale con incremento quasi del 50% di aspettativa di vita nell'ultimo secolo. Una persona di 65 anni

ha un'aspettativa di vita in media di altri 17 anni e una persona di 80 anni di altri 8<sup>1</sup>. In particolare, nell'ambito delle diverse fasce di età, quella con età > 80 anni ha mostrato in assoluto la crescita più veloce. Questo fenomeno in associazione con la riduzione della natalità osservata in diverse società occidentali, porterà ad un "invecchiamento" della popolazione con incremento percentuale delle fasce di età > 80 anni. Viene stimato che nel 2050 il numero di persone

di età > 80 anni negli Stati Uniti sarà triplicato. Le persone appartenenti a tali fasce di età, hanno una maggiore incidenza di malattie cronico-degenerative tra cui l'aterosclerosi, coronarica e periferica. Viene stimato che il 30% dei pazienti con età > 80 anni sia affetta da cardiopatia ischemica e che il 50% di essi andrà incontro a morte per questa patologia<sup>2</sup>.

L'approccio diagnostico non invasivo della cardiopatia ischemica dell'anziano è fortemente influenzato dalle limitazioni di carattere fisico relative all'età e all'eventuale presenza di patologie associate. Tuttavia la scintigrafia miocardica da sforzo con tallio 201 o in alternativa la scintigrafia con dipiridamolo forniscono dei dati significativi per una stratificazione prognostica del paziente anziano<sup>3</sup>. La decisione di un approccio invasivo e la scelta del tipo di strategia terapeutica, chirurgica o interventistica, mostra tuttavia nella popolazione anziana delle limitazioni dovute principalmente alla carenza di dati scientifici. I maggiori trial clinici che hanno comparato l'approccio invasivo della cardiopatia ischemica con quello conservativo ed hanno selezionato dei sottogruppi di pazienti che si avvantaggiano più dell'uno rispetto all'altro, mostravano come criterio di esclusione l'età > 70-75 anni<sup>4</sup>. Di conseguenza, l'individuazione dei pazienti con età > 75 anni che ottengono un maggiore beneficio da un approccio invasivo rispetto al trattamento conservativo è tuttora non chiaramente delineata. Questa lacuna scientifica è il principale fattore determinante il differente comportamento dei cardiologi clinici al momento di stabilire l'indicazione ad esame coronarografico nel paziente ottuagenario. In considerazione dell'assenza di dati certi e l'impossibilità di una corretta valutazione del verosimile miglioramento degli stessi in seguito al progresso della cardiologia interventistica osservato negli ultimi anni, il giustificare una strategia conservativa con il dogma *primum non nocere* potrebbe essere errato particolarmente in soggetti ad alto rischio di eventi acuti. La decisione di un approccio invasivo e la quantificazione del rischio dello stesso nella popolazione di età > 75 anni viene estrapolata, nella pratica clinica routinaria, dai risultati ottenuti nei pazienti più giovani arruolati nei trial multicentrici o dai risultati di studi retrospettivi<sup>5,6</sup>. Tuttavia, l'applicazione da parte del cardiologo di questi risultati è soggetta a forti variazioni individuali per cui solo 1 paziente su 6 con età > 75 anni va incontro ad esame coronarografico dopo infarto miocardico acuto (IMA)<sup>7,8</sup>. Questa selezione operata dal cardiologo di base potrebbe essere fonte di *bias* al momento della valutazione dei risultati ottenuti. I dati a disposizione non sono quelli relativi alla popolazione anziana in generale, ma solo a quei pazienti che per scelta clinica sono andati incontro ad intervento percutaneo. Di conseguenza, i dati relativi ai risultati dell'approccio percutaneo nei pazienti anziani provengono da studi retrospettivi spesso limitati all'esperienza di un singolo centro.

## Studi effettuati nell'era pre-stenting

Il primo grande studio retrospettivo relativo ai pazienti ottuagenari sottoposti ad angioplastica coronarica (PTCA) dal 1987 al 1990, epoca pre-stenting, proviene dal National Medicare Claims Database<sup>9</sup>. In questo studio la mortalità ospedaliera è del 7%. Tuttavia lo studio si riferisce al periodo pre-stenting coronarico e presenta delle lacune riguardo a dati clinici ed angiografici che limitano la possibilità di ulteriori analisi mirate all'individuazione di sottogruppi di pazienti a più alto rischio. Un successivo studio retrospettivo di 12 100 pazienti sottoposti a PTCA dall'ottobre 1989 al dicembre 1993<sup>10</sup> ha mostrato nei pazienti anziani una maggiore incidenza di coronaropatia trivasale, con stenosi coronariche più severe e complesse e un'incidenza di angina instabile rispetto ai pazienti di età < 60 anni. Nonostante queste differenze il successo angiografico non ha mostrato variazioni significative. In questo studio il rischio di complicanze procedurali, ed in particolare di IMA aumenta di 1.5 volte e il rischio di morte di 5 volte nei pazienti ottuagenari rispetto ai pazienti di età < 60 anni. Tuttavia l'incidenza assoluta di IMA e la mortalità dei pazienti ottuagenari è del 3.4 e 3.2% rispettivamente. In entrambi gli studi menzionati non viene riportato un rischio maggiore di bypass d'urgenza nei pazienti ottuagenari. Questo dato potrebbe essere interpretato dalla riluttanza ad intervenire chirurgicamente nel paziente anziano in caso di complicanze durante PTCA.

## Studi effettuati nell'era dello stenting coronarico

L'introduzione dello stenting coronarico ha determinato da un lato una riduzione di bypass coronarico d'urgenza e di IMA postprocedurale, dall'altro una modificazione delle indicazioni all'intervento percutaneo con pazienti sempre più complessi da un punto di vista clinico e angiografico. Nello studio riportato da Thompson et al.<sup>11</sup> vengono paragonati risultati ottenuti con PTCA dal 1980 al 1989 in pazienti con età > 65 anni con quelli ottenuti dal 1990 al 1992, albore dello stenting coronarico. In quel periodo, l'uso dello stenting coronarico era limitato ai casi di dissezione non trattabile con gonfiaggi prolungati e ai casi di occlusione acuta del vaso. Da questo studio si può osservare che nei pazienti trattati più recentemente vi è una significativa riduzione della mortalità ospedaliera (3.3 vs 1.4%;  $p = 0.014$ ), del bypass coronarico d'urgenza (5.5 vs 0.65%;  $p = 0.001$ ) e dell'evento combinato mortalità e IMA (6.3 vs 3.4%;  $p = 0.005$ ). Tuttavia al miglioramento dei risultati immediati non corrisponde un altrettanto miglioramento dei risultati ad 1 anno con una percentuale di pazienti sopravvissuti e liberi da eventi del 66.7% della popolazione dal 1988 al 1990 e del 54.9% dal 1990 al 1992 ( $p = 0.001$ ).

Nonostante siano trascorsi solo 10 anni, questi risultati appartengono ad una fase iniziale della cardiologia interventistica. Infatti la PTCA ha avuto nell'ultimo decennio un'evoluzione tale da diventare la più frequente modalità di rivascolarizzazione miocardica. La ragione di questo progresso estremamente veloce è in parte da attribuire alle innovazioni tecnologiche che hanno portato all'utilizzo di materiali sempre più efficaci e idonei alla finalità terapeutica come i nuovi stent premontati con migliore profilo e flessibilità e dall'altro alla scoperta di molecole farmacologiche in grado di fornire un migliore controllo dell'aggregazione piastrinica con conseguente riduzione delle complicanze. Nello studio di Abizaid et al.<sup>12</sup> 2534 pazienti consecutivi sono stati sottoposti ad impianto elettivo di stent Palmaz-Schatz in 3965 stenosi coronariche. I pazienti sono stati divisi in tre sottogruppi in relazione all'età  $\leq 70$  anni, da 71 a 80 anni e  $> 80$  anni. Le caratteristiche cliniche ed angiografiche mettono in evidenza nella popolazione ottuagenaria una maggiore incidenza di sesso femminile, angina instabile, diabete mellito, pregresso IMA, ridotta frazione di eiezione (FE), pregresso bypass aortocoronarico (CABG), lesioni di tipo B/C, flusso TIMI  $< 3$ , broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica, vasculopatia cerebrale e periferica. Nonostante tali differenze significative, il successo angiografico è simile nei tre gruppi (97, 96 e 96% rispettivamente). La mortalità intraospedaliera è tuttavia riportata con una frequenza maggiore nei pazienti con età  $> 80$  anni rispetto ai pazienti con età compresa tra 71 e 80 anni e a quelli con età  $\leq 70$  anni (3.0 vs 0.7 vs 0.2%;  $p = 0.001$ ), a parità di incidenza di IMA e CABG emergente.

Nonostante dopo la dimissione la mortalità continui ad essere più elevata nei pazienti con età  $> 80$  anni, la percentuale di pazienti liberi da eventi cardiaci avversi ad un follow-up medio di  $12.4 \pm 11.5$  mesi (78 vs 77 vs 75% rispettivamente) è sovrapponibile nei tre gruppi. Questo fatto viene spiegato da una ridotta incidenza di ripetuta rivascolarizzazione nei pazienti ottuagenari che controbilancia l'elevata mortalità. Tuttavia in questo studio non si è presa in considerazione la differenza tra mortalità cardiaca e mortalità non cardiaca a cui inevitabilmente i pazienti ottuagenari sono a più alto rischio.

Simili risultati sono riportati da De Gregorio et al.<sup>13</sup> in una popolazione di 137 pazienti con età  $> 75$  anni sottoposta a stenting coronarico dal 1993 al 1997. Anche in questo studio la popolazione anziana si caratterizzava per un valore più basso di FE ventricolare sinistra, una maggiore incidenza di coronaropatia trivasale, angina instabile e lesioni calcifiche rispetto a 2551 pazienti di età  $< 75$  anni trattati nello stesso periodo. Nonostante il successo angiografico sovrapponibile nelle due popolazioni (90 vs 93%;  $p = 0.1$ ), l'incidenza di complicanze procedurali ed in particolare di IMA (2.9 vs 1.7%;  $p = 0.2$ ), bypass d'urgenza (3.7 vs 1.4%;  $p = 0.04$ ) e di mortalità (2.2 vs

0.12%;  $p = 0.0001$ ) è maggiore nella popolazione anziana. Il follow-up angiografico a 6 mesi ha mostrato una maggiore incidenza di restenosi nei pazienti anziani (47 vs 28%;  $p = 0.0007$ ) e il follow-up clinico a 12 mesi un'incidenza di pazienti liberi da eventi del 54% con una mortalità del 9%. È tuttavia da considerare che nei pazienti di età  $< 75$  anni la percentuale di rivascolarizzazione completa è stata del 54 contro il 31% della popolazione anziana. Questa discrepanza potrebbe essere dovuta al fatto che il cardiologo interventista decide di eseguire nell'anziano una rivascolarizzazione parziale mirata alla risoluzione della lesione colpevole in considerazione dell'elevata percentuale di complicanze riportate in questi pazienti. Non si può quindi escludere che la rivascolarizzazione incompleta possa contribuire all'elevata mortalità riportata ad 1 anno dalla procedura. L'analisi dei pazienti deceduti ha inoltre mostrato la presenza di angina instabile (80%), pregresso IMA (60%), ridotta FE (45.6%) e coronaropatia multivasale (100%) con incidenza maggiore rispetto al resto della popolazione.

In un recente studio di 21 516 pazienti sottoposti ad angioplastica dal 1980 al 1996 e suddivisi in cinque gruppi di età si è evidenziato l'impatto dell'età e della presenza di alcune variabili cliniche sulla mortalità<sup>14</sup>. Questo studio riporta una forte correlazione tra età e mortalità sia intraospedaliera (3.4% in pazienti con età  $\geq 80$  anni verso un valore dello 0.3% nei pazienti di età  $< 60$  anni;  $p < 0.001$ ) sia a 5 anni (35 vs 5%;  $p = 0.0001$ ). I risultati dell'analisi multivariata hanno indicato età avanzata, bassa FE, diabete mellito, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, PTCA di un bypass venoso e coronaropatia multivasale come variabili associate in maniera statisticamente significativa con la mortalità. Nonostante tali variabili siano presenti con maggiore incidenza nella popolazione anziana, l'età risulta la variabile più strettamente correlata alla mortalità (odds ratio 65; intervallo di confidenza-IC 95% 1.56-1.73;  $p = 0.001$ ). Inoltre, il modello non ha subito delle variazioni confrontando i risultati ottenuti dal 1980 al 1995 e quelli ottenuti dal 1996 in poi.

### Rivascolarizzazione chirurgica nell'anziano

L'approccio chirurgico in pazienti anziani con queste caratteristiche presenta un alto rischio di mortalità sia intraospedaliera sia a lungo termine rispetto ad una popolazione più giovane<sup>15-19</sup>. Uno studio recente dove sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi a 190 pazienti con età  $> 75$  anni sottoposti a CABG dal 1991 al 1998 in Giappone, ha mostrato una mortalità intraospedaliera del 3.2% nei pazienti anziani verso il valore di 0.9% dei 1380 pazienti più giovani operati nello stesso periodo e una mortalità tardiva del 16.2% nei pazienti anziani e del 7% nei pazienti giovani<sup>20</sup>. Risultati simili sono riportati da altri autori<sup>21,22</sup>.

A differenza di quanto osservato dagli studi sulla PTCA negli anziani, l'età > 75 anni (rischio relativo-RR 3.4; IC 95% 1.3-9.1; all'analisi univariata,  $p < 0.05$ ; all'analisi multivariata,  $p = \text{NS}$ ) non è la variabile maggiore associata con la mortalità intraospedaliera. Infatti la presenza di alcune comorbidità associate come l'insufficienza renale (RR 5.9; IC 95% 2.3-14.8; analisi multivariata  $p = \text{NS}$ ) o l'anamnesi positiva per insufficienza cardiaca (RR 7.9; IC 95% 3.2-19.7; analisi multivariata  $p < 0.05$ ) o la presenza di valvulopatia (RR 6.8; IC 95% 2.6-17.5; analisi multivariata  $p < 0.05$ ) hanno una correlazione statisticamente più valida. La mortalità tardiva ad un follow-up medio di  $2.7 \pm 1.8$  anni per il gruppo anziano e di  $3.0 \pm 1.8$  anni per il gruppo più giovane ha mostrato una netta differenza (9.3% nel gruppo anziano vs 5.1% nel gruppo giovane;  $p < 0.05$ ) non dovuta ad una maggiore mortalità cardiaca dell'anziano (1.6 vs 2.0%;  $p = \text{NS}$ ) ma ad una maggiore mortalità non cardiaca (7.6 vs 3.1%;  $p = 0.005$ ).

Anche per quanto riguarda la mortalità tardiva, l'età non è la variabile predittiva più valida statisticamente (RR 2.0; IC 95% 1.2-3.4; analisi multivariata  $p = \text{NS}$ ). Le variabili correlate alla mortalità tardiva sono pregresso IMA (RR 2.8; IC 95% 1.6-5.0;  $p < 0.05$ ), bassa FE (RR 3.0; IC 95% 1.9-4.8;  $p < 0.05$ ), la presenza di insufficienza renale (RR 4.4; IC 95% 2.7-7.1;  $p < 0.001$ ) e arteriopatia periferica (RR 3.5; IC 95% 1.9-6.4;  $p < 0.05$ ).

### **Rivascolarizzazione percutanea verso rivascolarizzazione chirurgica**

Un possibile paragone dei dati provenienti dagli studi retrospettivi relativi all'approccio interventistico verso l'approccio chirurgico è estremamente complesso e mostra delle difficoltà relative alla diversità delle popolazioni studiate e alla non completa uguaglianza delle variabili che codificano il rischio percutaneo e quello chirurgico. È infatti nota la non propensione del chirurgo ad intervenire nel paziente anziano, soprattutto se sono presenti delle comorbidità come l'insufficienza renale, stenosi carotidiche o severa broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Non si deve inoltre sottovalutare nell'analisi della mortalità a lungo termine l'importanza della completezza della rivascolarizzazione chirurgica rispetto a quella percutanea spesso limitata al trattamento della lesione *culprit*<sup>23</sup>. La mancanza inoltre di distinzione della mortalità cardiaca dalla non cardiaca negli studi interventistici qui riportati pone dei forti limiti alla comparazione. Un recente lavoro derivato da un trial multicentrico ha comparato i risultati immediati e a lungo termine dell'approccio chirurgico verso quello percutaneo in pazienti con età > 65 anni<sup>24</sup>. I risultati immediati non hanno mostrato differenza relativa alla mortalità tra le due strategie (1.7 vs 1.7%;  $p = \text{NS}$ ) con

una maggiore incidenza di eventi avversi cerebrali dopo CABG (1.7 vs 0.2%;  $p = 0.01$ ) ed una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca dopo PTCA (1.3 vs 4.0%;  $p = 0.01$ ). I risultati a 5 anni documentano una sopravvivenza dell'85.7% dopo CABG e dell'81.4% dopo PTCA con una mortalità cardiaca maggiore nei pazienti sottoposti a PTCA. Tuttavia, se l'analisi viene fatta escludendo i pazienti diabetici tale differenza non è più presente. In accordo con tutti i maggiori studi che hanno utilizzato metodiche di rivascolarizzazione percutanea nei pazienti più giovani, la necessità di ripetere la procedura di rivascolarizzazione è maggiore nei pazienti sottoposti a PTCA rispetto a quelli sottoposti a CABG anche nei pazienti anziani. Nei prossimi anni, quest'ultima differenza potrebbe non essere più così elevata in considerazione dei risultati incoraggianti ottenuti con l'impianto degli stent ricoperti da farmaci con proprietà antiproliferative<sup>25</sup>.

L'introduzione della rivascolarizzazione miocardica mediante condotti arteriosi e la possibilità di eseguire l'intervento chirurgico a cuore battente, evitando le problematiche derivanti dalla circolazione extracorporea, sembrano aver contribuito ad una riduzione delle complicanze postchirurgiche e potrebbero essere considerate in futuro la strategia chirurgica appropriata per i pazienti ad alto rischio come gli anziani<sup>26-33</sup>. Un particolare vantaggio potrebbe essere quello dell'attenuazione nel declino delle funzioni cognitive considerata come complicanza dell'intervento di CABG e legata alla necessità della circolazione extracorporea.

Un recente studio ha dimostrato che un significativo declino delle funzioni cognitive è osservabile alla dimissione in tre quarti dei pazienti sottoposti a CABG, e in un quarto dei pazienti a 6 mesi. L'analisi di regressione logistica multivariata effettuata su questa popolazione di 261 pazienti ha evidenziato l'età ( $p = 0.01$ ) come fattore predittivo di declino delle funzioni cognitive<sup>34</sup>. In contrapposizione a questi risultati, l'impatto della PTCA sullo stato funzionale e sulla qualità della vita dei pazienti anziani è positivo e sovrapponibile a quello osservato nei pazienti giovani<sup>35</sup>.

### **Rivascolarizzazione percutanea verso terapia medica**

Un apporto importante è stato recentemente fornito dallo studio TIME (Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients)<sup>36</sup>. In questo studio 305 pazienti sono stati randomizzati a due strategie: 150 pazienti trattati con terapia medica ottimale e 155 trattati con rivascolarizzazione (PTCA o CABG o terapia medica quando la rivascolarizzazione non era attuabile). Nonostante un incremento non significativo della mortalità nel gruppo trattato con strategia invasiva, i pazienti liberi da eventi cardiovascolari avversi ad un follow-up di 6 mesi erano 113 nel gruppo rivascolarizzato rispetto a soli 52 nel gruppo trattato con terapia medica ( $p < 0.0001$ ).

## Inibitori del recettore IIb/IIIa piastrinico nell'anziano

Un'altra delle innovazioni recenti nel campo interventistico è stata l'introduzione degli inibitori dei recettori IIb/IIIa piastrinici. Numerosi trial randomizzati hanno dimostrato una riduzione degli eventi acuti dopo PTCA sia primaria che elettiva con l'uso di questi nuovi antiaggreganti. Il beneficio ottenuto dall'uso di queste molecole è esteso anche alla popolazione anziana. Uno studio che ha analizzato i risultati nei pazienti anziani sottoposti a PTCA e arruolati nei numerosi trial clinici randomizzati all'uso o meno di abiximab, ha dimostrato una netta riduzione dell'incidenza di morte e IMA a 30 giorni con l'uso dell'abiximab (10 vs 5.9%; RR 0.56; IC 95% 0.37-0.83)<sup>37</sup>. Inoltre, a differenza di quanto osservato con la terapia trombolitica, questo beneficio è stato ottenuto in assenza di un incremento del rischio di emorragie maggiori. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti con l'uso dell'eptifibatide o del tirofiban negli anziani con sindromi coronariche acute sottoposti ad intervento percutaneo<sup>37</sup>.

## Angioplastica primaria nel paziente anziano

Il miglioramento dei risultati della rivascolarizzazione miocardica percutanea negli anziani non si limita infatti alle sole procedure elettive ma si estende anche al trattamento delle sindromi coronariche acute<sup>38-40</sup> e dell'IMA. L'età avanzata è uno dei fattori determinanti l'elevata mortalità dei pazienti affetti da IMA<sup>41</sup>. Il netto miglioramento dei risultati ottenuto con l'introduzione della strategia riperfusoria, trombolitica o percutanea, si è osservato anche nella popolazione ottuagenaria.

Un recente studio effettuato in Israele ha confrontato i risultati nei pazienti con età  $\geq 75$  anni affetti da IMA trattati nel periodo in cui non era ancora in uso né la trombolisi né la riperfusione meccanica (1981-1983) con quelli ottenuti nel periodo in cui la riperfusione veniva praticata su larga scala (1992-1994)<sup>42</sup>. I risultati dimostrano una netta riduzione sia della mortalità a 30 giorni (38 vs 27%; RR 0.49; IC 95% 0.34-0.71) sia ad 1 anno (52 vs 38%; RR 0.62; IC 95% 0.50-0.76) nei pazienti trattati nel periodo in cui veniva effettuata la riperfusione.

Quando si prende in considerazione il periodo in cui il trattamento con riperfusione veniva effettuato routinariamente, la mortalità ad 1 anno era nettamente inferiore nei pazienti riperfusi rispetto a quelli trattati con terapia conservativa per impossibilità di effettuare la riperfusione (29 vs 49%; RR 0.45; IC 95% 0.31-0.67). Nonostante il miglioramento dei risultati clinici con l'avvento della riperfusione, l'età avanzata rappresenta ancora uno dei principali fattori correlati con la mortalità nei pazienti affetti da IMA.

Nello studio MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction)<sup>43</sup> che si prefiggeva la valutazione delle modalità di trattamento dei pazienti affetti da IMA, nonostante il maggiore beneficio in termini di ridotta mortalità ottenuto nei pazienti con età  $> 85$  anni (28.4 vs 38.5%;  $p = 0.001$ ) trattati con riperfusione, gli stessi mostravano una mortalità maggiore rispetto ai pazienti di età compresa tra 75 e 85 anni (21.8 vs 29.4%;  $p = 0.001$ ). Questo dato emerge anche dallo studio GUSTO I<sup>44</sup> dove la mortalità dei pazienti con età  $> 75$  anni era del 21.1% verso una mortalità della popolazione globale del 7% e dal PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction)<sup>45</sup> dove l'età  $> 65$  anni era una variabile indipendente predittiva della mortalità nei pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno.

I trial mirati alla valutazione rischio-beneficio tra la terapia trombolitica e PTCA primaria, hanno dimostrato dei risultati più favorevoli con PTCA. In una meta-analisi del PAMI e dei trial eseguiti a Zwolle e alla Mayo Clinic hanno mostrato nei pazienti anziani una netta riduzione della mortalità dei pazienti trattati con PTCA primaria rispetto alla trombolisi<sup>46</sup>. Questo dato è stato confermato ulteriormente dallo studio GUSTO IIB in pazienti con età  $> 70$  anni<sup>47</sup>.

Il vantaggio della PTCA primaria non è confinato al periodo di ospedalizzazione ma si estende a lungo termine. I risultati a 6 mesi di dieci studi randomizzati comparanti la PTCA primaria verso la trombolisi nei pazienti con età  $> 60$  anni hanno confermato una netta riduzione del rischio di morte e di reinfarto nei pazienti trattati con PTCA<sup>48</sup>.

La principale limitazione della terapia trombolitica nell'anziano è rappresentata dall'elevato rischio di emorragia cerebrale. Uno studio recente documenta il limitato beneficio della terapia trombolitica quando è eseguita in pazienti con età  $> 75$  anni in particolare se ipertesi, con vasculopatia periferica e insufficienza renale<sup>49,50</sup>. Nonostante la PTCA primaria sia il trattamento preferenziale nei pazienti anziani con IMA, la mortalità è riportata con una frequenza di 5 volte superiore rispetto ai pazienti più giovani<sup>51</sup>. La spiegazione di questa elevata mortalità non è stata ancora completamente risolta. Infatti dati contrastanti emergono da studi recenti sulla mortalità ospedaliera dopo PTCA primaria nei pazienti anziani. In particolare è opportuno capire se l'elevata mortalità è da attribuire all'età avanzata in senso assoluto o se la presenza di fattori clinici, angiografici e procedurali associati maggiormente all'età avanzata siano la reale spiegazione. Risultati da una meta-analisi di recenti trial sulla PTCA primaria (PAMI 2, Stent PAMI e PAMI senza cardiocirurgia di supporto) mirata all'individuazione delle variabili cliniche, emodinamiche ed angiografiche predittive della mortalità in 3032 pazienti trattati con intervento coronarico percutaneo ha indicato l'età  $> 75$  anni, la bassa FE, un flusso TIMI finale  $< 3$ , un'alta classe Killip, e la necessità del contropulsatore aortico come le variabili più si-

**Tabella I.** Principali studi sulla rivascolarizzazione nei pazienti anziani.

Studio	N. pazienti	Età (anni)	Periodo	Tipo di trattamento	Circostanze intervento	Mortalità acuta (%)	Durata follow-up	Mortalità tardiva (%)	Liberi da eventi (%)
Jollis et al. <sup>9</sup>	20 006	≥ 80	1987-1990	PTCA	Elettivo	7			
Wennberg et al. <sup>10</sup>	12 100	≥ 80	1989-1993	PTCA	Elettivo	3.2			
Thompson et al. <sup>11</sup>	1750	> 65	1992	PTCA	Elettivo	1.4	1 anno		54.9
Abizaid et al. <sup>12</sup>	2534	> 70	1994-1996	PTCA	Elettivo	0.2-3	1 anno		75-78
De Gregorio et al. <sup>13</sup>	137	> 75	1993-1997	PTCA	Elettivo	2.2	1 anno	9	54
Taddei et al. <sup>14</sup>	21 516	≥ 80	1980-1996	PTCA	Elettivo	3.4	5 anni	35	
Hirose et al. <sup>20</sup>	190	> 75	1991-1998	CABG	Elettivo	3.2	2.8 anni	16.2	
Mullany et al. <sup>24</sup>	1829	> 65		CABG	Elettivo	1.7	5 anni		85.7
				PTCA		1.7			81.4
TIME <sup>36</sup>	305	≥ 75	1995-2000	PTCA+CABG vs terapia medica	Elettivo	?	6 mesi	8.4	73.8
Talwalkar et al. <sup>21</sup>	100	≥ 80	1989-1991	CABG	Elettivo e IMA	8	4 anni	4	35
Williams et al. <sup>22</sup>	300	≥ 80	1989-1994	CABG	Elettivo e IMA	11	4.5 anni		73
Mak et al. <sup>37</sup>	7860	> 70	1995-1999	PTCA	Elettivo e IMA	5.9			74.6
Gottlieb et al. <sup>42</sup>	366	≥ 75	1992-1994	PTCA	IMA	27	1 anno	38	
				CABG					
				Trombolisi					
Haase et al. <sup>43</sup>	1430	> 75	1994-1997	Trombolisi	IMA	26.4			
GUSTO I <sup>44</sup>	3655	> 75	1990-1993	Trombolisi	IMA	21.1			
DeGeare et al. <sup>53</sup>	452	> 65	1990-1998	PTCA	IMA	10.2			
Matetzky et al. <sup>52</sup>	48	≥ 80	1997-1999	PTCA	IMA	8.3	18.2 mesi	7.1	
GUSTO IIB <sup>47</sup>	82	> 70	1994-1996	PTCA	IMA	10.1			

CABG = bypass aortocoronarico; IMA = infarto miocardico acuto; PTCA = angioplastica coronarica.

gnificative predittive della mortalità<sup>51</sup>. In un altro studio recente sulla PTCA primaria nei pazienti ottuagenari si è osservata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca o morte in 48 pazienti ottuagenari rispetto ai 181 pazienti più giovani (32 vs 9%;  $p = 0.004$ ) trattati nello stesso periodo. Tuttavia l'analisi di regressione logistica ha identificato la necessità del contropulsatore aortico, la classe Killip e il successo dell'angioplastica come uniche variabili predittive di insufficienza cardiaca e di morte, l'età e l'età > 80 anni non significativamente associate a questi eventi avversi<sup>52</sup>.

La tabella I<sup>9-14,20-22,24,36,37,42-44,47,52,53</sup> riassume i risultati dei principali studi che hanno valutato la rivascolarizzazione coronarica nei pazienti anziani.

## Conclusioni

Quando una rivascolarizzazione appare indicata, quella percutanea dovrebbe sempre costituire il primo approccio terapeutico nel paziente anziano. Ampi studi osservazionali sostengono tale strategia nel paziente con angina stabile, con sindrome coronarica acuta e con IMA.

Alla luce dei recenti progressi tecnici e farmacologici è anche verosimile aspettarsi una ridotta morbilità e mortalità procedurale soprattutto nel paziente ad alto rischio. Anche la necessità di dover ripetere una successiva procedura di rivascolarizzazione a causa della restenosi appare un limite in fase di superamento.

L'incompleta rivascolarizzazione spesso conseguente all'impossibilità di ricanalizzare vasi cronicamente occlusi rimane il fattore più importante che può motivare la scelta di altre modalità terapeutiche.

## Riassunto

L'invecchiamento della popolazione comporta un inevitabile aumento della prevalenza della cardiopatia ischemica. I numerosi studi che hanno valutato l'efficacia dell'approccio chirurgico verso la terapia medica o verso la rivascolarizzazione percutanea hanno, nella maggior parte dei casi, escluso pazienti con età > 75 anni. Questa lacuna scientifica è il principale fattore determinante il differente comportamento dei cardiologi clinici al momento di stabilire l'indicazione ad esame coronarografico nel paziente ottuagenario in quanto i dati a disposizione provengono da studi retrospettivi con una variabilità dei risultati spesso correlata all'eterogeneità dei pazienti esaminati.

I primi risultati dell'angioplastica coronarica nel paziente anziano riguardano delle analisi retrospettive nell'era pre-stenting con una mortalità acuta variabile dal 3.5 al 7%, 5 volte superiore rispetto a quella osservata nei pazienti più giovani. Con l'avvento dello stenting coronarico, l'approccio percutaneo è diventato molto più sicuro anche nel paziente anziano, con una riduzione della mortalità e della necessità di bypass aortocoronarico d'urgenza. Conseguentemente, il cardio-

logo interventista ha cominciato a trattare pazienti più complessi sia dal punto di vista clinico sia da quello angiografico ottenendo dei buoni risultati anche nel sottogruppo di pazienti ottuagenari. Nonostante la mortalità sia maggiore nei pazienti anziani (0.2% nei pazienti con età < 70 anni vs 3.0% nei pazienti con età > 80 anni), la percentuale di pazienti liberi da eventi cardiaci avversi a 12 mesi è sovrapponibile a quella osservata nei pazienti più giovani (78% nei pazienti con età < 70 anni vs 75% nei pazienti con età > 80 anni).

Il confronto tra strategia di rivascularizzazione percutanea e chirurgica nel paziente anziano presenta delle limitazioni per la scarsità di dati provenienti da studi randomizzati. Da quanto disponibile emerge che le due metodiche offrono un simile risultato sia acuto che a lungo termine (sopravvivenza a 5 anni dell'85.7% dopo bypass aortocoronarico e dell'81.4% dopo angioplastica coronarica) con un lieve vantaggio della metodica chirurgica nel sottogruppo di pazienti diabetici. L'indicazione all'una o all'altra metodica viene pertanto valutata in considerazione delle caratteristiche cliniche e angiografiche del paziente. Tuttavia queste considerazioni potrebbero essere completamente stravolte dall'introduzione di nuovi device percutanei come i sistemi per la ricanalizzazione di occlusioni croniche dell'arteria e degli stent a rilascio di farmaci antiproliferativi come la rapamicina ed il taxolo.

Se ancora non è completamente delineato il vantaggio dell'una rispetto all'altra metodica nell'approccio invasivo ai pazienti anziani, la strategia percutanea è superiore al trattamento conservativo con la terapia medica. Un miglioramento dei risultati si è ottenuto anche nel trattamento percutaneo dei pazienti anziani affetti da infarto miocardico acuto (mortalità 28.4% nei pazienti riperfusi vs 38.5% nei pazienti non riperfusi;  $p = 0.001$ ). Questi miglioramenti sono da attribuire in parte all'introduzione dello stenting coronarico e in parte all'introduzione degli inibitori del recettore IIb/IIIa piastrinico con significativa riduzione delle complicanze acute.

In conclusione, quando una rivascularizzazione appare indicata quella percutanea dovrebbe sempre costituire il primo approccio terapeutico nel paziente anziano. Ampi studi osservazionali sostengono tale strategia nel paziente con angina stabile, con sindrome coronarica acuta e con infarto miocardico acuto.

*Parole chiave:* Angioplastica coronarica; Anziani; Rivascularizzazione miocardica; Stent.

## Bibliografia

1. Census. UBot. Life tables of the United States. Washington, DC: US Government Printing Office, 1986.
2. Statistics NCHS. Current Estimates from the National Health Interview Survey. Washington, DC: US Government Printing Office, Vital and Health Statistics 1989; Series 10.

3. Shaw LJ, Miller D. Noninvasive Coronary Risk Stratification of Elderly Patients. *Am J Geriatr Cardiol* 1994; 3: 12-21.
4. Peterson ED, Batchelor WB. Percutaneous intervention in the very elderly: weighing the risks and benefits. *Am Heart J* 1999; 137: 585-7.
5. Kirchgatterer A, Weber T, Auer J, et al. Coronary angiography in patients over 80 years of age: indications, results, consequences. *Acta Med Austriaca* 2000; 27: 78-82.
6. Reynen K, Bachmann K. Coronary angiography in patients over 80 years of age. Therapeutic consequences and long-term follow-up. *Z Kardiol* 1996; 85: 299-305.
7. Peterson ED, Jollis JG, Stafford JA. Post MI testing in the elderly: results in 190 135 patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 362A.
8. Alexander KP, Galanos AN, Jollis JG, Stafford JA, Peterson ED. Post-myocardial infarction risk stratification in elderly patients. *Am Heart J* 2001; 142: 37-42.
9. Jollis JG, Peterson ED, Bechuk JD. Coronary angioplasty in 20 006 patients over age 80 in the US. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1995; (Suppl): 60A.
10. Wennberg DE, Makenka DJ, Sengupta A, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: epidemiology, clinical risk factors, and in-hospital outcomes. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Am Heart J* 1999; 137: 639-45.
11. Thompson RC, Holmes DR Jr, Grill DE, Mock MB, Bailey KR. Changing outcome of angioplasty in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 8-14.
12. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, et al. Influence of patient age on acute and late clinical outcomes following Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 338-43.
13. De Gregorio J, Kobayashi Y, Albiero R, et al. Coronary artery stenting in the elderly: short-term outcome and long-term angiographic and clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 577-83.
14. Taddei CF, Weintraub WS, Douglas JS Jr, et al. Influence of age on outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1999; 84: 245-51.
15. Busch T, Friedrich M, Sirbu H, Stamm C, Zenker D, Dalichau H. Coronary artery bypass procedures in septuagenarians are justified. Short and long-term results. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 83-91.
16. Curtis JJ, Walls JT, Boley TM, Schmaltz RA, Demmy TL, Salam N. Coronary revascularization in the elderly: determinants of operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1069-72.
17. Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD. Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998; 97: 673-80.
18. Nataf P, Fontanel M, Corbi P, et al. Results of myocardial revascularization in patients aged 70 years and over. *Presse Med* 1992; 21: 1606-11.
19. Shapira I, Isakov A, Heller I, Topilsky M. Elderly patients as candidates for bypass? *Chest* 2001; 119: 318-9.
20. Hirose H, Amano A, Yoshida S, Takahashi A, Nagano N, Kohmoto T. Coronary artery bypass grafting in the elderly. *Chest* 2000; 117: 1262-70.
21. Talwalkar NG, Damus PS, Durban LH, et al. Outcome of isolated coronary artery bypass surgery in octogenarians. *J Card Surg* 1996; 11: 172-9.
22. Williams DB, Carrillo RG, Traad EA, et al. Determinants of operative mortality in octogenarians undergoing coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1038-43.
23. Osswald BR, Blackstone EH, Tochtermann U, et al. Does the completeness of revascularization affect early survival

- after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 120-6.
24. Mullany CJ, Mock MB, Brooks MM, et al. Effect of age in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 396-403.
  25. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-5.
  26. Santibanez Escobar F, Rendon Elias F, Ramirez Marroquin S, Lopez Soriano F, Barragan Garcia R. Left internal mammary artery in octogenarians. Is its use in coronary revascularization justified? *Arch Inst Cardiol Mex* 1997; 67: 414-8.
  27. Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, Panagiotides GP, Declusin RJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1546-50.
  28. Oster H, Graff J, Knake W, Widera R. Minimally invasive coronary revascularization in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1073-5.
  29. Koutlas TC, Elbeery JR, Williams JM, Moran JF, Francalancia NA, Chitwood WR Jr. Myocardial revascularization in the elderly using beating heart coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1042-7.
  30. Kilo J, Baumer H, Czerny M, et al. Target vessel revascularization without cardiopulmonary bypass in elderly high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 537-42.
  31. Jones JW, Schmidt SE, Miller CC, Beall AC Jr, Baldwin JC. Bilateral internal thoracic artery operations in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; 41: 165-70.
  32. Iglesias I, Murkin JM. Beating heart surgery or conventional CABG: are neurologic outcomes different? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 158-69.
  33. Hart JC. A review of 140 Octopus off-pump bypass patients over the age of seventy: procedure of choice? *Heart Surg Forum* 2001; 4 (Suppl 1): S24-S29.
  34. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344: 395-402.
  35. Seto TB, Taira DA, Berezin R, et al. Percutaneous coronary revascularization in elderly patients: impact on functional status and quality of life. *Ann Intern Med* 2000; 132: 955-8.
  36. The TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.
  37. Mak KH, Efron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 179-87.
  38. Eggeling T, Holz W, Osterhues HH, Pohler E, Kochs M, Hombach V. Management of unstable angina in patients over 75 years old. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 891-6.
  39. Morrison DA, Bies RD, Sacks J. Coronary angioplasty for elderly patients with "high risk" unstable angina: short-term outcomes and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 339-44.
  40. Hirsch H, Lazar J, Marzo KP, Steingart RM. Percutaneous revascularization for unstable angina in the elderly. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 315-22.
  41. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol* 1998; 82: 1311-7.
  42. Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, et al. Improved outcome of elderly patients (> or = 75 years of age) with acute myocardial infarction from 1981-1983 to 1992-1994 in Israel. The SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial. *Circulation* 1997; 95: 342-50.
  43. Haase KK, Schiele R, Wagner S, et al. In-hospital mortality of elderly patients with acute myocardial infarction: data from the MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) registry. *Clin Cardiol* 2000; 23: 831-6.
  44. Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty – the strategy of choice. *N Engl J Med* 1996; 335: 1313-6.
  45. 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.
  46. O'Neill WW, Menko J, Gibbons RJ. Lessons from the pulled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo Clinic randomized trials of primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Invest Cardiol* 1998; 10: 4A-10A.
  47. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 412-9.
  48. Grines CL, Ellis SG, Jones M. Primary coronary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: long-term follow-up of 10 randomized trials. (abstr) *Circulation* 1999; 100: 1499A.
  49. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101: 2239-46.
  50. Thiemann D. Primary angioplasty vs thrombolysis in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 601-2.
  51. DeGare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 2000; 86: 30-4.
  52. Matetzky S, Sharir T, Noc M, et al. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in octogenarians. *Am J Cardiol* 2001; 88: 680-3.
  53. DeGare VS, Dangas G, Stone GW, Grines CL. Interventional procedures in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 15-24.