

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dotttorato di ricerca in

**Diagnostica per immagini toracica avanzata
(cardiopulmonare)**

Ciclo XXV

**ASSOCIAZIONE TRA SANGUINAMENTI,
MORTALITA' E GENERE FEMMINILE NELLE
SINDROMI CORONARICHE ACUTE.**

IL TRIANGOLO GENERE

Coordinatore

Chiar.mo Prof. Sergio Bernasconi

Tutore

Chiar.mo Prof. Diego Ardisino

Dottorando: Dr.ssa Francesca Russo

INDICE

Capitolo 1. RIASSUNTO.....	pag. 3
Capitolo 2. INTRODUZIONE.....	pag. 6
Capitolo 3. DISEGNO E SCOPO DELLO STUDIO.....	pag. 19
3.1. Calcolo della numerosità campionaria.....	pag. 20
3.2. Analisi Statistica.....	pag.21
Capitolo 4. RISULTATI.....	pag. 22
4.1 Caratteristiche cliniche della popolazione in studio.....	pag. 22
4.2 Sanguinamenti intra-ospedalieri e mortalità.....	pag. 24
Capitolo 5. DISCUSSIONE.....	pag. 25
FIGURE E TABELLE.....	pag. 33
BIBLIOGRAFIA.....	pag.38

Capitolo 1.

RIASSUNTO.

L'angioplastica coronarica (PCI) in combinazione con i multipli trattamenti antitrombotici è diventata la terapia standard per i pazienti affetti da sindrome coronarica acuta ma l'impatto di questi trattamenti aggressivi sulle complicanze emorragiche e sulla mortalità a breve e lungo termine non è ancora stato adeguatamente studiato. Recenti analisi di trials clinici randomizzati hanno dimostrato che i sanguinamenti dopo trattamento per sindrome coronarica acuta (PCI e trombolisi) sono associati con un peggior outcome clinico sia a breve che a lungo termine, compresa la mortalità. Tuttavia i dati ottenuti dai trials clinici randomizzati non sono completamente generalizzabili a tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta se confrontati con i dati del mondo reale ottenuti dagli studi osservazionali. Al momento in letteratura vi sono evidenze discordanti riguardo il peggior outcome clinico a breve e lungo termine nelle donne sottoposte a PCI, in numerosi studi è emerso che i sanguinamenti e gli eventi ischemici sono più frequenti nelle donne sottoposte ad angioplastica coronarica rispetto agli uomini.

Obiettivo primario dello studio è stato valutare se i sanguinamenti intra-ospedalieri fossero significativamente più alti nelle donne rispetto agli uomini e se questi fossero associati con la mortalità a breve ed a lungo termine in tutta la popolazione e nel sottogruppo 'gender'.

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico nel quale sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e sottoposti a studio coronarografico e rivascolarizzazione miocardica percutanea in Emilia Romagna dal Giugno 2010 al Novembre 2011 in 6 dei 13 centri di cardiologia interventistica della regione. E' stato fatto un follow up a breve termine (a 30 giorni) ed a lungo termine (ad un anno).

I risultati del nostro studio hanno dimostrato una significativa maggiore incidenza nella popolazione di sesso femminile di sanguinamenti maggiori e minori, di anemizzazioni e di necessità alle trasfusioni.

Sia la mortalità totale a 30 giorni che la mortalità per cause cardiovascolari a 30 giorni sono risultate significativamente più alte nella popolazione di sesso femminile rispetto a quella maschile.

Anche nel follow-up a 12 mesi è stata osservata una differenza significativa nei dati sulla mortalità, sia per tutte le cause che per cause cardiovascolari, con una incidenza significativamente maggiore nella popolazione di sesso femminile rispetto a quella maschile.

Il sesso femminile è risultato una variabile significativamente correlata con l'evento sanguinamento .

L'evento sanguinamento è risultato un forte predittore di mortalità a 30 giorni.

In conclusione nel nostro studio appare chiaramente un legame tra sesso femminile e sanguinamenti e tra sanguinamenti e mortalità: il cosiddetto 'Triangolo Genere' la cui interpretazione è difficile e controversa.

In conclusione:

- Le donne hanno una significativa maggiore incidenza di sanguinamenti intra-ospedalieri, maggiori e minori ed una più alta incidenza di mortalità sia a breve che a lungo termine rispetto agli uomini.
- Il sesso femminile è l'unico predittore indipendente di sanguinamenti intra-ospedalieri.
- I sanguinamenti, ma non il sesso femminile, risulta essere un forte predittore di mortalità a 30 giorni.
- Le donne hanno dimostrato quindi una maggiore incidenza di sanguinamenti ed un peggior outcome clinico in confronto agli uomini.

I risultati del nostro studio supportano fortemente l'esistenza di un possibile legame causale ed indipendente tra genere e rischio di sanguinamenti e tra sanguinamenti e mortalità, che necessita di ulteriori e future investigazioni.

Capitolo 2.

INTRODUZIONE.

Il trattamento dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta è tradizionalmente basato sulla prevenzione e sulla riduzione delle complicanze ischemiche attraverso una terapia antitrombotica aggressiva associata ad una precoce rivascolarizzazione miocardica, percutanea o chirurgica [1-6].

Negli ultimi decenni molti sforzi sono stati compiuti per migliorare il trattamento dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta attraverso lo sviluppo di una ottimale terapia antitrombotica costituita da farmaci antiaggreganti orali, anticoagulanti (eparina, fondaparinux, inibitori diretti della trombina come la bivalirudina) ed inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa.

Lo sviluppo di tali nuovi agenti antitrombotici ha condotto sicuramente ad una riduzione del rischio di complicanze ischemiche maggiori ma, allo stesso tempo, ha determinato un incremento del rischio di complicanze emorragiche in particolare nei pazienti più anziani, in quelli trattati con multiple terapie antitrombotiche ed in quelli sottoposti precocemente a rivascolarizzazione miocardica percutanea [7,8].

L'incidenza dei sanguinamenti maggiori, definiti secondo la definizione standard adottata dalla società internazionale di trombosi ed emostasi (ISTH), osservata nei principali trials clinici randomizzati sulle terapie antitrombotiche nelle sindromi coronariche acute varia dall'1% al 9% [9].

Classification	Severity	Criteria
TIMI	Major	Intracranial bleeding. Overt bleeding with a decrease in haemoglobin ≥ 5 g/dL or decrease in haematocrit $\geq 15\%$
	Minor	Spontaneous gross haematuria. Spontaneous haematemesis. Observed bleeding with decrease in haemoglobin ≥ 3 g/dL but haematocrit $\leq 15\%$
	Insignificant	Blood loss insufficient to meet criteria listed above
	Severe	Deadly bleeding. Intracerebral bleeding or substantial haemodynamic compromise requiring treatment
GUSTO	Moderate	Bleeding requiring transfusion
	Mild	Other bleeding not requiring transfusion or causing haemodynamic compromise
ACUITY	Major	Intracranial or intraocular bleeding, haemorrhage at the access site requiring intervention, haematoma with a diameter of at least 5 cm, a reduction in haemoglobin levels of at least 4 g/dL without an overt bleeding source or at least 3 g/dL with such a source, reoperation for bleeding, or transfusion of a blood product
	Major life-threatening bleeding	Fatal bleeding, intracranial bleeding, intrapericardial bleeding with cardiac tamponade, hypovolemic shock or severe hypotension due to bleeding and requiring pressors or surgery, a decline in haemoglobin level of 5.0 g per deciliter or more, or the need for transfusion of at least 4 units of red cells
PLATO	Other major	Bleeding that led to clinically significant disability (e.g. intraocular bleeding with permanent vision loss) or bleeding either associated with a drop in the haemoglobin level of at least 3.0 g per deciliter but less than 5.0 g per deciliter or requiring transfusion of 2 to 3 units of red cells
	Minor	Any bleeding requiring medical intervention but not meeting the criteria for major bleeding
GRACE	Severe	Bleeding requiring transfusion of ≥ 2 units of packed red blood cells; bleeding resulting in a $\geq 10\%$ decrease in haematocrit or death; or intracranial/subdural bleeding
STEEPLE	Major	Fatal bleeding; retroperitoneal, intracranial, or intraocular bleeding; bleeding that causes haemodynamic compromise requiring specific treatment; bleeding that requires intervention (surgical or endoscopic) or decompression of a closed space to stop or control the event; clinically overt bleeding, requiring any transfusion of ≥ 1 unit of packed red cells or whole blood; clinically overt bleeding, causing a decrease in haemoglobin of ≥ 3 g/dL (or, if haemoglobin level not available, a decrease in haematocrit of $\geq 10\%$)
ISTH	Major	Fatal bleeding or symptomatic bleeding in a critical area or organ (e.g. intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardial, or intramuscular), or a bleeding causing haemoglobin decrease of >2 g/dL, or requiring >2 U transfusion

European Heart Journal(2011) 32, 1854-1864

Dal registro internazionale sulle sindromi coronariche acute (GRACE) è emersa un'incidenza di sanguinamenti maggiori del 3,9% nei pazienti ospedalizzati per una sindrome coronarica acuta con una percentuale maggiore nei pazienti affetti da STEMI (4,8%), ed NSTEMI (4,7%) rispetto ai pazienti con angina instabile (2,3%) [10].

Le analisi del registro GRACE hanno anche dimostrato come i pazienti più spesso colpiti da complicanze emorragiche siano i pazienti più anziani, di basso peso corporeo e di sesso femminile. Altre caratteristiche cliniche che hanno dimostrato essere dei fattori predittivi indipendenti di sanguinamento sono: l'insufficienza renale, la storia di pregressi sanguinamenti e l'arteriopatia periferica [10].

Nella pratica clinica si tende sempre più a favorire l'uso dei potenti farmaci antitrombotici al fine di prevenire gli eventi ischemici, anche a fronte di un elevato rischio di complicanze emorragiche. I sanguinamenti ancora oggi sono percepiti come un evento reversibile e prontamente risolvibile senza sequele permanenti.

In realtà recenti analisi di trials clinici randomizzati hanno dimostrato che le complicanze emorragiche in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta sono associate ad una prognosi peggiore, sia a breve che a lungo termine, e che i sanguinamenti maggiori rappresentano un importante fattore predittivo di mortalità e di eventi ischemici [11].

Dal registro canadese sulle sindromi coronariche acute, condotto allo scopo di studiare l'impatto dei sanguinamenti sull'outcome a lungo termine, è emerso

che i sanguinamenti sono associati con un incremento del 60% di mortalità intra-ospedaliera ma anche con un significativo incremento della mortalità ad un anno (35,9% versus 7,4% nei pazienti senza sanguinamenti maggiori). Inoltre sempre da tali dati è emerso che la frequenza di re-infarto ad un anno è 5 volte più alta nei pazienti colpiti da sanguinamenti maggiori [12].

Questi dati sono molto importanti in quanto indicano che i sanguinamenti maggiori sono, non solo un fattore predittivo indipendente di morte ed infarto intra-ospedalieri ma anche nel lungo termine ovvero ad un anno di distanza dall'evento.

Ciò è stato confermato in una recente analisi condotta da Eikelboom et al su più di 30.000 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, arruolati in 3 grandi studi (OASIS-OASIS2-CURE), ha dimostrato come il 2,3% dei pazienti sviluppa sanguinamenti maggiori durante i primi 30 giorni di follow-up ed il 2% di essi durante i primi 6 mesi e che tali sanguinamenti sono associati con un incremento di 5 volte del rischio di morte rispetto al gruppo di pazienti che non ha avuto complicanze emorragiche. Per di più è emerso che esiste una relazione tra la severità del sanguinamento e la mortalità con un incremento del rischio di morte all'aumentare del grado di severità del sanguinamento [13].

Inoltre i sanguinamenti maggiori hanno dimostrato essere associati con un incremento del rischio di re-infarto e stroke soprattutto nei primi 30 giorni [12].

Da numerosi studi è emerso che i sanguinamenti e la necessità di trasfusioni sono associati ad un rischio maggiore di eventi ischemici coronarici e di morte e pertanto ad un peggior outcome clinico [15,16].

L'ipotesi che le trasfusioni provochino un peggior outcome clinico è diventata ancor più consistente grazie al lavoro di Rao et al che ha dimostrato una stretta associazione tra trasfusioni e mortalità a 30 giorni in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta [16].

Rao ha condotto un'analisi post-hoc di 3 grandi trials clinici internazionali (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON) su pazienti trattati per una sindrome coronarica acuta. I risultati hanno evidenziato che le trasfusioni di sangue durante un'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta sono associate ad un aumento della mortalità a breve termine (30 giorni) anche dopo correzione per le caratteristiche cliniche dei pazienti, per i sanguinamenti e per le procedure cui i pazienti sono stati sottoposti [16].

LE SINDROMI CORONARICHE ACUTE NELLE DONNE.

E' ampiamente dimostrato da numerosi studi come esistano delle differenze di genere sul piano della prevalenza, della sintomatologia, e della fisiopatologia della cardiopatia ischemica e delle sue manifestazioni [17].

Dal registro CRUSADE, nel quale sono state esaminati più di 30.000 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, emerge chiaramente che le donne vengono meno spesso ricoverate in ambiente cardiologico, vengono avviate meno frequentemente a studio coronarografico e, in riferimento alla terapia farmacologica, ricevono una minor precisione di farmaci antiaggreganti ed antitrombotici sia alla presentazione che alla dimissione [17].

Inoltre da un'analisi della letteratura emerge chiaramente un differente approccio diagnostico-terapeutico nelle donne rispetto agli uomini colpiti da infarto miocardico acuto con una certa tendenza a sottotrattare le pazienti di sesso femminile, nonostante il loro peggior profilo di rischio al momento della presentazione clinica.

Un'analisi post-hoc dello studio CURE, condotta da Anand et al nel 2005, ha dimostrato che le donne colpite da sindrome coronarica acuta sono meno trattate con farmaci antischemici durante il periodo di ospedalizzazione (beta-bloccanti) e sono sottoposte in misura minore a procedure invasive ovvero coronarografia (25,4% versus 29,5%; $p=0.0001$), angioplastica ed intervento di rivascolarizzazione miocardica chirurgica rispetto agli uomini [18].

Un'altra questione molto importante e degna di nota è la prognosi delle donne affetta da cardiopatia ischemica ed in particolare di quelle sottoposte a procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea.

Molti studi sono stati condotti con l'obiettivo di valutare la mortalità a breve e lungo termine di questa popolazione di pazienti. In quest'ambito i dati della letteratura sono ancora controversi e mentre i primi studi hanno dimostrato una prognosi peggiore nelle donne sottoposte a PCI rispetto agli uomini [19] dati più recenti invece hanno evidenziato una netta riduzione delle differenze tra i due sessi [20].

Un'analisi condotta sui dati del registro delle angioplastiche (coinvolgente più di 3000 pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea dal 1982 al 1985) ha dimostrato che il genere femminile è un fattore

predittivo indipendente di minor successo e di precoce mortalità a breve termine [19]. Tali dati non sono stati confermati nell'analisi ad un anno in cui la prognosi appariva equivalente o addirittura migliore nelle donne rispetto agli uomini [20].

Queste differenze di mortalità tra i due sessi sono state attribuite, in parte, all'età più avanzata ed a un profilo di rischio basale peggiore delle donne.

Studi successivi e più recenti hanno dimostrato che le differenze prognostiche tra uomini e donne sottoposti ad angioplastica coronarica si sono ampiamente ridotte e che l'outcome complessivo a lungo termine nel genere femminile è migliorato [21,22].

Tuttora però esiste una differenza di mortalità tra uomini e donne affetti da sindrome coronarica acuta. In particolare una recente analisi retrospettiva ha analizzato la differenza di mortalità a 30 giorni ed a lungo termine in quasi 19.000 pazienti [23] sottoposti a PCI dal 1979 al 2004 dimostrando che la mortalità a breve termine è significativamente più alta nella popolazione femminile.

Inoltre numerosi sono gli studi che hanno analizzato le differenze tra uomini e donne sottoposti ad angioplastica coronarica in termini di risultati clinici ed angiografici.

In un recente studio prospettico condotto su quasi 4000 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di BMS nel quale veniva indagato l'outcome combinato di mortalità, infarto e rivascolarizzazione chirurgica in urgenza è stata dimostrata un'incidenza simile in entrambi i sessi di eventi

clinici sebbene nelle donne sia stato osservato un maggior numero di lesioni coronariche vascolari e sanguinamenti [24].

I dati recentemente raccolti da un registro americano su quasi 200.000 pazienti sottoposti ad angioplastica per una sindrome coronarica acuta hanno dimostrato che, sebbene la mortalità intra-ospedaliera sia sovrapponibile tra uomo e donna, le donne sono colpite più frequentemente da complicanze emorragiche e vascolari [25].

I risultati riguardo l'outcome a breve e lungo termine nelle donne colpite da infarto miocardico acuto sono quindi discordanti e meritevoli di ulteriori investigazioni. Sicuramente un fattore molto importante che influenza la prognosi delle pazienti trattate con angioplastica coronarica per infarto miocardico acuto sono le complicanze vascolari ed i sanguinamenti.

D'altra parte i multipli trattamenti antitrombotici creano una condizione di difficile equilibrio tra effetto antitrombotico ed emorragico.

RISCHIO EMORRAGICO CORRELATO ALL'USO DEI FARMACI ANTIAGGREGANTI.

Per il rischio emorragico connesso con i trattamenti antitrombotici esistono molti dati a favore di differenze tra uomini e donne. Diversi elementi correlati al genere possono influenzare gli effetti dei trattamenti antitrombotici in particolare i valori inferiori nelle donne di massa corporea, dimensioni degli organi e

funzione renale oltre che differenze nei volumi di distribuzione, nella farmacocinetica e nella farmacodinamica.

ASPIRINA E CLOPIDOGREL.

La valutazione del rischio emorragico in corso di terapia antiplastrinica con aspirina in prevenzione primaria deriva da una metanalisi condotta da Berger e collaboratori che hanno analizzato i risultati ottenuti da tre trials clinici randomizzati ed hanno confrontato i risultati relativi al genere maschile e femminile. Da questa metanalisi è emerso che il rischio di sanguinamenti maggiori è simile negli uomini [OR 1.72, IC 95% 1.35-2.2] e nelle donne [OR 1.68, IC 95% 1.13-2.52] [26].

Non esistono dati a disposizione riguardo il rischio emorragico correlato al genere per Clopidogrel in monoterapia.

L'efficacia e la sicurezza del Clopidogrel in aggiunta all'Aspirina in pazienti ad alto rischio al di fuori della fase acuta in rapporto al genere sono stati valutati in una metanalisi di cinque studi clinici randomizzati nei quali è stato confrontato l'uso del Clopidogrel con placebo [CURE, CREDO, CLARITY-TIMI 28, COMMIT, CHARISMA] per un totale di quasi 80.000 pazienti di cui il 30% donne [27].

I risultati hanno evidenziato come il Clopidogrel in associazione all'aspirina aumentasse il rischio di sanguinamenti maggiori sia negli uomini [OR 1.22, IC

95% 1.05-1.42] che nelle donne [OR 1.43, IC 95% 1.15-1.79] in misura paragonabile [27].

NUOVI E PIU' POTENTI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI: PRASUGREL E TICAGRELOR.

Nello studio TRITON-TIMI 38, nel quale è stata valutata l'efficacia e la sicurezza del Prasugrel in 13.420 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, di cui il 74% donne, all'analisi multivariata il genere femminile è risultato il più potente predittore di sanguinamento maggiore non associato ad intervento di bypass aortocoronarico durante i 15 mesi di follow-up [HR 1.77, IC 95% 1.44-2.18, p 0.001] insieme all'uso di inibitori GP lib/IIIa, alla durata della procedura, all'età, al trattamento con Prasugrel, al paese di arruolamento, alla diagnosi di ammissione, all'accesso femorale, alla funzione renale, all'ipercolesterolemia ed all'ipertensione arteriosa [28].

Nello studio PLATO, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Ticagrelor in 18.624 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta rispetto al Clopidogrel, il genere femminile [HR 2.245, IC 95% 1.416-3.559], l'età [HR 1.272, IC 95% 1.140-1.420 per un incremento di 5 anni] ed il peso corporeo [HR 0.898, IC 95% 0.818-0.986 per un incremento di 5 Kg in pazienti con peso > 60Kg] erano associati indipendentemente ad un incremento del rischio di sanguinamento durante angioplastica coronarica. Ma quando all'analisi si escludevano i sanguinamenti PCI-correlati il genere femminile non rappresentava più un

fattore di rischio mentre lo rimanevano l'aumentare dell'età, la riduzione della clearance della creatinina ed il trattamento con Ticagrelor [29].

TERAPIA ANTICOAGULANTE.

Numerosi sono gli studi disponibili in letteratura in cui è stata analizzata l'incidenza di sanguinamenti, minori o maggiori, in corso di terapia con eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare nella cardiopatia ischemica in rapporto al genere.

Uno studio prospettico internazionale randomizzato (STEEPLE) che ha valutato l'uso di enoxaparina endovenosa alla dose di 0.5 o 0.75 mg/Kg rispetto all'eparina non frazionata endovenosa in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica elettiva ha dimostrato un aumento del rischio di eventi emorragici maggiore nelle donne rispetto agli uomini trattate con enoxaparina [30].

Il rischio di sanguinamento era aumentato in relazione al genere femminile, all'uso degli inibitori della GP IIb/IIIa ed all'età (> 75 anni) [30].

Risultati simili sul rischio emorragico nelle donne sono stati riportati nella metanalisi di dati derivanti da 3 grandi trials randomizzati di confronto tra bivalirudina versus eparina + inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa in pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione percutanea [in REPLACE-2, ACUITY, e HORIZONS-AMI] e bivalirudina + inibitori GP IIb/IIIa rispetto a bivalirudina in monoterapia (in ACUITY) [31].

I risultati della metanalisi evidenziano il genere femminile fra i predittori indipendenti di sanguinamenti maggiori TIMI entro 30 giorni insieme ad età, creatinina e trattamento antitrombotico con una maggiore incidenza di complicanze emorragiche nei pazienti sottoposti a trattamento con eparina + inibitori GP IIb/IIIa rispetto a coloro che ricevevano bivalirudina in monoterapia.

INIBITORI DEL RECETTORE PIASTRINICO GP IIb/IIIa.

Un'altra questione molto importante è l'eccesso di sanguinamenti che le donne sperimentano dopo somministrazione di inibitori della glicoproteina GP IIb/IIIa. Risultati di trials e metanalisi hanno sollevato perplessità circa il loro rapporto rischio/beneficio nel sesso femminile.

Boersma et al in una metanalisi di 6 trials sull'efficacia e sicurezza degli inibitori GP IIb/IIIa in pazienti con sindrome coronarica acuta ha evidenziato una riduzione del rischio di morte e re-infarto nei pazienti cui veniva somministrata la terapia con inibitori della glicoproteina GP IIb/IIIa, soprattutto nei pazienti ad alto rischio. Tale beneficio clinico, inaspettatamente, è stato dimostrato soprattutto nella popolazione di sesso maschile rispetto a quella femminile nella quale peraltro è stato evidenziato un tasso doppio di sanguinamenti rispetto agli uomini [32].

Riesaminando l'ampia casistica del CRUSADE alcuni autori hanno stimato che mediante un aggiustamento scrupoloso del dosaggio degli inibitori GP IIb/IIIa e dell'eparina non frazionata associata è possibile ridurre almeno in parte il rischio aggiuntivo di sanguinamento correlato al sesso femminile [33].

Tuttavia, un eccesso di rischio sembra persistere anche dopo aggiustamento del dosaggio per cui la somministrazioni di tali agenti antitrombotici deve conseguire ad un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e delle comorbilità delle pazienti.

Capitolo 3.

DISEGNO E SCOPO DELLO STUDIO.

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico nel quale sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da sindrome coronarica acuta e sottoposti a studio coronarografico e rivascolarizzazione miocardica percutanea in Emilia Romagna dal Giugno 2010 al Novembre 2011 in 6 dei 13 centri di cardiologia interventistica della regione. E' stato fatto un follow up a breve termine (a 30 giorni) ed a lungo termine (ad un anno).

Obiettivo primario dello studio è stato valutare se i sanguinamenti intra-ospedalieri fossero significativamente più alti nelle donne rispetto agli uomini e se questi fossero associati con la mortalità a breve ed a lungo termine in tutta la popolazione e nel sottogruppo 'gender'.

Endpoint primario sono stati i sanguinamenti maggiori definiti tali in accordo con il protocollo di Grace: sanguinamenti che mettono in pericolo la vita che hanno richiesto trasfusione di più di due unità di emazie, oppure manifestatesi con una riduzione dell'ematokrito >10%, coinvolgenti il distretto cerebrale o determinanti ictus e morte.

3.1. Calcolo della numerosità campionaria.

Attraverso i dati presenti in letteratura è stata stimata una incidenza di sanguinamenti maggiori intra-ospedalieri del 4%, il 3% nella popolazione di sesso maschile ed il 5% in quella femminile con un atteso effetto legato alla numerosità del 2% (differenza nella incidenza di sanguinamenti).

Con un errore-alfa di 0.05 ed un potere del 90% è stato stimato che per ottenere una significatività statistica sarebbe stato necessario arruolare nel nostro studio 2019 pazienti.

Al fine di correggere per gruppi indipendenti di numerosità diversa abbiamo deciso di arruolare 2515 pazienti di cui 1817 uomini e 698 donne.

Considerato che in Emilia Romagna vengono ricoverati in ospedale per una Sindrome coronarica acuta circa 7000 pazienti all'anno (nel 2007 sono stati ricoverati 7200 pazienti di cui 5207 uomini e 2025 donne) e pertanto abbiamo stimato che un arruolamento prospettico della durata di 12 mesi sarebbe stato sufficiente per riuscire ad ottenere un campione rappresentativo.

3.2. Analisi statistica.

Analisi statistiche descrittive sono state fatte per l'intero gruppo e per i due sottogruppi.

Le variabili binarie sono state confrontate utilizzando il chi-quadro o il test di Fisher.

Le variabili continue sono state espresse come Media \pm Deviazione Standard e le differenze tra i due gruppi sono state effettuate mediante T-test per dati non appaiati.

Il grado di correlazione tra le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti e l'insorgenza di sanguinamenti è stato testato tramite il modello di regressione lineare di Cox.

Lo stesso modello è stato utilizzato anche per valutare se i sanguinamenti intra-ospedalieri fossero significativamente associati con la mortalità a breve e lungo termine nella totalità della popolazione in studio e nel sottogruppo genere.

Le curve di Kaplan-Meier sulla mortalità sono state generate confrontando la percentuale di sopravvivenza nei pazienti con sanguinamento rispetto a quelli senza complicanze emorragiche in tutta la popolazione in studio e nel sottogruppo genere.

Capitolo 4.

RISULTATI

4.1 Caratteristiche cliniche della popolazione in studio.

Le caratteristiche cliniche della popolazione in studio sono riportate nella Tabella n.1.

Sono stati arruolati complessivamente 2106 pazienti di cui 641 donne versus 1465 uomini.

La nostra popolazione era omogenea per quadro clinico di presentazione all'esordio con una media di STEMI del 36.5%, NSTEMI 37,1%, Angina instabile 25,4% e l'1% di casi di shock cardiogeno.

I due gruppi esaminati non presentavano differenze significative circa la familiarità per malattie cardiovascolari, la presenza di diabete, dislipidemia, insufficienza renale e BPCO.

Le donne erano in media più anziane rispetto agli uomini ed affette in misura maggiore da ipertensione arteriosa (75.2% vs 67.4%, $p<0.005$). Nella popolazione di sesso maschile era presente un maggior numero di pazienti fumatori (26.8% vs 14.4%, $p<0.01$), affetti da cardiopatia ischemica con storia di pregresso infarto del miocardio (29.6% vs 19.1%, $p<0.01$) e rivascolarizzazione miocardica percutanea (29.8% vs 17.9%, $p<0.01$).

L'accesso radiale alla procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea veniva utilizzato in misura maggiore nella popolazione di sesso maschile rispetto alla popolazione femminile (73.1% vs 67.8%, $p=0.01$).

Infine, da punto di vista terapeutico, alle pazienti di sesso femminile veniva somministrata meno frequentemente la duplice terapia antiaggregante (69.8% vs 65.7%, $p=0.06$) e gli inibitori piastrinici Gp IIb/IIIa (21.8% vs 14.4%, $p<0.05$).

4.2 Sanguinamenti intra-ospedalieri e mortalità.

I risultati del nostro studio hanno dimostrato una significativa maggiore incidenza nella popolazione di sesso femminile di sanguinamenti maggiori (7.6% vs 5.3%, $p=0.03$) e minori (3.0% vs 1.6%, $p=0.04$), di anemizzazioni (2.0% vs 1.4%, $p<0.001$) e di necessità alle trasfusioni (0.8% vs 0.4%, $p=0.07$) [Figura n.1].

Sia la mortalità totale a 30 giorni che la mortalità per cause cardiovascolari a 30 giorni sono risultate significativamente più alte nella popolazione di sesso femminile rispetto a quella maschile (rispettivamente 5.1% vs 2.8%, $p=0.018$, e 4.9% vs 2.7%, $p=0.022$) [Grafico n.1].

Una differenza significativa è stata osservata nei dati sulla mortalità, sia per tutte le cause che per cause cardiovascolari, con una incidenza significativamente maggiore nella popolazione di sesso femminile rispetto a quella maschile anche nel follow-up a 12 mesi (rispettivamente 11.7% vs 7.7%, $p=0.006$, e 8.6% vs 5.6%, $p=0.016$) [Grafico n.2].

Lo studio sulla correlazione tra alcune variabili cliniche della popolazione in studio [Figura n.2] e l'incidenza di sanguinamenti maggiori intra-ospedalieri ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa con il sesso femminile (OR 1.6, IC 95%: 1.07-2.41).

Infine, il modello lineare di Cox ha evidenziato una forte correlazione tra sanguinamenti e mortalità totale a 30 giorni (HR 2.22, IC 95%: 1.07-4.60 con $p=0.03$) [Figura n.2].

Capitolo 5.

DISCUSSIONE

Nel presente studio il follow-up clinico a breve ed a lungo termine di un gruppo di pazienti con recente sindrome coronarica acuta ci ha permesso di dimostrare una evidente maggiore incidenza di sanguinamenti intra-ospedalieri nella popolazione femminile rispetto a quella maschile. Tra i pazienti da noi esaminati infatti la popolazione femminile aveva una maggiore incidenza di eventi intra-ospedalieri sia in termini di sanguinamenti maggiori e minori, che di riduzioni del valore dell'emoglobina o necessità di trasfusioni.

Altro dato interessante emerso nel nostro studio è stata la più alta incidenza di mortalità a breve termine sia per tutte le cause che per cause cardiovascolari nella popolazione femminile con recente sindrome coronarica acuta rispetto alla popolazione maschile. Infatti, mentre nei soggetti di sesso maschile la mortalità totale e cardiovascolare a 30 giorni ha mostrato un'incidenza inferiore al 3%, nel gruppo di sesso femminile l'incidenza di mortalità a breve termine è stata circa del 5%.

Una differenza statisticamente significativa tra i due sessi è stata osservata nei dati sulla mortalità non solo nel breve termine ma anche nel follow-up a 12 mesi con una mortalità maggiore nelle donne rispetto agli uomini anche nel lungo termine.

Sicuramente la differenza in termini di mortalità tra i due gruppi apre una importante discussione sulle possibili cause di tale osservazione.

Sempre analizzando i dati emersi dal nostro studio si evidenzia una forte correlazione tra evento sanguinamento e sesso femminile, ovvero il sesso femminile appare un fattore predittivo di sanguinamenti e, a sua volta, dal modello lineare di Cox l'evento sanguinamento appare essere un forte predittore di mortalità.

Questa evidenza di risultati suggerisce la possibile esistenza di un legame tra mortalità, complicanze emorragiche e sesso femminile (il cosiddetto 'Triangolo Genere') ovvero, considerato l'impatto prognostico dell'evento sanguinamento (forte predittore di mortalità), si può ipotizzare un nesso causale tra la maggiore mortalità della popolazione femminile in studio ed i sanguinamenti (anch'essi più frequenti nelle donne).

In letteratura in molti studi è stata riconosciuta l'associazione tra sanguinamenti ed incremento della mortalità sia a breve che a lungo termine nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta [34].

Una recente analisi dei dati di 3 trials clinici su pazienti affetti da sindrome coronarica acuta: Registro OASIS, OASIS-2, e CURE ha esaminato la consistenza della associazione tra sanguinamenti maggiori ed outcome clinico, dimostrando che i sanguinamenti maggiori sono associati con un incremento del rischio di morte di circa 5 volte entro 30 giorni da un evento coronarico acuto [34] e va progressivamente riducendosi se il paziente sopravvive ai primi 30 giorni dal sanguinamento. Tale associazione è direttamente proporzionale

all'entità del sanguinamento ovvero sanguinamenti più severi sono associati ad un incremento del rischio di morte. Perciò i dati di tale analisi evidenziano che l'associazione tra sanguinamenti maggiori e morte è forte, temporale e dose-correlata e pertanto i sanguinamenti rappresentano un predittore indipendente di mortalità. I risultati di questa metanalisi evidenziano anche un incremento del rischio di eventi ischemici ricorrenti, come infarto miocardico e stroke, nei pazienti che hanno esperienza di un sanguinamento maggiore durante l'ospedalizzazione per una sindrome coronarica acuta.

In effetti l'associazione tra sanguinamenti maggiori, morte, infarto miocardico e stroke è biologicamente plausibile.

Numerosi sono i meccanismi biologici che mettono in relazione le emorragie con una peggiore prognosi:

- 1) L' ipotensione arteriosa e l'anemizzazione, conseguenze immediate di un'emorragia, determinano un minor apporto di ossigeno al miocardio a causa di un'ipoperfusione tissutale e di bassi livelli di emoglobina circolanti [14].
- 2) L' interruzione delle terapie antitrombotiche, al fine di minimizzare il sanguinamento, con conseguenze anche fatali (interruzione delle terapie antiaggreganti in pazienti recentemente sottoposti ad angioplastica/stenting e pertanto con elevato rischio di trombosi di stent).
- 3) Lo stato di ipercoagulabilità determinato dalla rapida risposta emostatica al sito di sanguinamento con conseguente attivazione piastrinica ed

interazione con la cascata coagulativa che porta ad un aumento del rischio trombotico.

4) Gli effetti deleteri delle trasfusioni di sangue, utilizzate per correggere l'anemizzazione, che possono essere almeno in parte responsabili della relazione tra sanguinamenti e morte o eventi ischemici attraverso vari meccanismi:

- Minor rilascio di ossigeno ai tessuti da parte del sangue trasfuso (i globuli rossi conservati contengono una minor quantità di acido 2,3-difosfoglicerico e ciò determina un aumento della affinità dell'emoglobina per l'ossigeno).
- Deplezione di ossido nitrico nei globuli rossi conservati.
- Effetti delle citochine presenti nel sangue trasfuso che provocano aggregazione ed attivazione piastrinica, vasocostrizione, infiammazione.

Numerosi studi hanno dimostrato che i sanguinamenti e la necessità di trasfusioni sono associati ad un rischio maggiore di eventi ischemici coronarici e di morte e pertanto ad una peggiore prognosi [15,16] .

L'ipotesi che le trasfusioni siano associate ad un peggior outcome clinico è diventata ancor più consistente grazie al lavoro di Rao et al che ha dimostrato una stretta associazione tra trasfusioni e mortalità a 30 giorni in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta [16] .

Rao ha condotto un'analisi post-hoc di 3 grandi trials clinici internazionali (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON) su pazienti trattati per una sindrome coronarica acuta. I risultati hanno evidenziato che le trasfusioni di sangue durante un'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta sono associate ad un aumento della mortalità a breve termine (30 giorni) anche dopo correzione per le caratteristiche cliniche dei pazienti, per i sanguinamenti e per le procedure cui i pazienti sono stati sottoposti [16].

Quindi è plausibile ipotizzare che le donne abbiano una peggiore prognosi a breve e lungo termine rispetto agli uomini in quanto più spesso colpite da complicanze emorragiche durante l'ospedalizzazione per una sindrome coronarica acuta.

Esse sicuramente rappresentano un gruppo di pazienti ad alto rischio di sanguinamento: dal Registro GRACE [10] emerge che le donne hanno una probabilità del 43% più alta di sviluppare sanguinamenti maggiori intra-ospedalieri rispetto agli uomini.

Questo elevato rischio è legato probabilmente al minor peso corporeo delle donne, al minor calibro arterioso, alla ridotta clearance della creatinina ed al più alto rischio di sovradosaggio dei farmaci [35] oltre che alla differente risposta farmacologica, rispetto agli uomini, ai multipli trattamenti antitrombotici [36].

Sebbene l'ipotesi che il sanguinamento rappresenti l'evento causale legato all'incremento di mortalità sia affascinante e supportata da numerose evidenze scientifiche vi sono alcune questioni che rendono controversa l'interpretazione.

Anzitutto la difficoltà nella valutazione dell'evento sanguinamento a causa delle molteplici modalità con cui il sanguinamento è stato definito nei vari trials clinici.

Le definizioni più frequentemente usate sono quella del gruppo dello studio TIMI e del GUSTO, ma negli anni ne sono state sviluppate altre di cui alcune basate su criteri clinici ed altre su parametri laboratoristici.

Peraltro queste definizioni sono inizialmente nate negli studi sulla valutazione della trombolisi nell'infarto miocardico acuto e successivamente sono state estese a studi che valutavano la rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica. Il limite di queste definizioni era tuttavia l'incapacità di identificare i sanguinamenti correlati al sito d'accesso durante una procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea.

Recentemente la ISTH (Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi) ha proposto una scala di valutazione dei sanguinamenti per aumentare la comparabilità dell'evento tra i vari studi [37].

Pertanto la molteplicità delle definizioni con cui il sanguinamento viene descritto nei vari trials clinici randomizzati rende difficile l'interpretazione dei dati sul possibile impatto prognostico che esso esercita insieme alla diversità nell'uso delle terapie antitrombotiche e nella gestione dell'evento nei vari studi (ad esempio l'uso delle trasfusioni).

Inoltre i risultati del nostro studio, in cui si rivela una più alta mortalità a breve termine nella popolazione di sesso femminile sottoposta ad angioplastica coronarica, possono essere spiegati anche dal peggior profilo di rischio basale

delle donne, che in effetti erano in media più anziane ed affette da comorbidità in misura maggiore rispetto agli uomini.

In questa chiave di lettura il sanguinamento potrebbe essere un'espressione ulteriore del peggior profilo di rischio basale di questa popolazione di pazienti e non il responsabile del peggior outcome a breve e lungo termine. Le caratteristiche cliniche della popolazione femminile (età più avanzata, insufficienza renale, quadro di presentazione clinica all'esordio) potrebbero infatti contribuire alla prognosi peggiore a breve ed a lungo termine oltre che rendere le pazienti suscettibili di complicanze emorragiche durante l'ospedalizzazione per una sindrome coronarica acuta.

L'interpretazione dei dati sulla mortalità nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta che hanno esperienza di una complicanza emorragica quindi è difficile e controversa. Sicuramente nella pratica clinica i sanguinamenti devono essere considerati un marker importante di un aumentato rischio di morte o di eventi ischemici. Pertanto, devono essere sviluppate delle strategie per minimizzare il più possibile tali eventi, specie nella popolazione femminile che ha dimostrato essere a maggior rischio di complicanze emorragiche durante il trattamento per una sindrome coronarica acuta.

In conclusione:

- Le donne hanno una significativa maggiore incidenza di sanguinamenti intra-ospedalieri, maggiori e minori ed una più alta incidenza di mortalità sia a breve che a lungo termine rispetto agli uomini.

- Il sesso femminile è l'unico predittore indipendente di sanguinamenti intra-ospedalieri.
- I sanguinamenti, ma non il sesso femminile, risultano essere un forte predittore di mortalità a 30 giorni.
- Le donne hanno dimostrato quindi una maggiore incidenza di sanguinamenti ed un peggior outcome clinico in confronto agli uomini.

I risultati del nostro studio supportano fortemente l'esistenza di un possibile legame causale ed indipendente tra genere e rischio di sanguinamenti e tra sanguinamenti e mortalità, che necessita di ulteriori e future investigazioni.

TABELLA N.1 Caratteristiche cliniche della popolazione in studio

Clinical characteristics				
Patients Characteristics	MALES N=1.465	FEMALES N=681	TOTAL N=2.146	P
Age, mean \pm sd	68.1 \pm 12.4	73.3 \pm 11.8	69.7 \pm 12.5	<.0001
Hypertension, % (n)	67.4 (922)	75.2 (452)	69.8 (1,374)	0.0005
Dyslipidemia, % (n)	54.1 (735)	54.1 (325)	54.1 (1,060)	0.9846
Diabetes, % (n)	24.5 (340)	24.6 (151)	24.6 (491)	0.9678
Smoke, % (n)	26.8 (367)	14.4 (87)	23.0 (454)	<.0001
Family history of cardiac disease, % (n)	5.6 (73)	4.7 (27)	5.3 (100)	0.4265
Peripheral vascular disease, % (n)	16.7 (200)	13.8 (72)	15.8 (272)	0.1257
Prior myocardial infarction, % (n)	29.6 (408)	19.1 (117)	26.4 (525)	<.0001
Prior PTCA, % (n)	29.8 (405)	17.9 (108)	26.1 (513)	<.0001
Prior CABG, % (n)	7.9 (108)	5.6 (34)	7.2 (142)	0.0670
Prior bleeding, % (n)	5.5 (59)	3.2 (15)	4.8 (74)	0.0483
COPD, % (n)	7.0 (103)	5.5 (35)	6.6 (138)	0.1802
Renal Insufficiency, % (n)	5.7 (69)	5.4 (29)	5.6 (98)	0.8502
Congestive heart failure, % (n)	9.8 (117)	12.9 (66)	10.7 (183)	0.0539
EF<35, % (n)	10.6 (68)	13.1 (37)	11.4 (105)	0.2835
STEMI, % (n)	37.3 (547)	37.8 (242)	37.5 (789)	0.8561
NSTEMI, % (n)	36.7 (537)	38.2 (245)	37.1 (782)	0.4936
Unstable Angina, % (n)	26.0 (381)	24.0 (154)	25.4 (535)	0.3364
Shock, % (n)	1.4 (21)	1.2 (8)	1.4 (29)	0.7369
IABP, % (n)	3.1 (46)	3.9 (25)	3.4 (71)	0.3738
Radial access, % (n)	73.1 (1,053)	67.8 (431)	71.5 (1,484)	0.0127
ASA, % (n)	0.7 \pm 0.5	0.7 \pm 0.5	0.7 \pm 0.5	0.4071
Clopidogrel/Ticlopidine, % (n)	69.8 (1,022)	65.7 (421)	68.5 (1,443)	0.0634
GpIIb/IIIa Inhibitors, % (n)	21.8 (320)	15.4 (99)	19.9 (419)	0.0007
DAPT+Anticoagulant+inhibitors	17.0 (249)	12.9 (83)	15.8 (332)	0.0190

FIGURA N.1 Incidenza delle complicanze emorragiche

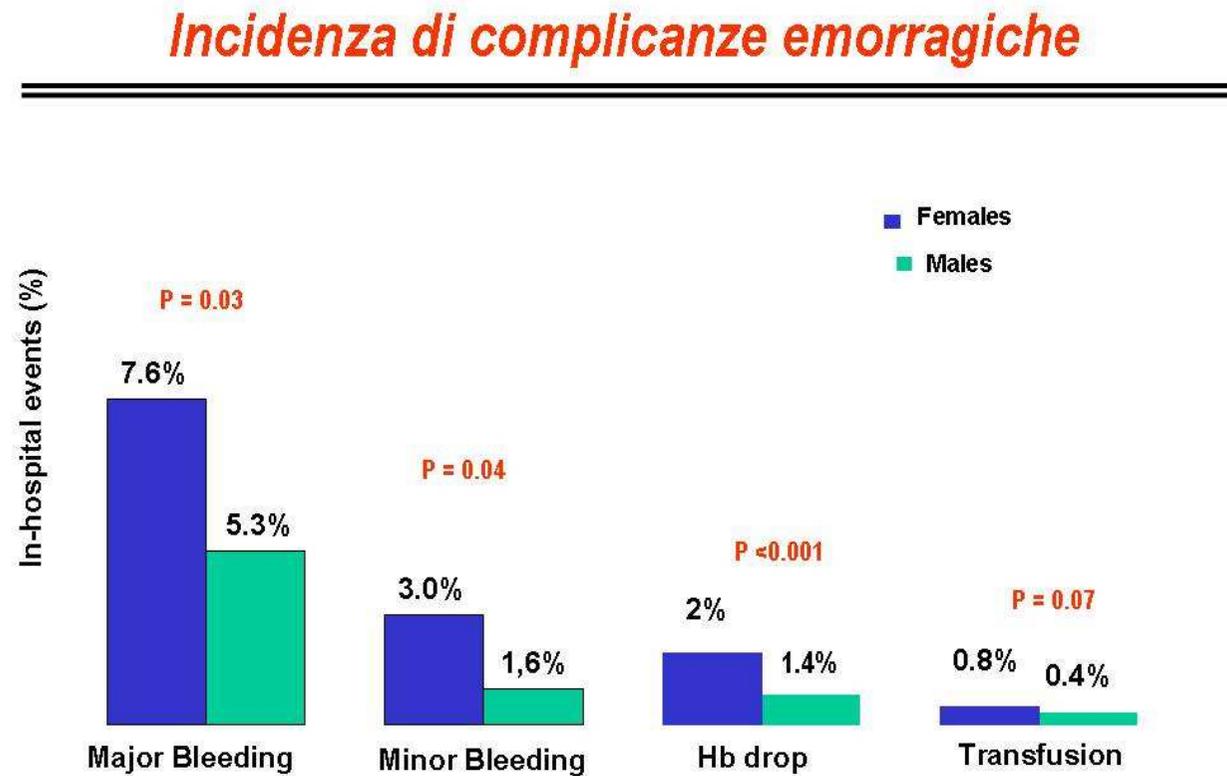
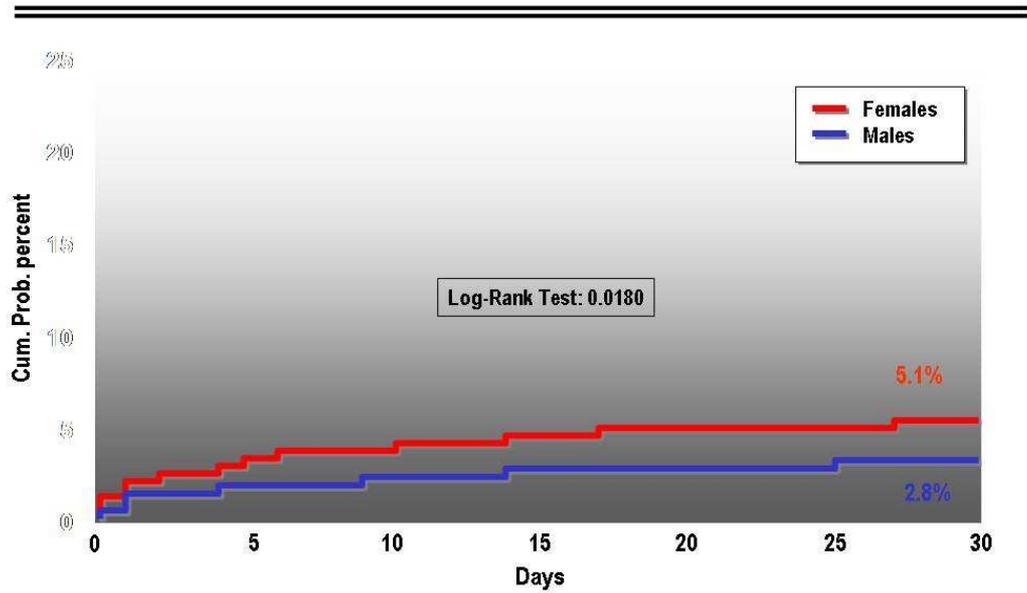


GRAFICO N.1 Mortalità a 30 giorni totale e cardiovascolare nei due gruppi

30 Days Total Mortality



30 Days Total Mortality

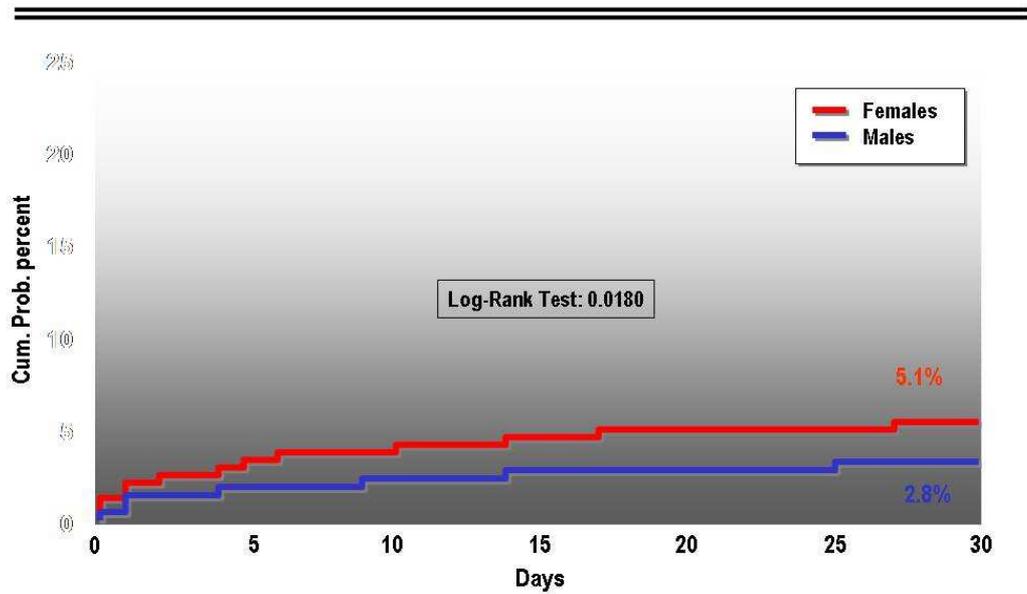
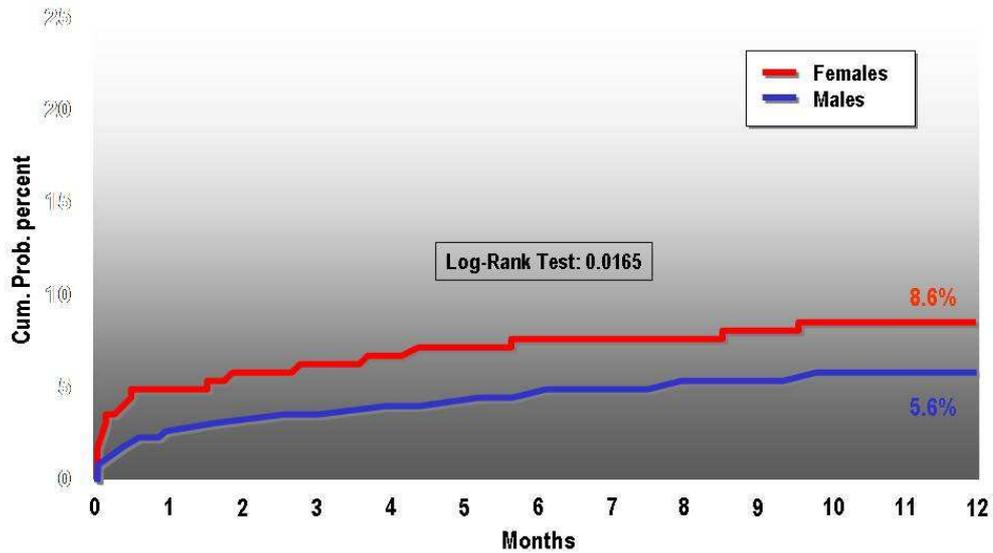


GRAFICO N.2 Mortalità a 12 mesi totale e cardiovascolare nei due gruppi

12 Months Cardiovascular Mortality



12 Months Cardiovascular Mortality

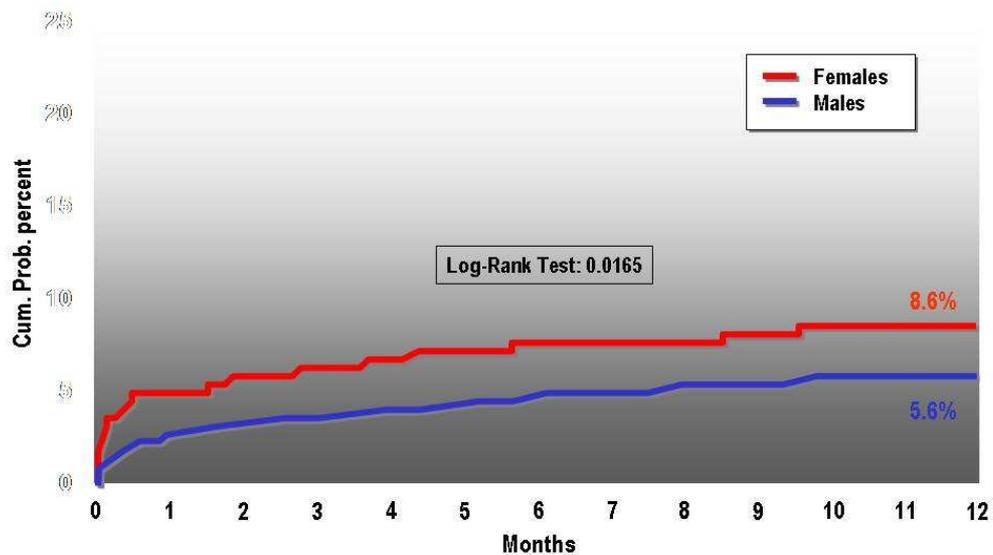
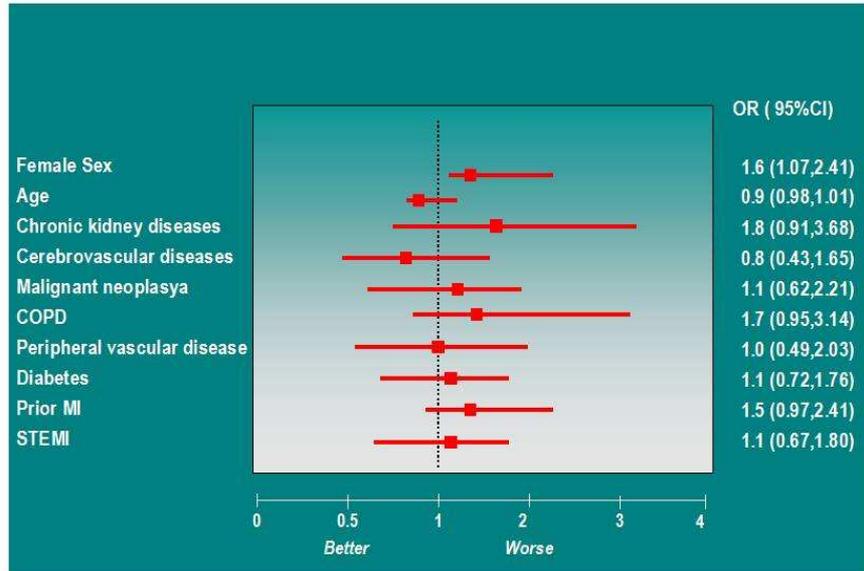
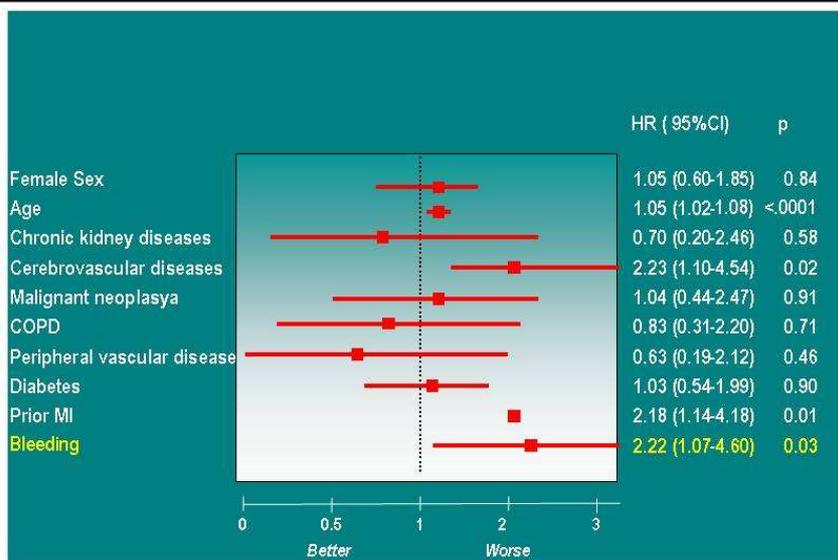


FIGURA N.2

Predictors of in-hospital bleeding



Cox Regression model Predictors of 30 days total mortality



Bibliografia.

1. Anti-thrombotic Trialist Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirine in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *NEJM* 2001; 345: 494-502.
3. Eikelboom JW et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-1942.
4. Wong GC et al. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes. *JAMA* 2003; 289: 331-342.
5. Boersma E. Platelet GP IIb/IIIa inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100: 2045-2048.
6. Mehta et al. Routine versus selected invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908-2917.
7. Alexander KP et al. CRUSADE investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment on acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-3116.
8. Fox KA et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for NSTEMI. The CURE trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-1208.
9. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: How to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol* 2007; 23(8): 663-671.
10. Moscucci M et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal* 2003; 24: 1815-1823.

11. Eikelboom JW. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
12. Segev A et al. Predictors and one-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *Am Heart J* 2005; 150: 690-4.
13. Eikelboom JW. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
14. Sabatine MS, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-2049.
15. Rao SV et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Amer J of Cardiol* 2005; 96:1200-1206.
16. Rao SV et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-1562.
17. Blomkalns AL et al. CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment on non-ST-elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE. *J Amer Coll Cardiol* 2005; 45: 832-7.
18. Anand SS et al. CURE Investigators. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Amer Coll Cardiol* 2005; 46: 1845-1851.
19. Cowley MJ et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1985; 71: 90-97.
20. Jacobs AK et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Card* 2002; 39: 1608-1614.
21. Jacobs AK et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization. A report from Bypass Angioplasty Revascularization Investigators (BARI). *Circulation* 1998; 1279-1285.

22. Welty FK et al. Similar results of percutaneous coronary angioplasty for women and men with post-myocardial infarction ischemia. *J Am Coll Card* 1994; 23: 35-39.
23. Singh M et al. Mortality differences between men and women after percutaneous coronary interventions. A 25-year, single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2313-20.
24. Argulian E et al. Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. *Amer Journ Cardiol* 2006; 98: 48-53.
25. Mukherjee D et al. Variation in outcomes after percutaneous coronary intervention in the United States. *Cardiology* 2005; 103: 143-147.
26. Berger JS et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-13.
27. Berger JS et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men: a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1935-45.
28. Hochholzer W, Wiviott SD et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation* 2011; 123: 2681-9.
29. Held C, Asenblad N et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672-84.
30. Montalescot G et al. STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention: 1-year results from the STEEPLE (Safety and efficacy of enoxaparin in percutaneous

coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial. *J Am Coll Card Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1083-91.

31. Mehran R et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention: results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2, ACUITY, and HORIZONS-AMI trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 654-64.

32. Boersma E. et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002; 360: 342-3.

33. Blomkalns AL et al. CRUSADE INVESTIGATORS. Gender disparities in the diagnosis and treatment of NSTEMI acute coronary syndromes: large-scale observation from the CRUSADE.. *JACC* 2005; 45: 832-7..

34. Eikelboom JW. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.

35. Alexander KP et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-3116.

36. Alexander KP et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation* 2006; 114: 1380-1387.

37. Schulman S et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 692-4.