



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITÀ PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Sanità Pubblica

Curriculum Malattie dell'apparato cardiovascolare

XXXVIII ciclo

Titolo della tesi

**Rilevanza della fragilità nella gestione clinica del paziente
affetto da patologie cardiovascolari. Focus sulla
cardiopatía ischemica acuta (infarto miocardico acuto-
angina instabile) nell'anziano fragile**

SSD 06MEDS-07/B

Dottorando

Dott.ssa Simona Minardi

Matr: 289325

Coordinatore del corso
Prof. Stefano Necozone

Tutor
Prof. Silvio Romano

Co-tutor
Dott. Alessandro Sciahbasi

a.a. 2024/2025



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA, SANITÀ PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

SOMMARIO

ABSTRACT

1. INTRODUZIONE	pag.1
1.1. DEFINIZIONE DI “ANZIANO”	pag.2
1.2. DEFINIZIONE DI “FRAGILITÀ”	pag.3
1.3. MULTIMORBIDITÀ	pag.4
1.4. ALTERAZIONI ETÀ-CORRELATE DELLA VIA TROMBOTICA	pag.5
1.5. AUMENTO DEL RISCHIO EMORRAGICO NEGLI ANZIANI	pag.6
1.6. SINDROME CORONARICA ACUTA NELL’ANZIANO	pag.9
1.7. L’ANGIOPLASTICA CORONARICA NEI PAZIENTI ANZIANI CON SINDROME CORONARICA ACUTA	pag.10
1.8. LA DAPT NEI PAZIENTI ANZIANI CON SINDROME CORONARICA ACUTA	pag.12
1.9. USO DI AGENTI ANTIPIASTRINICI ENDOVENOSI	pag.17
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	pag.19
3. METODI	pag.20
4. ANALISI STATISTICA	pag.22
5. RISULTATI	pag.23
5.1. POPOLAZIONE IN STUDIO	pag.23
5.2. CONFRONTO TRA PAZIENTI “FRAGILI” E “NON FRAGILI”	pag.29
6. DISCUSSIONE	pag.32
7. LIMITAZIONI E PROSPETTIVE FUTURE	pag.35
8. CONCLUSIONI	pag.37

ABSTRACT

INTRODUCTION

As the population ages, the number of elderly patients with cardiovascular disease is rising. These patients often present with multiple comorbidities and varying degrees of frailty that influence therapeutic choices and clinical outcomes. Limited evidence from randomized trials and concerns about thrombotic and bleeding risks further complicate management. The aim of this study was to evaluate the impact on clinical outcome of a multiparametric frailty assessment in older patients with acute coronary syndromes (ACS).

METHODS

From May 2023 to October 2025, 180 patients aged ≥ 65 years hospitalized for ACS at two hospitals in the Lazio region were prospectively enrolled. Five geriatric domains (multimorbidity, functional status, cognition, frailty phenotype, and deficit accumulation) were assessed using validated scores. Patients were classified as “frail” if at least two predefined criteria were met. The primary end-point of the study was to compare therapeutic strategies and in-hospital prognosis between frail and non-frail patients over 65 years old affected by ACS.

RESULTS

Frail patients accounted for 48% of the cohort and were older (80.7 ± 7 vs 73.8 ± 6 years, $p < 0.001$), had more comorbidities and more frequent left ventricular dysfunction compared to non frail patients. They underwent less often coronary angiography (77% vs 99%) and percutaneous coronary intervention (80% vs 91%, $p = 0.056$). Frail patients less frequently received dual antiplatelet therapy (70% vs 89%, $p = 0.001$) as well as ticagrelor therapy (37% vs 64%, $p = 0.001$). Compared to non frail patients, frailty was associated with longer hospitalization (12 ± 8 vs 9 ± 6 days) and higher in-hospital mortality (14% vs 2%, $p = 0.007$).

CONCLUSIONS

Multiparametric frailty assessment is a valuable tool in elderly ACS patients. Higher frailty scores were linked to less aggressive management and worse in-hospital outcomes. Systematic geriatric evaluation may improve the care for this growing and complex population.

1. INTRODUZIONE

Il progressivo aumento della vita media della popolazione ha determinato, negli ultimi decenni, un inevitabile e costante incremento del numero di pazienti in età avanzata. Attualmente, gli anziani rappresentano la quota più numerosa di persone che necessitano di cure per patologie cardiovascolari, sia acute che croniche (1). Spesso si tratta di soggetti vulnerabili, affetti da multiple comorbidità e quindi maggiormente esposti al rischio di sviluppare eventi tromboembolici e complicanze emorragiche durante il trattamento antitrombotico (2–3).

Nonostante questo significativo cambiamento epidemiologico, la gestione del paziente anziano rimane complessa e spesso meno sistematizzata rispetto a quella dei pazienti più giovani affetti dalle stesse patologie. La popolazione anziana risulta infatti estremamente eterogenea: a parità di età anagrafica, gli individui possono presentare condizioni cliniche e risposte ai trattamenti molto differenti. L'età cronologica, pur essendo frequentemente considerata un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, non rappresenta di per sé un parametro sufficiente per una valutazione clinica completa (4).

A complicare ulteriormente la gestione terapeutica vi è il fatto che i pazienti anziani sono spesso esclusi dai grandi trial clinici

randomizzati. Ciò comporta l'assenza di raccomandazioni specifiche e rende necessario un approccio basato principalmente sul giudizio clinico e sulla personalizzazione del trattamento.

In questo contesto, il concetto di "fragilità" assume un ruolo centrale. Esso descrive un progressivo deterioramento dei sistemi fisiologici legato all'invecchiamento, che determina una maggiore vulnerabilità agli eventi stressanti e un conseguente aumento del rischio di esiti clinici sfavorevoli (5).

Sebbene la letteratura scientifica riporti alcuni dati prognostici riguardo l'impatto della fragilità nelle patologie cardiovascolari, gli studi che esplorano tale fenomeno nel contesto acuto restano limitati.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'impatto prognostico di una valutazione multifattoriale della fragilità nel paziente anziano affetto da sindrome coronarica acuta (SCA).

1.1. DEFINIZIONE DI "ANZIANO"

Il termine "anziano" assume accezioni differenti a seconda del contesto, non essendoci una definizione universalmente accettata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce anziani gli individui di età superiore ai 60 anni nei Paesi industrializzati [6]. Diversamente, i National Institutes of Health (NIH) definiscono anziane le persone di età superiore ai 65 anni, suddividendole ulteriormente in "young-old" (65–74 anni), "middle-old" (75–84 anni) e "oldest-old"

(≥85 anni) [7]. Molte linee guida cliniche non esprimono in modo adeguato il concetto di “paziente anziano” [4], né stabiliscono una soglia di età precisa. La Società Europea di Cardiologia (ESC) e l’analoga società americana (American Heart Association – AHA) stabiliscono rispettivamente 70 e 75 anni come soglia di incremento del rischio cardiovascolare, sebbene spesso anche coloro che hanno più di 65 anni vengano considerati in contesti preventivi (8,9).

1.2. DEFINIZIONE DI “FRAGILITÀ”

In ambito geriatrico, con il termine “fragilità” ci si riferisce ad una sindrome caratterizzata da deterioramento della riserva fisiologica e funzionale di un individuo, accompagnata da ridotta capacità di far fronte a fattori stressanti (5). I meccanismi alla base della condizione di fragilità sono i subentranti difetti nella rete di interconnessione fra i diversi sistemi dell’organismo, associati a progressiva disabilità, deterioramento cognitivo, maggior rischio di cadute ed eventi farmacologici avversi, con conseguente aumentato ricorso all’assistenza sanitaria e alle ospedalizzazioni, fino alla morte.

Esistono due differenti modelli di fragilità, basati su differenti presupposti patogenetici e correlati a diverse implicazioni prognostiche.

Il modello del “*fenotipo fragile*”, derivato dal Cardiovascular Health Study condotto da Linda Fried e collaboratori nel 1991 (10), include

riduzione della forza muscolare, affaticamento, riduzione della velocità del cammino, perdita non intenzionale di peso corporeo (ridotta massa magra) e ridotta attività fisica. Questo modello non implica necessariamente la presenza di disabilità o comorbidità poiché alla presenza o meno di patologie croniche associa una valutazione di altri fattori età correlati tra cui la disregolazione ormonale, la malnutrizione, la sarcopenia e l'isolamento sociale. In questo modo è possibile identificare un maggior rischio di perdita di autonomia funzionale, di ospedalizzazione e di morte nel lungo periodo (anni) o in seguito ad eventi stressanti.

Il modello di "*accumulo di deficit*", teorizzato in Canada da Kenneth Rockwood e collaboratori (11), indaga la presenza di deterioramento cognitivo, deficit sensoriali, disabilità e multimorbidità. Queste entità di per sé distinte, quando coesistono correlano con elevato rischio di ospedalizzazione o morte a breve termine.

1.3. MULTIMORBIDITÀ

Con il termine multimorbidità si indica la presenza concomitante di due o più patologie, ciascuna delle quali perdura da oltre un anno (12). Il numero e la varietà di tali condizioni tendono ad aumentare con l'avanzare dell'età, rendendo il burden di multimorbidità progressivamente più rilevante nel corso della vita di un individuo.

Negli adulti con età superiore a 80 anni, la prevalenza di multimorbidità supera quella di ogni singola patologia: tra questi pazienti, infatti, oltre l'80% presenta due o più malattie croniche, e circa il 54% convive con quattro o più. Questa situazione ha un impatto significativo sia sulla prognosi sia sulle strategie terapeutiche (13-15).

Nell'ambito delle malattie cardiovascolari, ad esempio, si stima che più del 70% degli individui con più di 70 anni sviluppi una malattia aterosclerotica cardiovascolare (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD), e che due terzi presentino anche comorbidità non cardiovascolari (16) che rendono il trattamento antitrombotico di questi pazienti particolarmente complesso.

1.4. ALTERAZIONI ETÀ-CORRELATE DELLA VIA TROMBOTICA

Negli individui anziani, l'aumento dell'incidenza di eventi ischemici è stato associato a molteplici alterazioni dei sistemi emostatico, coagulativo e fibrinolitico (17).

La funzione piastrinica risente in modo significativo dell'invecchiamento. Sebbene la conta piastrinica tenda a ridursi leggermente con l'età, la reattività piastrinica aumenta, incrementando così il rischio trombotico (18,19). È stato dimostrato che l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato (ADP), così come l'aggregazione mediata da altri agonisti piastrinici (20), diventa più marcata con l'età. Inoltre, la concentrazione di ADP

necessaria a indurre l'aggregazione diminuisce con l'avanzare degli anni (21).

L'invecchiamento è anche associato a una riduzione dei meccanismi di inibizione dell'attivazione piastrinica, come dimostrato dalla diminuzione sia del numero di recettori piastrinici per la prostaglandina I₂ (PGI₂), sia dei livelli circolanti della stessa PGI₂ (22). Un altro potente inibitore dell'attivazione piastrinica, l'ossido nitrico (NO), risulta carente negli anziani a causa della tipica disfunzione endoteliale correlata all'età e dell'aumento della produzione intra-piastrinica di specie reattive dell'ossigeno (ROS), responsabili della degradazione ossidativa del NO (23–24).

La cascata coagulativa è anch'essa alterata negli anziani, che presentano generalmente uno stato pro-coagulante, come dimostrato dall'aumento dei livelli di D-dimero. È stato inoltre ben documentato un incremento dei fattori pro-coagulanti (fattori VII, VIII, IX, X, XII, fattore di von Willebrand, precalticreina e chininogeno ad alto peso molecolare).

Infine, l'invecchiamento influisce anche sul sistema fibrinolitico. L'espressione dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), un importante fattore antifibrinolitico, aumenta con l'età, spostando ulteriormente l'equilibrio emostatico verso la trombosi.

1.5. AUMENTO DEL RISCHIO EMORRAGICO NEGLI ANZIANI

Come conseguenza della maggiore incidenza di eventi tromboembolici, i pazienti anziani necessitano spesso di una terapia antitrombotica. Tuttavia, molti dei fattori che aumentano il rischio ischemico — cambiamenti fisiologici legati all'età e comorbidità comuni — possono allo stesso tempo predisporre al sanguinamento (25).

In primo luogo, l'età avanzata è associata a modifiche strutturali e funzionali del sistema vascolare che contribuiscono a una maggiore suscettibilità emorragica di base. I meccanismi ipotizzati comprendono la perdita progressiva del tessuto connettivo di supporto dei vasi sanguigni cutanei, combinata a una pressione capillare più elevata, fenomeni entrambi comuni con l'invecchiamento (26).

Come conseguenza del progressivo peggioramento della funzione renale ed epatica, l'età influisce anche sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica dei farmaci che i pazienti assumono (27). Livelli ridotti di albumina sierica alterano il legame e la distribuzione dei farmaci, tra cui gli antitrombotici, questo può determinare un'eccessiva anticoagulazione e valori instabili di INR (27,28).

Con l'avanzare dell'età aumenta anche la probabilità di politerapia ed il rischio di interazioni farmacologiche correlate (29). Ad esempio l'uso concomitante di farmaci come i FANS aumenta

significativamente il rischio di emorragie gastrointestinali e intracraniche. Inoltre, i FANS agiscono in maniera sinergica con i farmaci antitrombotici compromettendo l'integrità della mucosa e anche la funzione piastrinica (30,31).

L'anemia, molto diffusa tra gli anziani, è un altro fattore che contribuisce al rischio di sanguinamento. Essa può derivare da malattie croniche, carenze nutrizionali o sanguinamenti occulti (32). È importante sottolineare che l'anemia stessa compromette la funzione piastrinica e riduce la disponibilità di adenosina difosfato (ADP), indebolendo la risposta emostatica (33).

L'ipertensione, presente nella maggior parte degli anziani, aumenta in modo significativo il rischio di emorragia intracranica, soprattutto quando la pressione sistolica supera i 160 mmHg (34). La vasculopatia ipertensiva determina un danno microvascolare e lo sviluppo di microemorragie cerebrali che possono essere aggravate dalla terapia antitrombotica (35).

Un pregresso ictus, in particolare in presenza di angiopatia amiloide cerebrale, rappresenta un forte predittore di emorragia intracranica (36). Analogamente, un'anamnesi di sanguinamento gastrointestinale dovrebbe indurre a una rivalutazione attenta delle strategie antitrombotiche (36).

Infine, gli individui anziani sono più inclini alle cadute, in conseguenza della riduzione di equilibrio, vista, propiocezione e funzione cognitiva (38). Le cadute rappresentano una preoccupazione clinica rilevante, soprattutto per il potenziale rischio di emorragie intracraniche traumatiche nei pazienti in terapia antitrombotica.

1.6. SINDROME CORONARICA ACUTA NELL'ANZIANO

L'età avanzata è considerata un fattore di rischio per la SCA; si stima, infatti, che oltre un terzo dei pazienti ricoverati per SCA abbia un'età superiore o uguale a 75 anni (39, 40).

Si tratta quindi di una quota significativa delle persone che quotidianamente giungono all'attenzione del cardiologo e che richiedono cure in urgenza. Tuttavia, la gestione di questi pazienti rimane spesso complessa, sia per la percezione di un più elevato rischio di complicanze sia per la scarsa rappresentatività degli anziani nei principali studi clinici randomizzati su cui si basa la pratica clinica (41, 42).

Dati provenienti da registri real-world indicano una costante sottoutilizzazione di farmaci cardiologici e di interventi invasivi in questa popolazione di pazienti (43, 44). Tale fenomeno sottolinea la necessità di trovare un equilibrio tra rischi e benefici nelle cure cardiovascolari dei pazienti in età geriatrica.

1.7. L'ANGIOPLASTICA CORONARICA NEI PAZIENTI ANZIANI CON SINDROME CORONARICA ACUTA

Dall'epoca della prima angioplastica coronarica percutanea (PTCA), eseguita da Andreas Grüntzig nel 1977, la rivascolarizzazione coronarica percutanea è divenuta un pilastro del trattamento delle SCA.

Sebbene i benefici dell'approccio invasivo siano ormai consolidati nella popolazione generale, permane una maggiore incertezza riguardo il reale vantaggio nei pazienti anziani e fragili, a causa della minore sicurezza circa il beneficio atteso dalla rivascolarizzazione (39, 40, 45, 46). Diversi fattori contribuiscono a questa difficoltà valutativa, tra cui i già citati timori per le complicanze e la carenza di evidenze specifiche, cui si aggiunge la diversa presentazione clinica. Infatti, mentre i vantaggi dell'approccio invasivo precoce sono pressoché indiscussi nella SCA con sopra-livellamento del tratto ST (STEMI), essi risultano più limitati nella maggior parte delle SCA senza sopra-livellamento del tratto ST (NSTEMI) (47). A questo si aggiunge un'ulteriore distinzione fondamentale: quella tra IMA di tipo 1, dovuto a rottura o erosione di placca aterosclerotica, e IMA di tipo 2, causato da un mismatch tra domanda e apporto di ossigeno al miocardio (47–49). Quest'ultima tipologia è particolarmente frequente nei pazienti anziani pluricomorbidi, nei quali può comunque coesistere una

coronaropatia ostruttiva (47). Se la PTCA tempestiva ha un'efficacia consolidata nel trattamento dell'IMA da rottura di placca, i benefici dell'approccio invasivo appaiono meno definiti nell'IMA di tipo 2, poiché l'intervento non agisce direttamente sul meccanismo fisiopatologico responsabile dell'evento (50).

In risposta alla necessità di evidenze scientifiche, alcuni studi clinici hanno esplorato negli ultimi anni il bilancio rischio/beneficio dell'approccio invasivo negli anziani con SCA. Lo studio After Eighty, uno dei primi sull'argomento, ha dimostrato che nei pazienti ≥ 80 anni con NSTEMI o angina instabile la strategia invasiva riduce l'incidenza di infarto miocardico, rivascolarizzazione urgente, ictus e morte rispetto a un approccio conservativo (48).

Più recentemente invece, il SENIOR-RITA Trial, condotto su pazienti fragili ≥ 75 anni con NSTEMI, ha mostrato che la strategia invasiva non determina una riduzione significativa di morte cardiovascolare o infarto non fatale rispetto alla terapia conservativa dopo un follow-up di 4,1 anni (51).

Infine, una recente metanalisi di Reddy et al. comprendente otto trial clinici e 3099 pazienti ≥ 70 anni con SCA ha evidenziato che una strategia invasiva precoce è associata a una minore incidenza di infarto ricorrente e di necessità di nuove rivascolarizzazioni durante il follow-up, al costo però di un aumento del rischio di sanguinamento

maggiore, senza una riduzione significativa della mortalità globale rispetto alla gestione conservativa (52).

Nel complesso, questi dati sottolineano come, nei pazienti anziani con SCA, i potenziali benefici e rischi dell'approccio invasivo debbano essere ponderati con attenzione all'interno di un processo decisionale condiviso, che tenga conto della fragilità, delle comorbidità e degli obiettivi di cura individuali.

1.8. LA DAPT NEI PAZIENTI ANZIANI CON SINDROME CORONARICA ACUTA

Il pilastro fondamentale della terapia medica della SCA è la Doppia Terapia Antiaggregante Piastrinica (DAPT). Questa consiste nell'associazione di aspirina, inibitore irreversibile della cicloossigenasi-1, con un inibitore del recettore P2Y₁₂ (53–56), che inibisce l'aggregazione piastrinica bloccando il sito di legame dell'ADP. Tra gli inibitori del recettore P2Y₁₂, i più comuni agenti in formulazione orale sono clopidogrel, prasugrel e ticagrelor.

Il **clopidogrel** è una tienopiridina di seconda generazione, somministrata come pro-farmaco che, dopo l'assorbimento intestinale, viene idrolizzata fino all'85% da carboxilesterasi-1 in un metabolita inattivo. La restante quota subisce due successive ossidazioni nel fegato, principalmente tramite l'isoenzima CYP2C19 del sistema citocromo P450 (coinvolgendo anche CYP3A4), producendo il

metabolita attivo. Questa forma attiva si lega irreversibilmente al recettore ADP sulla superficie piastrinica, inibendo l'aggregazione. È meno potente di prasugrel e ticagrelor nelle SCA, ma in associazione ad aspirina rimane il pilastro della DAPT nella sindrome coronarica cronica (SCC) dopo PTCA (57). Inoltre, essendo un pro-farmaco, clopidogrel è meno efficace in pazienti portatori di mutazioni "loss-of-function" nell'allele che codifica l'isoenzima CYP2C19, anche se le linee guida attuali non raccomandano di routine la genotipizzazione o i test di funzionalità piastrinica per valutarne l'efficacia.

Il prasugrel appartiene alla famiglia delle tienopiridine di terza generazione. Anch'esso un profarmaco, ma la sua conversione in metabolita attivo è più efficiente in quanto subisce rapida idrolisi da ad opera di una carboxilesterasi-2 in un metabolita intermedio, seguita da un'unica ossidazione epatica. Il metabolita attivo blocca irreversibilmente il sito di legame per l'ADP sulla superficie piastrinica, con effetto simile al clopidogrel ma, grazie alla maggiore concentrazione plasmatica, produce un effetto antiplastrinico più rapido, potente e prevedibile (58). È controindicato in caso di ipersensibilità al metabolita attivo, pregresso ictus emorragico o sanguinamento attivo. Da somministrare con cautela in pazienti con pregresso ictus ischemico o TIA. In pazienti <60 kg e/o >75 anni può essere necessario il dimezzamento della dose (59).

Il ticagrelor è un ciclopentil-triazolopirimidinico, somministrato in forma attiva, che agisce legandosi direttamente e reversibilmente al recettore P2Y₁₂ su un sito diverso dagli altri inibitori. La sua azione allosterica impedisce la segnalazione intracellulare mediata dalla proteina G normalmente attivata dall'ADP (60). Come il prasugrel, fornisce un effetto antiplastrinico più potente e prevedibile rispetto al clopidogrel, ma richiede una somministrazione due volte al giorno a causa della breve emivita (6–12 h). Controindicazioni all'utilizzo del farmaco sono ipersensibilità al principio attivo, pregresso ictus emorragico e sanguinamento attivo.

La superiorità della DAPT nei pazienti SCA è stata riconosciuta fin dal 2001, quando lo studio CURE (uno studio randomizzato su 12.562 pazienti con NSTEMI) ha confrontato l'efficacia della DAPT con ASA e clopidogrel rispetto all'ASA in monoterapia. L'endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico (MI), ictus o ischemia severa è stato significativamente ridotto nel gruppo trattato con terapia combinata, sebbene tale beneficio fosse accompagnato da un modesto aumento di sanguinamenti non fatali. Di conseguenza, il clopidogrel in combinazione con ASA divenne il pilastro della DAPT, supportato da numerosi studi successivi condotti in popolazioni ad alto

rischio, senza rilevanti problemi di sicurezza anche negli anziani, rendendolo un agente ampiamente utilizzato in questi pazienti (61).

Tale combinazione è rimasta lo standard terapeutico fino al 2007, quando lo studio TRITON-TIMI 38 (62) e, un anno dopo, lo studio PLATO (63) hanno valutato rispettivamente l'efficacia di ASA + prasugrel e ASA + ticagrelor nel contesto delle ACS. Entrambi sono studi randomizzati con endpoint primari simili: morte cardiovascolare, MI non fatale e ictus non fatale.

Lo studio TRITON-TIMI 38 ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario di morte per cause cardiovascolari, MI non fatale o ictus non fatale nel gruppo ASA + prasugrel rispetto al gruppo ASA + clopidogrel (9,9% vs 12,1%, $p < 0,001$), accompagnata da un aumento significativo degli eventi emorragici maggiori nel gruppo prasugrel. Questo eccesso di sanguinamento era particolarmente elevato negli anziani, portando a un beneficio clinico netto neutro (62). L'aumentato rischio emorragico negli anziani potrebbe essere correlato alla maggiore esposizione al metabolita attivo del farmaco, che cresce con l'età avanzata (64). Per questi motivi, il prasugrel non è generalmente raccomandato nei pazienti ≥ 75 anni. Tuttavia, la FDA considera ancora possibile l'uso di prasugrel 10 mg nei pazienti > 75 anni a rischio ischemico elevato, in assenza di controindicazioni (pregresso evento cerebrovascolare o sanguinamento attivo). In

pratica clinica, una possibile opzione è la riduzione della dose di mantenimento nei pazienti anziani a prasugrel 5 mg (65) in ragione del confronto con clopidogrel negli studi TRILOGY ACS (66) e ELDERLY ACS II (67). I risultati di questi studi hanno dimostrato che sebbene il prasugrel 5 mg fornisse una maggiore inibizione piastrinica negli anziani, le differenze erano piccole e non si traducevano in benefici clinici rilevanti.

Nello studio PLATO, l'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardio non fatale o ictus non fatale si è verificato nel 9,8% dei pazienti trattati con ASA + ticagrelor, rispetto all'11,7% nel gruppo ASA + clopidogrel ($p < 0,001$), senza differenze significative nei sanguinamenti maggiori tra i due gruppi ($p = 0,43$) (63). La differenza nei sanguinamenti non è risultata significativa nemmeno tra sottogruppi suddivisi per età, pertanto il ticagrelor 90 mg due volte al giorno è raccomandato dopo ACS, senza indicazioni specifiche, anche nei pazienti anziani (68,57).

Studi specifici di confronto tra ticagrelor e clopidogrel in combinazione con ASA negli anziani con ACS hanno prodotto risultati contrastanti:

Nel Bremen STEMI Registry, ticagrelor è stato associato a riduzione degli eventi ischemici senza aumento significativo dei sanguinamenti (69). Al contrario, il SWEDEHEART registry ha mostrato che, sebbene

l'efficacia fosse comparabile, ticagrelor era associato a tassi più elevati di sanguinamento e mortalità (70).

Lo studio POPular AGE ha randomizzato pazienti ≥ 70 anni con NSTEMI a ricevere clopidogrel o un nuovo inibitore P2Y₁₂ (ticagrelor o prasugrel) (71), ma, dato che il 95% del gruppo dei nuovi inibitori era trattato con ticagrelor, i risultati sono stati interpretati come confronto tra clopidogrel e ticagrelor. Clopidogrel ha portato a meno sanguinamenti senza aumento dell'endpoint combinato di morte, infarto miocardico, ictus e sanguinamento, rappresentando un'alternativa valida soprattutto negli anziani ad alto rischio emorragico (71).

Si può concludere che i nuovi inibitori P2Y₁₂ offrono protezione più efficace contro eventi ischemici e sono considerati terapia di prima linea in combinazione con ASA dopo SCA, anche negli anziani. Tuttavia, a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento, devono essere usati con cautela nei pazienti anziani ad alto rischio emorragico (72). Prasugrel 5 mg può essere considerato in pazienti ≥ 75 anni o < 60 kg. Clopidogrel rimane un'alternativa valida quando prasugrel o ticagrelor sono controindicati o meno adatti.

1.9. USO DI AGENTI ANTIPIASTRINICI ENDOVENOSI

Situazioni cliniche particolari possono richiedere l'uso di farmaci antiplastrinici e.v., inclusi inibitori P2Y12 e.v. (Cangrelor) e inibitori GPIIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban).

Gli **inibitori GPIIb/IIIa** sono stati ampiamente studiati prima dell'uso routinario della DAPT (60,73). Oggi non vi sono evidenze forti a supporto del loro uso routinario ma possono essere considerati come opzione "bailout" in casi di no-reflow o complicanze trombotiche durante PTCA (55). Un'altra potenziale indicazione è nei pazienti che necessitano di chirurgia non cardiaca urgente subito dopo SCA o PTCA con impianto di stent, condizione in cui l'interruzione della DAPT comporterebbe un alto rischio di trombosi di stent (74,75). Non vi sono controindicazioni assolute all'uso di GPIIb/IIIa negli anziani, ma, dato l'aumento del rischio emorragico, vanno usati con cautela.

Cangrelor è un inibitore P2Y12 i.v., diretto, reversibile e a breve durata d'azione. Il suo uso è stato valutato durante PTCA in SCA e SCC in diversi trial (CHAMPION PCI, PLATFORM, PHOENIX) (76–78), confrontandolo con clopidogrel. Una meta-analisi di questi studi ha mostrato riduzione di eventi ischemici a costo di aumento del rischio di sanguinamenti minori (79). Le evidenze sull'uso con ticagrelor o prasugrel sono limitate. Oggi, Cangrelor può essere considerato in pazienti SCA non trattati con inibitori P2Y12, specialmente quando la

terapia orale non è possibile (PTCA urgente, shock cardiogeno o ventilazione meccanica).

Un sotto-studio italiano post hoc dello studio multicentrico ARCANGELO ha valutato sicurezza ed efficacia del Cangrelor in pazienti ≥ 75 anni sottoposti a PTCA per SCA (995 pazienti totali, 215 ≥ 75 anni) (80). I risultati hanno mostrato che, sebbene gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) fossero più frequenti negli anziani (3,3% vs 0,9%, $p = 0,0170$), i tassi complessivi di sanguinamento (criteri BARC) non differivano significativamente tra ≥ 75 e < 75 anni (7,4% vs 4,6%, $p = 0,1179$). La maggior parte dei sanguinamenti era lieve (BARC 1–2) e si verificava entro 48 h dalla PTCA, mentre sanguinamenti moderati-gravi (BARC 3–5) erano molto rari in entrambi i gruppi (0,9% anziani, 0,4% giovani). Gli eventi avversi correlati al trattamento erano più frequenti negli anziani (36,3% vs 19%, $p < 0,0001$), ma eventi direttamente legati al Cangrelor erano rari e simili tra i gruppi (0,9% vs 0,5%) (80).

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il nostro studio, disegnato come registro prospettico osservazionale, ha l'obiettivo di valutare l'impatto di una valutazione multifattoriale di fragilità sul paziente anziano affetto da SCA.

Endpoint primario: confrontare le scelte terapeutiche e la prognosi intra-ospedaliera tra pazienti over 65 fragili e non fragili, affetti da SCA.

3. METODI

Da maggio 2023 sono stati arruolati nel nostro studio osservazionale prospettico 180 pazienti ricoverati per SCA presso due differenti ospedali laziali - Ospedale Fabrizio Spaziani di Frosinone da maggio 2023 a settembre 2024 ed Ospedale Sant'Eugenio di Roma da gennaio 2025 ad ottobre 2025. I requisiti di arruolamento sono stati l'età ≥ 65 anni e la diagnosi di ingresso per SCA comprendendo: STEMI, NSTEMI ed Angina Instabile (AI).

Cinque differenti condizioni geriatriche sono state valutate con appropriati scores in tutti i pazienti arruolati. Nello specifico:

Per la **valutazione di multimorbilità** è stato utilizzato il Charlson Comorbidity Index (CCI), uno score basato su 17 items, che indaga la gravità delle patologie di cui il paziente è affetto e gli effetti della loro sommazione sulla prognosi. Più alto è il punteggio, minore è la probabilità di sopravvivenza a 10 anni. Nel dettaglio, 0 punti indicano assenza di comorbidità, un punteggio ≥ 1 ma ≤ 2 punti equivale ad un basso profilo di comorbidità/basso rischio di mortalità (sopravvivenza a 10 anni: $> 90\%$), uno score >2 punti indica un alto profilo di comorbidità/alto rischio di mortalità. In quest'ultima classe la sopravvivenza a 10 anni è del 77% per 3 punti, del 53% per 4 punti, del 21% per 5 punti, del 2% per 6 punti e nulla in caso di punteggio ≥ 7 .

Per la **valutazione funzionale** è stata utilizzata la scala di Barthel, una scala ordinale che quantifica la capacità di una persona di compiere dieci attività fondamentali della vita quotidiana (ADL, Activities Daily Living) senza l'assistenza di altri individui. Le attività valutate includono: alimentazione, mobilità (trasferimento dal letto alla sedia), igiene personale, uso del WC, bagno/doccia, vestirsi, continenza urinaria, continenza fecale, camminare o spostarsi in sedia a rotelle, salire e scendere le scale. Ogni attività è valutata con un punteggio che va da 0 a 10 o 15 punti, in base al grado di indipendenza della persona. Il punteggio totale può variare da 0 a 100, dove 100 indica completa autonomia, 99-91: quasi sufficiente, 90-75: dipendenza lieve, 74-50: dipendenza moderata, 49-25: dipendenza grave, < 25: dipendenza completa.

Per la **valutazione cognitiva** è stato utilizzato lo Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), un rapido questionario che valuta lo stato cognitivo, costituito da 10 semplici domande che possono essere anche inserite nel colloquio routinario con il paziente nella fase di raccolta anamnestica. Il numero di errori corrisponde ad un progressivo deterioramento cognitivo con 0-2 errori ad indicare l'assenza di deterioramento, 3-4 errori ad indicare un deterioramento lieve, 5-7 errori un deterioramento moderato e 8-10 errori un deterioramento grave.

Per inquadrare il **fenotipo fragile** è stato utilizzato il Frailty Scale, un semplice questionario che indaga: affaticabilità, resistenza, difficoltà nella deambulazione e perdita di peso. Un totale di 1-2 punti definisce una condizione di pre-fragilità mentre ≥ 3 punti identificano un fenotipo fragile.

Per valutare l'**accumulo di deficit** è stato utilizzato il Clinical Frailty Scale (CFS), un semplice score che valuta la fragilità intesa come "accumulo di deficit" attraverso l'associazione del paziente ad un profilo che va da "molto in forma" a "malato terminale", in cui il clinico è agevolato dalla presenza di immagini illustrative. (Profilo 1: molto in forma. Profilo 2: in forma. Profilo 3: se la cava bene. Profilo 4 se la cava abbastanza bene. Profilo 5: leggermente fragile. Profilo 6: moderatamente fragile. Profilo 7: molto fragile. Profilo 8: fragilità molto grave. Profilo 9: malato terminale).

Nel nostro studio sono stati identificati come fragili tutti i pazienti in cui si registrassero almeno due tra: CCI > 2 (alto profilo di comorbidità/alto rischio di mortalità), scala di Barthel ≤ 90 (iniziale dipendenza), SPMSQ ≥ 3 (iniziale deterioramento cognitivo), Frailty Scale ≥ 3 (fenotipo fragile), CFS ≥ 5 (iniziale fragilità).

4. ANALISI STATISTICA

Trattandosi di uno studio osservazionale, è stata innanzitutto effettuata una statistica descrittiva dei pazienti inclusi nello studio,

delle scelte terapeutiche cui sono stati sottoposti e dei loro outcome intraospedalieri. Successivamente le variabili sono state confrontate sulla base della suddivisione nei gruppi “pazienti fragili” e “pazienti non fragili”. Le variabili continue con distribuzione normale (valutata con il test di Kolmogorov-Smirnov) sono state presentate come medie e deviazione standard ed analizzate con il test di Student (T-Test). Le variabili senza una distribuzione normale sono state presentate come mediane con intervallo interquartile e range ed analizzate con il test Mann-Whitney U. Le variabili categoriche sono state indicate con numeri assoluti e percentuale ed analizzate con il test del chi-quadro di Person o con il test esatto di Fischer se il numero atteso di eventi era inferiore a 5. Per tutte le analisi un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

5. RISULTATI

5.1. POPOLAZIONE IN STUDIO

Le caratteristiche di popolazione sono riassunte nella **tabella 1**.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DI POPOLAZIONE (POPOLAZIONE COMPLESSIVA PAZIENTI > 65 ANNI)

PARAMETRI CLINICI	VALORE
Età (anni)	77,1 ± 7,37
Uomini	69 (125)
Altezza (cm)	167 ± 8

Peso (kg)	73±13,2
BMI (kg/m ²)	26±3,9
PAS (mmHg)	130±24
PAD (mmHg)	76±14
FEVS < 50%	55 (99)
Emoglobina (g/dl)	12,2±1,9
Creatinina (mg/ml)	1,3±1
DATI ANAMNESTICI	
Fumo	28 (51)
Ipertensione Arteriosa	82 (149)
Diabete mellito	33 (60)
Dislipidemia	61 (109)
BPCO	16 (28)
IRC	21 (37)
Vasculopatia periferica	24 (43)
Pregresso TIA/ICTUS	7 (13)
Pregresso IMA	23 (42)
Malattia Oncologica	13 (23)
PRESENTAZIONE CLINICA	
STEMI	38 (69)
NSTEMI	44 (80)
AI	17 (31)

I risultati sono presentati come medie $\pm$ deviazione standard o percentuali con numeri assoluti fra parentesi.

BMI: Body mass index, BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva, IRC: Insufficienza Renale Cronica, TIA: Attacco Ischemico Transitorio, IMA: Infarto Miocardico Acuto, STEMI: Infarto Miocardico con sopra-slivellamento del tratto ST, NSTEMI: Infarto Miocardico senza sopra-slivellamento del tratto ST, AI: Angina Instabile.

L'età media della popolazione era $71,1 \pm 7,37$ anni, con il 69% di uomini. Tra le comorbidità, la maggior parte dei pazienti presentava ipertensione (82%) e dislipidemia (61%) con circa 1/3 dei pazienti affetti da Diabete Mellito (33%). Un pregresso infarto del miocardio era presente in un quarto dei pazienti così come una vasculopatia periferica ed oltre il 10% dei pazienti era affetto da una malattia oncologica. La presentazione clinica più frequente è stata l'NSTEMI, seguita dallo STEMI, seguita dall'AI. La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a studio coronarografico (88%, 159 pazienti) e di questi l'87% (n. 138) è stato sottoposto ad angioplastica coronarica percutanea (PTCA) mentre l'11% (n. 18) a bypass aorto-coronarico. La terapia antiaggregante con cardioaspirina è stata utilizzata nella quasi totalità dei casi (98%, 176 pazienti), mentre la doppia terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) è stata impostata nel 80% dei pazienti (n. 144) nella maggior parte dei casi con il ticagrelor, antiaggregante piastrinico più potente rispetto al clopidogrel (**tabella 2**). La durata media del ricovero è stata pari a $11 \pm 7,2$ giorni. La mortalità totale intraospedaliera è stata pari al 7% (n. 14).

TABELLA 2. SCELTE TERAPEUTICHE ED OUTCOMES

VARIABILE	VALORE
-----------	--------

SCELTE TERAPEUTICHE	
CVG	88 (159)
PTCA	77 (138)
PTCA/CVG	87 (138)
Bypass	10 (18)
BYPASS/CVG	11 (18)
Cardioaspirina	98 (176)
DAPT	80 (144)
Ticagrelor	42 (76)
ACE-I o SARTANI	68 (122)
ARNI	2 (3)
SGLT1-I	15 (27)
Betabloccante	74 (133)
calcioantagonista	34 (61)
antialdosteronico	42 (75)
statina	91 (164)
diuretico	66 (118)
Inibitori piastrinici ev	6 (10)
OUTCOMES	
complicanze emorragiche	5 (10)
complicanze ischemiche	1 (4)
giorni di ricovero	11 ± 7,2

morte	7 (12)
I risultati sono presentati come medie $\pm$ deviazione standard o percentuali con numeri assoluti fra parentesi. CVG: Coronarografia, PTCA: Angioplastica Coronarica Percutanea, DAPT: Doppia Terapia Antiaggregante Piastrinica, ACE-I: ACE Inibitori, SGLT-1: Sodio-Glucosio cotrasportatore-1 Inibitori.	

I punteggi corrispondenti ai 5 score di valutazione delle differenti condizioni geriatriche sulla popolazione in studio sono riassunti in **tabella 3.**

TABELLA 3. PUNTEGGI DI VALUTAZIONE CONDIZIONI GERIATRICHE NELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

CHARLSON COMORBITY INDEX (CCI)	
<i>CCI <2</i>	0 (0)
<i>CCI 3</i>	13 (24)
<i>CCI 4</i>	22 (39)
<i>CCI 5</i>	20 (36)
<i>CCI 6</i>	17 (31)
<i>CCI ≥ 7</i>	28 (50)
BARTHEL INDEX	
<i>BARTHEL INDEX 100</i>	34 (62)
<i>BARTHEL INDEX 99-91</i>	12 (22)
<i>BARTHEL INDEX 90-75</i>	28 (51)
<i>BARTHEL INDEX 74-50</i>	8 (15)

<i>BARTHEL INDEX 49-25</i>	14 (25)
<i>BARTHEL INDEX < 25</i>	2 (5)
<i>SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE (SPMSQ)</i>	
<i>SPMSQ 0-2</i>	79 (143)
<i>SPMSQ 3-4</i>	8 (16)
<i>SPMSQ 5-7</i>	7 (14)
<i>SPMSQ 8-10</i>	3 (7)
<i>FRAIL SCALE</i>	
<i>FRAIL SCALE 0</i>	28(50)
<i>FRAIL SCALE 1-2</i>	47 (85)
<i>FRAIL SCALE ≥ 3</i>	25 (45)
<i>CLINICAL FRAILITY SCALE (CSF)</i>	
<i>CSF 0</i>	0,5 (1)
<i>CSF 1</i>	5 (9)
<i>CSF 2</i>	31 (56)
<i>CSF 3</i>	28 (50)
<i>CSF 4</i>	12 (22)
<i>CSF 5</i>	2 (3)
<i>CSF 6</i>	11 (20)
<i>CSF 7</i>	6 (11)
<i>CSF 8</i>	4 (8)
I risultati sono presentati come percentuali con numeri assoluti fra parentesi	

5.2. CONFRONTO TRA PAZIENTI “FRAGILI” E “NON FRAGILI”

La popolazione complessiva è stata suddivisa in due gruppi in base alla presenza di compromissione di due o più score di valutazione geriatrica. I soggetti che presentavano due o più score indicativi di iniziale fragilità, decadimento cognitivo, limitazione dell'autonomia funzionale o multimorbidità sono stati classificati come “fragili”, mentre quelli con meno di due score compromessi sono stati classificati come “non fragili”.

I pazienti fragili costituivano il 48% (n. 86) della popolazione di studio, con il 64% (n. 55) maschi. Dal confronto delle caratteristiche della popolazione (**tabella 4.**) si evince che i pazienti fragili avevano un'età significativamente superiore rispetto ai pazienti non fragili ($80,7 \pm 7$ vs $73,8 \pm 6$ anni, $p < 0,001$), una costituzione fisica più esile (altezza 165 ± 8 cm vs 168 ± 7 cm, $p = 0,01$; peso 71 ± 14 kg vs 75 ± 13 kg, $p = 0,05$) e maggiori comorbidità essendo più frequentemente affetti da Diabete Mellito (42% vs 26%, $P = 0,02$), Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) (22% vs 9%, $p = 0,02$), vasculopatie periferica (33% vs 16%, $p = 0,009$) e insufficienza renale cronica (IRC) (40% vs 3%, $p = 0,0001$). I pazienti fragili avevano valori significativamente più bassi di emoglobina all'ingresso ($11,5 \pm 2$ vs $12,8 \pm 1,8$ g/dl, $p = < 0,0001$), più alti di creatinina ($1,7 \pm 1,4$ vs $0,95 \pm 0,4$, $p = < 0,0001$) e più frequente compromissione della funzione sistolica ventricolare sinistra ($p = 0,02$).

Guardando alle scelte terapeutiche, i pazienti fragili sono stati meno frequentemente sottoposti a studio coronarografico (77% vs 99%, $p = 0,0001$) e a successiva PTCA (80% vs 91%, $p = 0,056$) rispetto ai pazienti non fragili. I pazienti fragili trattati con DAPT sono significativamente meno numerosi (70% vs 89%, $p = 0,001$) e tra questi, l'utilizzo del ticagrelor come secondo antiaggregante è stato

meno frequente (37% vs 64%, $p = 0,001$). Inoltre, rispetto ai pazienti non fragili, i fragili sono stati trattati più frequentemente con terapia diuretica (79% vs 53%, $p = 0,0002$).

Infine, tra i pazienti fragili è stata registrata una degenza media ospedaliera più lunga (12 ± 8 vs 9 ± 6 giorni, $p = 0,018$) ed una percentuale statisticamente superiore di decessi intra-ospedalieri (14% vs 2% $p = 0,007$) rispetto ai pazienti non fragili.

TABELLA 4. CONFRONTO TRA PAZIENTI “FRAGILI” E PAZIENTI “NON FRAGILI”

	FRAGILI (N.86)	NON FRAGILI (N.94)	P-VALUE
ETÀ	$80,7 \pm 7$	$73,8 \pm 6$	$< 0,0001$
DATI ANTROPOMETRICI/LABORATORIO			
PESO (KG)	$71 \pm 13,6$	$75 \pm 12,6$	0,051
ALTEZZA (CM)	165 ± 8	168 ± 7	0,015
BMI (KG/M2)	$26 \pm 4,1$	$26 \pm 3,6$	0,505
EMOGLOBINA INGRESSO	$11,5 \pm 2$	$12,8 \pm 1,8$	$< 0,0001$
CREATININA INGRESSO	$1,7 \pm 1,4$	$0,95 \pm 0,4$	$< 0,0001$
FEVS < 50%	64 (55)	47 (44)	0,02
DATI ANAMNESTICI			
FUMO	20 (17)	36 (34)	0,015
IPERTENSIONE	87 (75)	78 (74)	0,132
DIABETE MELLITO	42 (36)	26 (24)	0,02
DISLIPIDEMIA	53 (46)	67 (63)	0,063
BPCO	22 (19)	9 (9)	0,02

IRC	40 (34)	3 (3)	0,0001
VASCULOPATIA PERIFERICA	33 (28)	16 (15)	0,009
PREGRESSO TIA	10 (9)	4 (4)	0,107
PREGRESSO IMA	23 (20)	23 (22)	0,981
MALATTIA CONCOLOGICA	15 (13)	11 (10)	0,368
PRESENTAZIONE CLINICA			
STEMI	30 (29)	42 (40)	0,223
NSTEMI	50 (43)	39 (37)	0,177
AI	16 (14)	18 (17)	0,844
SCLETE TERAPEUTICHE			
CVG	77 (66)	99 (93)	0,0001
PTCA	62 (53)	90 (85)	0,0001
PTCA/CVG	80 (53)	91 (85)	0,056
BYPASS	8 (7)	12 (11)	0,426
BYPASS/CVG	10 (7)	12 (11)	1
DAPT	70 (60)	89 (84)	0,0014
DAPT CON TICAGRELOR	37 (22)	64 (54)	0,0013
ACE-I/ SARTANI	58 (50)	77 (72)	0,008
ARNI	2 (2)	1 (1)	0,938
SGLIT2-I	16 (14)	14 (13)	0,645
BETABLOCCANTI	72 (62)	76 (71)	0,599
CALCIOANTAGONISTI	27 (23)	40 (38)	0,052
ANTIALDOSTERONICI	44 (38)	39 (37)	0,512
STATINA	92 (79)	90 (85)	0,735
DIURETICO	79 (68)	53 (50)	0,0002
VALUTAZIONE CONDIZIONI GERIATRICHE			

CCI > 3	100 (86)	74 (70)	0,0001
BARTHEL SCALE ≤ 90	99 (85)	12 (11)	0,0001
SPMSQ > 2	42 (36)	1 (1)	0,0001
FRAIL ≥ 3	52 (45)	0 (0)	0,0001
CSF ≥ 5	49 (42)	0 (0)	0,0001

OUTCOMES

GIORNI DI DEGENZA MEDIA	12 ± 8	9 ± 6	0,018
COMPLICANZE EMORRAGICHE	8 (7)	3 (3)	0,146
COMPLICANZE ISCHEMICHE	1 (1)	3 (3)	0,551
MORTALITÀ INTRA-OSPEDALE	14 (12)	2 (2)	0,007

I risultati sono presentati come medie ± deviazione standard o percentuali con numeri assoluti fra parentesi. BMI: body mass index, BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva, CCI: charlson comorbidity index, SPMSQ: short portable mental status questionnaire, CSF: clinical frailty scale, IRC: insufficienza renale cronica, TIA: attacco ischemico transitorio, IMA: infarto miocardico acuto, STEMI: infarto miocardico con sopra-livellamento del tratto ST, NSTEMI: infarto miocardico senza sopra-livellamento del tratto ST, AI: angina instabile, CVG: coronarografia, PTCA: angioplastica coronarica percutanea, DAPT: doppia terapia antiaggregante piastrinica, ace-i: ace inibitori, SGLT-1: sodio-glucosio cotrasportatore-1 inibitori.

6. DISCUSSIONE

Nel presente studio è stata analizzata una popolazione di pazienti anziani affetti da SCA, con l'obiettivo di valutare l'impatto della fragilità sulle scelte terapeutiche, sull'aderenza alle linee guida e sugli esiti clinici intraospedalieri. I risultati emersi confermano il ruolo centrale della fragilità quale determinante

prognostico negativo, in linea con quanto riportato nella letteratura recente, e ne sottolineano la rilevanza nella pratica clinica quotidiana.

La popolazione in esame presentava numerose comorbidità, tra cui ipertensione, dislipidemia e diabete mellito, coerenti con il profilo epidemiologico tipico dei pazienti anziani con SCA. Tuttavia, la stratificazione geriatrica ha permesso di distinguere in modo chiaro un sottogruppo di pazienti con caratteristiche cliniche significativamente peggiori. I pazienti fragili, che rappresentavano quasi la metà della popolazione, erano mediamente più anziani, con una maggiore prevalenza di BPCO, vasculopatia periferica e IRC. Inoltre, presentavano indicatori laboratoristici e funzionali associati a una prognosi più sfavorevole, quali anemia, livelli più elevati di creatinina e una più frequente riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra. Questi dati riflettono un fenotipo clinico complesso, spesso caratterizzato da ridotte riserve fisiologiche e conseguente vulnerabilità agli stress acuti.

Dal punto di vista gestionale, è emerso in modo evidente che la fragilità influenza le decisioni terapeutiche: i pazienti fragili sono stati sottoposti a coronarografia e successiva PTCA con minore frequenza rispetto ai non fragili. Analogamente, la prescrizione della DAPT è risultata più prudente, con una preferenza meno

marcata per agenti più potenti come il ticagrelor. Queste scelte riflettono verosimilmente la percezione di un rischio emorragico eccessivo e la volontà di ridurre potenziali complicanze procedurali e farmacologiche. Tuttavia, tale atteggiamento si inserisce in un contesto già evidenziato da diversi studi, nei quali i pazienti anziani e fragili risultano sistematicamente sottotrattati rispetto ai più giovani o ai non fragili, con un potenziale impatto negativo sugli esiti clinici. Non sono emerse differenze significative nell'utilizzo degli inibitori piastrinici per via endovenosa tra i gruppi analizzati. Tuttavia, il loro impiego complessivamente ridotto nella popolazione studiata, insieme alla limitata numerosità del campione, rende questo risultato poco affidabile e difficilmente interpretabile.

I risultati osservati durante il ricovero confermano l'efficacia della valutazione multiparametrica nell'identificare una maggiore vulnerabilità: i pazienti fragili hanno mostrato una durata di degenza più lunga e una mortalità intraospedaliera significativamente più alta. La maggiore incidenza di eventi avversi in questo gruppo suggerisce che la fragilità, più che l'età cronologica, rappresenti un indicatore essenziale della capacità del paziente di tollerare lo stress della malattia acuta e delle procedure invasive. Ciò è in linea con le evidenze provenienti dai più recenti trials e metanalisi dedicate alla popolazione anziana, che mostrano

come i benefici della strategia invasiva vadano bilanciati con i rischi di complicanze e con la presenza di sindromi geriatriche.

Il confronto con la letteratura suggerisce che un approccio standard alla gestione della SCA non sia sempre applicabile agli anziani fragili. Mentre alcuni studi dimostrano che un approccio invasivo può ridurre eventi ischemici ricorrenti, questi benefici devono essere valutati alla luce dell'aumentato rischio di sanguinamento, insufficienza renale acuta, delirium e altre complicanze peri-procedurali.

Nel nostro studio, la riduzione dell'impiego di strategie invasive nei pazienti fragili riflette un tentativo di individualizzare il trattamento, sebbene rimanga da verificare se tale prudenza si traduca in un miglioramento degli esiti a lungo termine o, al contrario, in una forma di trattamento subottimale evitabile.

Nel complesso, i dati sottolineano l'importanza di un approccio multidisciplinare nell'anziano con SCA, che integri la valutazione geriatrica multidimensionale alla stratificazione del rischio cardiovascolare tradizionale.

La fragilità emerge come un parametro chiave, capace di orientare le scelte terapeutiche e di migliorare la personalizzazione dell'intervento.

7. LIMITAZIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Il presente studio presenta alcuni limiti che meritano di essere considerati nell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, pur essendo condotto in due centri, il campione analizzato rimane relativamente contenuto, con un numero complessivo di pazienti che può limitare la potenza statistica nell'identificazione di differenze più sottili tra i gruppi, in particolare per gli outcome meno frequenti come le complicanze procedurali o la mortalità intraospedaliera. Un ulteriore limite riguarda la possibile eterogeneità tra i due centri partecipanti, che potrebbe aver influenzato le scelte terapeutiche e gli esiti clinici. Inoltre, sebbene siano stati impiegati diversi score per valutare fragilità, funzione cognitiva, multimorbidità e autonomia funzionale, la complessità intrinseca del paziente geriatrico rende difficile catturare completamente l'impatto delle sindromi geriatriche attraverso strumenti standardizzati, la cui diversa selezione potrebbe introdurre una certa variabilità nella classificazione dei pazienti. Va inoltre segnalato che nello studio non è stata distinta la tipologia di infarto miocardico acuto, in particolare tra IMA di tipo 1 e IMA di tipo 2, elemento che avrebbe potuto influenzare significativamente sia il percorso diagnostico-terapeutico sia gli esiti osservati.

Nonostante tali limitazioni, lo studio offre spunti importanti per future ricerche. In particolare, sarà utile ampliare la popolazione

arruolata attraverso studi multicentrici di più ampia scala che includano realtà assistenziali diverse, così da garantire una maggiore generalizzabilità dei risultati. Un ulteriore ambito di sviluppo riguarda l'integrazione sistematica della valutazione geriatrica multidimensionale nei percorsi clinici dei pazienti anziani con SCA, con l'obiettivo di validare modelli predittivi capaci di orientare la decisione tra approccio invasivo e conservativo. Sarà inoltre fondamentale valutare gli outcome a lungo termine, includendo non solo la mortalità e gli eventi cardiovascolari, ma anche aspetti legati alla qualità di vita, al recupero funzionale e al ritorno all'autonomia, parametri particolarmente rilevanti nel paziente anziano.

8. CONCLUSIONI

La nostra analisi ha evidenziato l'importanza di una valutazione multiparametrica nella gestione dei pazienti anziani con SCA. Un elevato punteggio di fragilità è risultato associato a un approccio diagnostico-terapeutico meno aggressivo, a una durata media di degenza più lunga e a una mortalità intraospedaliera significativamente aumentata. L'integrazione sistematica della valutazione geriatrica potrebbe costituire un passo decisivo verso una gestione più adeguata ed efficace di questa crescente e complessa popolazione di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am CollCardiol*. 2018;71:2149–2161.doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.
2. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2016; 26;10(1):3. doi: 10.1007/s12170-016-0491-8. Epub 2016 Jan 26.
3. Kadam A, Kotak PS, Khurana K, et al. Recent Advances in the Management of Non-rheumatic Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 May 30; 16 (5): e61350. doi: 10.7759/cureus.65835. eCollection 2024 Jul.
4. Damluji, A.A., Nanna, M.G., Rymer, J., Kochar, A. Lowenstern, A., Baron, S.J., Narins, C.R., Alkhouli, M. Chronological vs Biological Age in Interventional Cardiology: A Comprehensive Approach to Care for Older Adults: JACC Family Series. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2024, 17, 961–978. doi.org/10.1016/j.jcin.2024.01.284.
5. Marchionni N, Fumagalli S, Bo M et al. Percorso clinico decisionale nel paziente anziano fragile con fibrillazione atriale: la proposta di un gruppo di lavoro multidisciplinare. *G Ital Cardiol* 2021;22(2 Suppl 1):e3-e27.

6. Technical Advisory Group for Measurement, Monitoring and Evaluation of the United Nation's Decade of Healthy Ageing. Available online: <https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-for-measurement-monitoring-and-evaluation-ofthe-un-decade-of-healthy-ageing/about-us> (accessed on 15 October 2025).
7. Lee S.B., Oh J.H., Park J.H., Choi S.P., Wee J.H. Differences in youngest-old, middle-old, and oldest-old patients who visit the emergency department. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 2018, 5, 249–255.
8. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 00, 1111. *European Heart Journal* (2021) 00, 1111. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
9. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Alberto M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140:e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
10. MPH for the Cardiovascular Health Study Research Group (CHS). Linda P. Fried, Nemat O. Borhani, Paul Enright et al. The cardiovascular health study: Design and rationale. *Annals of Epidemiology*. Volume 1, Issue 3, February 1991, Pages 263-

276. doi-org.univaq.idm.oclc.org/10.1016/1047-2797(91)90005-W.
11. Kenneth Rockwood, Karen Stadnyk, Chris MacKnight et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. THE LANCET. Vol 353, January 16, 1999. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04402-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04402-X).
 12. Rocca WA, Boyd CM, Grossardt BR, et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ ethnicity. Mayo Clin Proc 2014;89:1336–49. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.010
 13. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012;380:37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-
 14. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. Ann Fam Med 2012;10:142–51. DOI: 10.1370/afm.1337.
 15. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, et al. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. J Am Geriatr Soc 2011; 59:797–805. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03391.x.

16. Bencivenga, L., Komici, K., Nocella, P., Grieco, F.V., Spezzano, A., Puzone, B., Cannavo, A., Cittadini, A., Corbi, G., Ferrara, N., et al. Atrial fibrillation in the elderly: A risk factor beyond stroke. *Ageing Res. Rev.* 2020, 61, 101092.
17. Dillinger J-G, Laine M, Bouajila S, et al. Antithrombotic strategies in elderly patients with acute coronary syndrome. *Archives of Cardiovascular Disease* 114 (2021) 232—245. doi.org/10.1016/j.acvd.2020.12.002.
18. Balduini CL, Noris P. Platelet count and aging. *Haematologica* 2014;99:953—5. doi: 10.3324/haematol.2014.106260.
19. Jones CI. Platelet function and ageing. *Mamm Genome* 2016;27:358—66. doi: 10.1007/s00335-016-9629-8.
20. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 1975;253:355—7. doi: 10.1038/253355a0.
21. Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology* 1995;46:715—8. doi: 10.1177/000331979504600810.
22. Qian H, Luo N, Chi Y. Aging-shifted prostaglandin profile in endothelium as a factor in cardiovascular disorders. *J Aging Res* 2012;2012:121390. doi: 10.1155/2012/121390. Epub 2012 Feb 13.

23. Matz RL, de Sotomayor MA, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Vascular bed heterogeneity in age-related endothelial dysfunction with respect to NO and eicosanoids. *Br J Pharmacol* 2000;131:303—11. doi: 10.1038/sj.bjp.0703568.
24. Fuentes E, Palomo I. Role of oxidative stress on platelet hyper-reactivity during aging. *Life Sci* 2016;148:17—23. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.026.
25. Forman D.E, Goyette E.E. Oral Anticoagulation Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation: Utility of Bleeding Risk Covariates to Better Understand and Moderate Risks. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014, Vol 20(1) 5-15. DOI: 10.1177/1076029613492010.
26. James MA, Tullett J, Hemsley AG, Shore AC. Effects of aging and hypertension on the microcirculation. *Hypertension*. 2006; 47(5):968-974. doi: 10.1161/10.1161/01.HYP.0000209939.05482.61
27. Terrell KM, Heard K, Miller DK. Prescribing to older ED patients. *Am J Emerg Med*. 2006;24(4):468-478. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.01.016
28. Wynne H. Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc*. 2005;11(2):51-56. doi: 10.1258/136218005775544589.

29. Viani A, Rizzo G, Carrai M, Pacifici GM. The effect of ageing on plasma albumin and plasma protein binding of diazepam, salicylic acid and digitoxin in healthy subjects and patients with renal impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33(3):299-304. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04039.x.
30. Rossignol M, Abouelfath A, Lassalle R, et al. The CADEUS study: burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) utilization for musculoskeletal disorders in blue collar workers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(1):118-124. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03318.x.
31. Cullen DJ, Seager JM, Holmes S, et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(2):177-185. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00700.x.
32. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol.* 2008;45(4):210-217. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.006.
33. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood.* 1991;78(1):154-162. doi.org/10.1182/blood.V78.1.154.154.

34. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(4):259-352. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.001.
35. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(4):637-642. doi: 10.1161/01.str.28.7.1418.
36. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*. 1997;28(7):1418-1422.
37. Yachimski PS, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(2):80-93. DOI: 10.1038/ncpgasthep1034

38. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. Clin Geriatr Med. 2011;27(1):1-15.
39. Dodson JA, Geda M, Krumholz HM, et al. Design and rationale of the comprehensive evaluation of risk factors in older patients with AMI (SILVER-AMI) study. BMC Health Serv Res. 2014;14:506. DOI: 10.1186/s12913-014-0506-4.
40. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-STsegment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation. 2007;115: 2549–2569. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182615
41. Tahhan AS, Vaduganathan M, Greene SJ, et al. Enrollment of older patients, women, and racial/ethnic minority groups in contemporary acute coronary syndrome clinical trials: a systematic review. JAMA Cardiol 2020; 5: 714-22. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2559
42. Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study. Open Heart 2016; 3(2): e000436. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000436.

43. Meid AD, Quinzler R, Freigofas J, Saum KU, Schöttker B, Holleczer B, et al. Medication underuse in aging outpatients with cardiovascular disease: prevalence, determinants, and outcomes in a prospective cohort study. PLoS ONE. 2015;10(8):e0136339. DOI: 10.1371/journal.pone.0136339
44. Errol M, Syed Z, Kruti G et al. Pharmacotherapy for Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome in the Aging Population. Current Atherosclerosis Reports (2024) 26:231–248. doi.org/10.1007/s11883-024-01203-9
45. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J. 2005;149:67–73. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.003.
46. Park DY, Hu JR, Alexander KP, Nanna MG. Readmission and adverse outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with dementia. J Am Geriatr Soc. 2023;71:1034–1046.
47. Damluji AA, Forman DE, Wang TY, et al. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2023;147: e32–e62.
48. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with

- non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1057–1065.
49. Nguyen DD, Spertus JA, Alexander KP, et al. Health status and clinical outcomes in older adults with chronic coronary disease: the ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1697–1709.
50. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, et al. Assessment and treatment of patients with type 2 myocardial infarction and acute non ischemic myocardial injury. *Circulation*. 2019;140:1661–1678.
51. V. Kunadian, H. Mossop, C. Shields, et al. Invasive Treatment Strategy for Older Patients with Myocardial Infarction. SENIOR-RITA Trial. *N Engl J Med* 2024;391:1673-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2407791.
52. Rohin K. Reddy, David Koeckerling, Christian Eichhorn et al. Early Invasive or Conservative Strategies for Older Patients With Acute Coronary Syndromes. A Meta-Analysis. *JAMA Intern Med*. 2025;185(8):966-975. doi:10.1001/jamainternmed.2025.2058.
53. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* (2024) 00, 1–123. doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177

54. Hoffmann, R.; Mintz, G.S.; Dussaillant, G.R.; Popma, J.J.; Pichard, A.D.; Satler, L.F.; Kent, K.M.; Griffin, J.; Leon, M.B. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996, 94, 1247–1254.
55. Byrne R.A, Rossello X, Coughlan JJ et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191.
56. Sciahbasi, A.; Minardi, S.; Salvi, N.; Infusino, F.; Granatelli, A. Antithrombotic Therapy in the Elderly with Cardiovascular Disease: Walking the Tightrope Between Efficacy and Bleeding Risk—A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 7340. doi.org/10.3390/jcm14207340.
57. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN et al. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 2915–31. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.057.
58. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine,

- clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:126–142. doi:10.1177/0091270009343005.
59. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R.A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
 60. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist. *Cardiovasc Ther*. 2009;27:259–274. doi:10.1111/j.1755-5922.2009.00096.x.
 61. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the 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. doi: 10.1056/NEJMoa010746.
 62. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001–15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
 63. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1–13. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
 64. Wrishko RE, Ernest CS II, Small DS, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic

- and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol* 2009;49: 984–98.
65. Erlinge D, Gurbel PA, James S, et al. Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains noninferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:577–83.
 66. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard dose clopidogrel. *Circulation* 2013;128:823–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303.
 67. Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, et al. Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization. *Circulation* 2018;137:2435–45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032180.
 68. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized Platelet Inhibition

- and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:680–8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395.
69. Schmucker J, Fach A, Mata Marin LA, et al. Efficacy and safety of ticagrelor in comparison to clopidogrel in elderly patients with ST-segmentelevation myocardial infarctions. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012530. doi: 10.1161/JAHA.119.012530.
70. Szummer K, Montez-Rath ME, Alfredsson J, et al. Comparison between ticagrelor and clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome—insights from the SWEDEHEART registry. *Circulation* 2020;42:1700–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050645.
71. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-STelevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;395:1374–81. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
72. Sanchis J, Bonand C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014; 168:784-791. E2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.022.
73. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in

- acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–198. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07442-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07442-1)
74. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1550-1563. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.013.
75. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
76. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2318–2329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908628>.
77. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368:1303–1313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300815>
78. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361: 2330–2341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908629>
79. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*

2013;382:1981–1992. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61615-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61615-3)

80. Capranzano P, Calabro P, Musumeci G, et al. Use of Cangrelor in Older Patients: Findings from the itAlian pRospective Study on CANGrELOr Study. *Am J Cardiol*. 2025 Apr 1;240:31-37. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.12.021.