

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

**DOTTORATO DI RICERCA IN “DIAGNOSTICA PER IMMAGINI
AVANZATA TORACICA (CARDIO-POLMONARE)”**

CICLO XXV

**Associazione tra edge prossimale dello stent coronarico
impiantato sul pool lipidico della placca aterosclerotica e
incidenza di infarto miocardio post-procedurale: valutazione
mediante Optical Coherence Tomography (OCT)**

Coordinatore

Prof. Sergio Bernasconi

Dottoranda

Dott.ssa Maria Alberta Cattabiani

INDICE

1. RIASSUNTO.....pag. 3
2. INTRODUZIONE.....pag. 5
3. MATERIALI E METODI.....pag.6
4. RISULTATI.....pag.10
5. DISCUSSIONE.....pag.12
6. BIBLIOGRAFIA.....pag.15

1. RIASSUNTO

L'infarto miocardico post-procedurale è una complicanza minacciosa dell'angioplastica coronarica (PCI).

Nonostante diversi fattori riguardanti il paziente, il tipo di lesione coronarica e le tecniche procedurali dell'angioplastica stessa influenzino l'outcome del paziente, non è chiaro se l'impianto dell'edge dello stent sul pool lipidico della placca aterosclerotica, valutato mediante Optical Coherence Tomography (OCT), impatti negativamente l'outcome dei pazienti.

Nel presente studio abbiamo considerato l'associazione tra infarto miocardio post-procedurale e impianto dello stent sul pool lipidico della placca, valutato mediante OCT.

Il database dello studio è stato fatto "screenando" pazienti senza "ongoing infarto miocardio", sottoposti a PCI/stent per una lesione singola, de novo, senza compromissione/occlusione periprocedurale di un side branch, sottoposti a OCT post PCI, che sviluppavano infarto miocardico post-procedurale.

Questi pazienti sono stati "matchati" 1:1 con pazienti con caratteristiche simili ma senza infarto post-procedurale.

La caratterizzazione di placca con l'OCT è stata eseguita utilizzando criteri stabiliti. In particolare i pools lipidici entro gli edges dello stent venivano quantificati contando il numero di quadranti coinvolti e il grado di arco lipidico sull'immagine cross section dell'OCT.

Sono stati inclusi un totale di 30 pazienti (15 casi di infarto post-procedurale e 15 casi di controllo senza infarto post-procedurale). In nessuno dei casi né dei controlli vi era

pool lipidico in corrispondenza dell'edge distale dello stent, mentre l'atterraggio dell'edge prossimale dello stent sul pool lipidico era significativamente più frequente nei casi rispetto ai controlli (10 [66%] versus 2 [13%]; $p=0.009$).

I pazienti con infarto miocardico post-procedurale avevano un pool lipidico più esteso all'edge prossimale dello stent rispetto a quelli senza infarto miocardico post-procedurale; conseguentemente l'arco del pool lipidico all'edge prossimale dello stent era significativamente associato ad un picco di CK-MB post-procedurali più elevate (Spearman $\rho= 0.49$, $p= 0.006$).

In conclusione la copertura incompleta del pool lipidico da parte dello stent appare associata ad un incrementato rischio di infarto miocardico post-procedurale in pazienti sottoposti a PCI.

2. INTRODUZIONE

L'associazione tra angioplastica coronarica (PCI) e conseguente miocardiocitonecrosi è stata intensamente investigata (1-2) e già studi precedenti suggerivano che l'elevazione dei biomarkers cardiaci post-PCI poteva essere dovuta all'embolizzazione distale o all'occlusione di side branch.

Gli studi disponibili a tutt'oggi sono comunque limitati dall'affidabilità delle tecniche di imaging, con risoluzione subottimale di quest'ultime.

Dati cumulativi suggeriscono che lesioni con stent contenenti placca lipidica possano risultare in outcomes avversi sia angiografici che clinici, come il no-reflow, l'embolizzazione distale e l'infarto miocardico (3). Esiste comunque ancora molta incertezza sull'impatto che può avere l'impianto dell'edge dello stent entro un pool lipidico.

L'Optical Coherence Tomography (OCT) di tipo Time-domain ha suggerito che la presenza di un thin-cap fibroateroma (TCFA) prima della PCI possa essere associata con un infarto miocardico post-PCI (4).

Abbiamo pertanto ipotizzato che l'impianto degli edges dello stent sui pools lipidici, come valutato dall'OCT tipo frequency-domain (FD-OCT) post PCI, possa essere associato ad infarto miocardico post-procedurale, indipendentemente dai reperti angiografici o dal successo clinico.

3. MATERIALI E METODI

Studio retrospettivo caso-controllo, di tipo osservazionale.

Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto.

Il database OCT è stato fatto selezionando pazienti senza “ongoing infarto miocardio”, sottoposti a PCI/stent per una lesione coronarica singola, dei vasi nativi, de novo, senza evidenza angiografica di occlusione o compromissione peri-procedurale di side branch, ma che sviluppavano infarto miocardio post-procedurale. (Tabella 1).

In particolare sono stati esclusi pazienti con malattia significativa del tronco comune, così come quelli con lesioni lunghe (> 30 mm), scompenso cardiaco, insufficienza renale (creatininemia > 1.8 mg/dL), i pazienti sottoposti a aterectomia (per esempio con rotablator) o in cui venivano utilizzati device di protezione embolica. Questi soggetti sono stati matchati 1:1 con altri con caratteristiche simili ma che non avevano sviluppato infarto miocardico post-procedurale.

Nei pazienti con angina stabile o con normali valori di CK-MB al baseline, l'infarto miocardio post-procedurale veniva definito come un incremento post-PCI di CK-MB > 3 volte il limite normale (ULN, 25 U/L) (ULN=upper limit of normal).

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (SCA NSTEMI) e quindi con elevati valori basali di CK-MB, l'infarto miocardico post-procedurale veniva definito dalla caduta delle CK-MB pre-PCI seguita

da un loro rialzo post-PCI maggiore del 20% in almeno una delle due determinazioni post-PCI.

L'attività delle CK-MB veniva determinata usando prima un'analisi di immuno-inibizione (immuno-inhibition assay), confermata poi da spettrometria Mass.

Elevati livelli di CK-MB venivano definiti come un livello sopra le ULN.

Il dosaggio delle CK-MB veniva effettuato prima della procedura, immediatamente dopo la procedura e ancora a 6-12 ore dalla procedura e a 18-24 ore dalla stessa.

Il massimo valore di CK-MB veniva utilizzato per definire la presenza o l'assenza di infarto miocardico post-procedurale.

I pazienti con infarto miocardico post-procedurale venivano matchati 1:1 con i controlli senza infarto miocardico post-procedurale, come metodologicamente stabilito (5-6).

Il nostro database OCT veniva rivisto periodicamente e i pazienti venivano selezionati e matchati secondo i seguenti parametri:

- a) diabete mellito (sì/no)
- b) presentazione clinica (angina stabile, SCA NSTEMI)
- c) vaso target (discendente anteriore/circonflessa/coronaria destra)
- d) tipo di lesione (A/B1/B2/C)
- e) lunghezza dello stent (\pm 5 mm)
- f) diametro dello stent (\pm 0.5 mm)

In particolare in nessuno dei casi inclusi e in nessun controllo all'OCT post-PCI veniva fatto seguire un altro intervento di rivascolarizzazione.

Tutti i pazienti venivano pretrattati con 325 mg di aspirina prima della PCI e un carico di clopidogrel di 600 mg qualora non fossero già in terapia di mantenimento con clopidogrel.

Durante la PCI poi, i pazienti venivano anticoagulanti con 70 UI/Kg di eparina non frazionata con eventuali boli addizionali per raggiungere un ACT di 250-300 sec.

Le terapie standard dopo la PCI comprendevano aspirina 100 mg/die, clopidogrel 75 mg/die, beta-bloccanti, farmaci ipolipemizzanti e ACE-inibitori/inibitori del recettore dell'angiotensina II.

LA PCI veniva effettuata usando tecniche standard, per via transfemorale o con l'approccio radiale.

I pazienti ricevevano o drug-eluting stent (DES) o bar metal stent (BMS) a discrezione dell'operatore.

Se necessario e basandosi su parametri OCT, veniva effettuata una post-dilatazione dello stent con pallone non compliante.

Come sistema OCT veniva utilizzato il C7 FD-OCT (LightLab Imaging, Westford, MA, USA), con metodi stabiliti (7-12).

Tutte le sequenze OCT venivano analizzate off-line, in un Core Lab validato, con esperti di Imaging Intravascolare (Rome Heart Research, Roma, Italia).

I dati OCT venivano analizzati da due investigatori indipendenti che non erano a conoscenza né dei dati angiografici né dei dati clinici dei soggetti. Le discordanze tra i due investigatori venivano risolte consensualmente.

Le analisi OCT post-PCI venivano effettuate sul segmento del vaso in cui veniva impiantato lo stent.

Le analisi venivano mirate a identificare il trombo intrastent, la dissezione intrastent, la dissezione all'edge dello stent, il prolasso di placca (tissue prolapse) o l'incompleta apposizione dello stent (11-12).

La caratterizzazione della placca dopo l'impianto dello stent veniva fatta usando criteri validati in precedenza (Figura 1) (13-14). Il più largo arco lipidico all'edge dello stent (entro 2.5 mm dalla cross-section con l'ultimo strut visibile) veniva misurato in quadranti e gradi (Figura 2).

Per tutte le immagini con un core lipidico, veniva misurato anche lo spessore del “cap” fibroso sovrapposto nella sua parte più sottile (15).

Le coronarografie al baseline e post-PCI venivano tutte analizzate qualitativamente e quantitativamente mediante l'angiografia coronarica quantitativa (QCA) (16-17).

Il flusso coronarico veniva valutato con il metodo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) e venivano anche valutati il TIMI frame count corretto (cTFC) e il myocardial blush grade (MBG) (18-20).

Le variabili continue sono riportate come media (1^a e 3^a quartile) e venivano comparate con il Mann-Whitney U test.

Le variabili categoriche sono invece riportate come percentuale e sono state comparate con chi-square test Yates corretto o con il test Fisher exact, quando appropriato.

Le correlazioni sono state valutate con il test di Spearman rho.

La significatività statistica è stata fissata al livello di 0.05.

Tutte le analisi venivano effettuate con SPSS 20 (IBM, Armonk, NY, USA) e basate completamente su metodi non appaiati, dando la nostra preferenza ad una più consistente analisi bivariata, anche al prezzo di ridurre la potenza statistica.

4. RISULTATI

30 pazienti venivano inclusi nello studio (15 con infarto miocardico post-procedurale e 15 senza infarto miocardico post-procedurale).

In particolare tutti gli infarti post-procedurali erano silenti, cioè non associati con sintomi o alterazioni transitorie del tratto ST o sviluppo di onde Q.

Di conseguenza le analisi angiografiche non mostravano in nessuno dei pazienti inclusi slow flow, embolizzazione distale o altre caratteristiche angiografiche come haziness, stenosi residue o dissezioni.

Non vi erano differenze statisticamente significative nelle caratteristiche al baseline o nelle caratteristiche procedurali tra i due gruppi.

Dopo la PCI, nessun paziente in nessun gruppo mostrava modificazioni elettrocardiografiche significative o un significativo (> 5%) peggioramento della frazione di eiezione (FE) all'ecocardiogramma.

I valori delle CK-MB al baseline erano 20 (11-35) U/L nei casi versus 16 (10-23) U/L nei controlli ($p=0.177$).

Il picco di CK-MB era rispettivamente 89 (57-125) versus 23 (15-32, $p > 0.001$) con un picco di CK-MB/ULN ratio di 3.6 (2.3-5.0) versus 0.9 (0.6-1.3, $p < 0.001$) che significa un 76% (43%-88%) versus un 22% (0-41%) di incremento dei livelli basali ($p=0.002$).

I reperti angiografici erano simili nei due gruppi, e nessuna correlazione significativa veniva trovata tra il picco post PCI di CK-MB/ULN e TIMI frame count corretto o MBG (tutti con $p > 0.05$).

Tutte le valutazioni dell'atterraggio degli edges dello stent mostravano che in nessun caso l'edge distale era dislocato sul pool lipidico; al contrario, l'atterraggio dell'edge

prossimale nel pool lipidico residuo era significativamente più frequente nei pazienti con infarto miocardico post-procedurale (10 [67%] versus 2 [13%], $p=0.009$). La valutazione quantitativa dei pools lipidici mediante gli archi e i quadranti confermava che i pazienti con infarto miocardico post-procedurale avevano una più estensiva presenza di pool lipidico all'atterraggio dell'edge prossimale dello stent.

Al contrario nessuna differenza significativa veniva rilevata tra i due gruppi per quel che riguarda l'area luminale minima, le caratteristiche di placca agli edges dello stent, il prolasso intrastent, la dissezione intrastent, la dissezione all'edge dello stent o la distanza massima tra l'edge dello stent e il pool lipidico (tutte $p > 0.05$).

Comunque nessuna associazione veniva trovata tra l'atterraggio dell'edge prossimale sul pool lipidico e altre caratteristiche convenzionali OCT che correlano con una prognosi negativa.

L'analisi di correlazione mostrava che il picco dei livelli post-PCI di CK-MB/ULN era significativamente associato con un pool lipidico misurato come quadranti (Spearman $\rho=0.47$, $p=0.009$) e così come archi (Spearman $\rho=0.49$, $p=0.006$; Figura 3).

In particolare un totale di 9 pazienti avevano una diagnosi di ammissione di SCA NSTEMI (6 nei casi e 3 nei controlli). L'arco del pool lipidico era simile nei pazienti con SCA NSTEMI e in quelli senza SCA NSTEMI (166 [0-187] versus 0 [0-163], $p=0.132$).

Veniva effettuato il follow-up clinico in tutti i 30 pazienti dopo 13 mesi (7-20). 2 morti cardiache sono occorse nei soggetti con infarto miocardico post-procedurale (rispettivamente dopo 1 e 4 mesi dalla procedura indice), mentre in 1 paziente senza infarto miocardico post-procedurale veniva eseguita la rivascolarizzazione chirurgica della lesione target 5 mesi dopo la procedura indice ($p > 0.05$ per entrambi i confronti).

5. DISCUSSIONE

Le implicazioni prognostiche dell'elevazione delle CK-MB dopo PCI sono state ampiamente dibattute.

Precedenti studi (21-22) hanno dimostrato un progressivo incremento di mortalità per ogni incremento di CK-MB post-PCI; anche un minimo incremento di CK-MB (da 1 a 3 volte > ULN) era associato ad una prognosi sfavorevole a 10 anni.

Un'analisi focalizzata sulle sindromi coronariche acute (23), ha mostrato che i pazienti con infarto miocardico post-procedurale avevano non solo una più alta mortalità ma anche una maggiore percentuale di rivascolarizzazioni non programmate a 30 giorni.

Diversi fattori correlati al paziente possono essere associati con l'infarto miocardico post-procedurale e questi includono la malattia multivasale, l'aterosclerosi sistemica, la ridotta FE, il diabete mellito, l'età avanzata e l'insufficienza renale.

Anche le caratteristiche di placca possono influenzare l'elevazione delle CK-MB post-PCI, come descritto da precedenti studi che utilizzavano l'ultrasonografia intravascolare (IVUS) o l'OCT per identificare le caratteristiche della placca (24-27).

Infine anche le variabili procedurali possono essere associate con l'infarto miocardico post-procedurale: tipo di device utilizzato (per esempio aterotomo), espansione aggressiva dello stent, occlusione di side branch, complicazioni angiografiche come embolizzazione distale, dissezione coronarica, no-reflow, vasospasmo e fallimento della procedura.

A tutt'oggi non è ancora chiaro se l'elevazione post-procedurale dei biomarkers cardiaci sia un predittore indipendente di mortalità (sottintendendo causalità) o se

semplicemente rappresenti comorbidità sottostanti e aterosclerosi diffusa (la quale non può essere attualmente tutta quantificata e spiegata).

Tuttavia il consistente rialzo enzimatico post-PCI può essere associato ad un peggioramento della FE con instabilità elettrica e, dall'altro lato, alti livelli di CK-MB possono essere un segno di un processo aterosclerotico più attivo e diffuso e per questo essere associati con una prognosi avversa dovuta ad una maggiore ricorrenza di eventi ischemici.

Nel presente studio noi definiamo l'infarto miocardico post procedurale come un significativo innalzamento di CK-MB post-PCI, parametro che ha un forte significato prognostico, diverso dalla troponina (1).

Noi ci siamo focalizzati su pazienti senza occlusione di side branch dopo l'impianto di stent coronarico; in particolare, dopo la PCI, la funzione microcircolatoria era simile in entrambi i gruppi come stimata dall'angiografia e nessun paziente con infarto miocardico post procedurale aveva un significativo peggioramento della FE.

L'acquisizione delle immagini OCT veniva fatta dopo il raggiungimento di un risultato angiografico ottimale; pertanto l'impianto dello stent veniva guidato solo dalla coronarografia.

In conclusione i nostri dati mostrano che l'elevazione delle CK-MB dopo PCI, occorre più frequentemente in pazienti che hanno l'edge prossimale dello stent che è atterrato in un pool lipidico residuo e, curiosamente, la dimensione del pool lipidico residuo (espressa come numero di quadranti con il pool lipidico e grado dell'arco lipidico) correla bene con la quantità del rilascio enzimatico.

Attualmente esiste ancora incertezza sull'eventuale impatto negativo dell'edge dello stent entro il pool lipidico (3).

Una possibile conseguenza dell'incompleta copertura della lesione da parte dello stent potrebbe essere lo sviluppo di stenosi all'edge dello stent, cosa che comporterebbe una successiva procedura di rivascolarizzazione.

L'associazione che abbiamo trovato tra l'elevazione delle CK-MB e l'incompleta copertura del pool lipidico residuo all'OCT, potrebbe spiegare parte dell'impatto prognostico negativo dell'infarto miocardico post-procedurale, anche se in una popolazione piccola ma selezionata.

Infatti sono disponibili semplici mezzi per correggere questi problemi (per esempio l'impianto di un ulteriore stent).

Comunque nel prossimo futuro è necessaria una più precisa valutazione, con ampi studi prospettici, dell'associazione tra la posizione dell'edge prossimale dello stent sul pool lipidico e gli eventi avversi sia precoci che a lungo termine.

Le limitazioni di questo studio pilota e delle ipotesi da esso generate, sono campione piccolo e potenza statistica bassa. Altre limitazioni includono il fatto che sia uno studio monocentrico, un disegno retrospettivo e che includa pazienti con SCA.

Comunque in pazienti con recente infarto miocardico noi definiamo l'infarto miocardico post-procedurale secondo le linee guida.

Altre limitazioni includono l'assenza di dati IVUS o OCT pre-procedurali, la quantificazione del pool lipidico sulle immagini OCT e l'assenza di un aggiustamento multivariato (28).

Inoltre noi abbiamo usato la variazione della FE ecocardiografica prima e dopo la PCI e non abbiamo valutato la reale entità della necrosi miocardica con un'accurata tecnica di imaging come la risonanza magnetica cardiaca. Infine, considerato il campione limitato, non abbiamo potuto testare l'interazione tra il tipo di stent e il rischio di infarto miocardico post-procedurale.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, Rubartelli P, Battaglia S, Niccoli L, Steffenino G, Ardissino D; Italian 'Atherosclerosis, Thrombosis, and the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after Vascular Biology' and 'Society for Invasive Cardiology-GISE' Investigators. Impact of percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005;26:1494-1498.
2. Prati F, Pawlowski T, Gil R, Labellarte A, Gziut A, Caradonna E, Manzoli A, Pappalardo A, Burzotta F, Boccanelli A. Stenting of culprit lesions in unstable angina leads to a marked reduction in plaque burden: a major role of plaque embolization? A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:2320-2325.
3. Goldstein JA, Grines C, Fischell T, Virmani R, Rizik D, Muller J, Dixon SR. Coronary embolization following balloon dilation of lipidcore plaques. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2009;2:1420-1424.
4. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, Takahashi K, Yamamoto G, Iesaka Y, Fujiwara H, Isobe M. Impact of plaque morphology on creatine kinase-MB elevation in patients with elective stent implantation. *Int J Cardiol* 2011;146:80-85.
5. Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, Albiero R, Moussa I, Moses JW. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: A matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:672-679.

6. Umans VA, Keane D, Quaedvlieg P, Serruys PW. Matching to guide the design and predict the outcome of randomized atherectomy trials. *Am Heart J* 1995;130:1135-1143.
7. Prati F, Cera M, Ramazzotti V, Imola F, Giudice R, Giudice M, Propriis SD, Albertucci M. From bench to bedside: a novel technique of acquiring OCT images. *Circ J* 2008;72:839-843.
8. Imola F, Mallus MT, Ramazzotti V, Manzoli A, Pappalardo A, Di Giorgio A, Albertucci M, Prati F. Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2010;6:575-581.
9. Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI. Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1035-1046.
10. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, Shen ZJ, Onuma Y, Garcia-GarciaHM, Sarno G, Schultz C, van Geuns RJ, Ligthart J, Regar E. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach. *Heart* 2009;95:1913-1919.
11. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, Shen ZJ, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, van Geuns RJ, Ligthart J, Regar E. Relation between plaque type and dissections at the edges after stent implantation: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2011;150:151-155.
12. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, Shishkov M, Kauffman CR, DeJoseph Gauthier D, MacNeill BD, Houser SL, Aretz HT, Halpern EF, Jang IK. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2003;89:317-320.

13. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:401-415.
14. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, Shishkov M, Houser S, Aretz HT, Halpern EF, Bouma BE. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111:1551-1555.
15. Lee T, Yonetsu T, Koura K, Hishikari K, Murai T, Iwai T, Takagi T, Iesaka Y, Fujiwara H, Isobe M, Kakuta T. Impact of coronary plaque morphology assessed by optical coherence tomography on cardiac troponin elevation in patients with elective stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:378-386.
16. Prati F, Capodanno D, Pawlowski T, Ramazzotti V, Albertucci M, La Manna A, Di Salvo M, Gil RJ, Tamburino C. Local delivery versus intracoronary infusion of abciximab in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:928-934.
17. Prati F, Petronio S, Van Boven AJ, Tendera M, De Luca L, de Belder MA, Galassi AR, Imola F, Montalescot G, Peruga JZ, Barnathan ES, Ellis S, Savonitto S; FINESSE-ANGIO substudy investigators. Evaluation of infarct-related coronary artery patency and microcirculatory function after facilitated percutaneous primary coronary angioplasty: the FINESSE-ANGIO (Facilitated Intervention With Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events-Angiographic) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1284-1291.
18. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985;312:932-936.

19. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-888.
20. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302-2306.
21. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 1997;277:461-466.
22. Ghazzal Z, Ashfaq S, Morris DC, Douglas JS, Marshall JJ, King SB III, Weintraub WS. Prognostic implication of creatine kinase release after elective percutaneous coronary intervention in the pre-IIb/IIIa antagonist era. *Am Heart J* 2003;145:1006-1012.
23. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:477-486.
24. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, Prati F, Cheng A, Channon K, Neubauer S, Banning AP. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation* 2006;114:662-669.
25. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after

coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000;101:604-610.

26. Kawaguchi R, Oshima S, Jingu M, Tsurugaya H, Toyama T, Hoshizaki H, Taniguchi K. Usefulness of virtual histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1641-1646.
27. Lee SY, Mintz GS, Kim SY, Hong YJ, Kim SW, Okabe T, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Waksman R, Weissman NJ. Attenuated plaque detected by intravascular ultrasound: clinical, angiographic, and morphologic features and post-percutaneous coronary intervention complications in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:65-72.
28. Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Agostoni P, Capodanno D, Castagno D, D'Ascenzo F, Sangiorgi G, Modena MG. Are propensity scores really superior to standard multivariable analysis? *Contemp Clin Trials* 2011;32:731-740.

Figura 1. Analisi OCT del pool lipidico agli edges dello stent, con evidenza di “thin cap fibroateroma” e di un possibile trombo intraluminale sovrapposto.

Pannelli in alto:

Pannello A: placca lipidica sotto lo strut (freccia) dell’edge prossimale dello stent.

Pannello B: spessa placca lipidica vicino alla fine della parte prossimale dello stent

Pannello C: rottura dello thin cap con 60 μm di spessore nella porzione più sottile.

Pannello in basso:

Immagine OCT longitudinale corrispondente

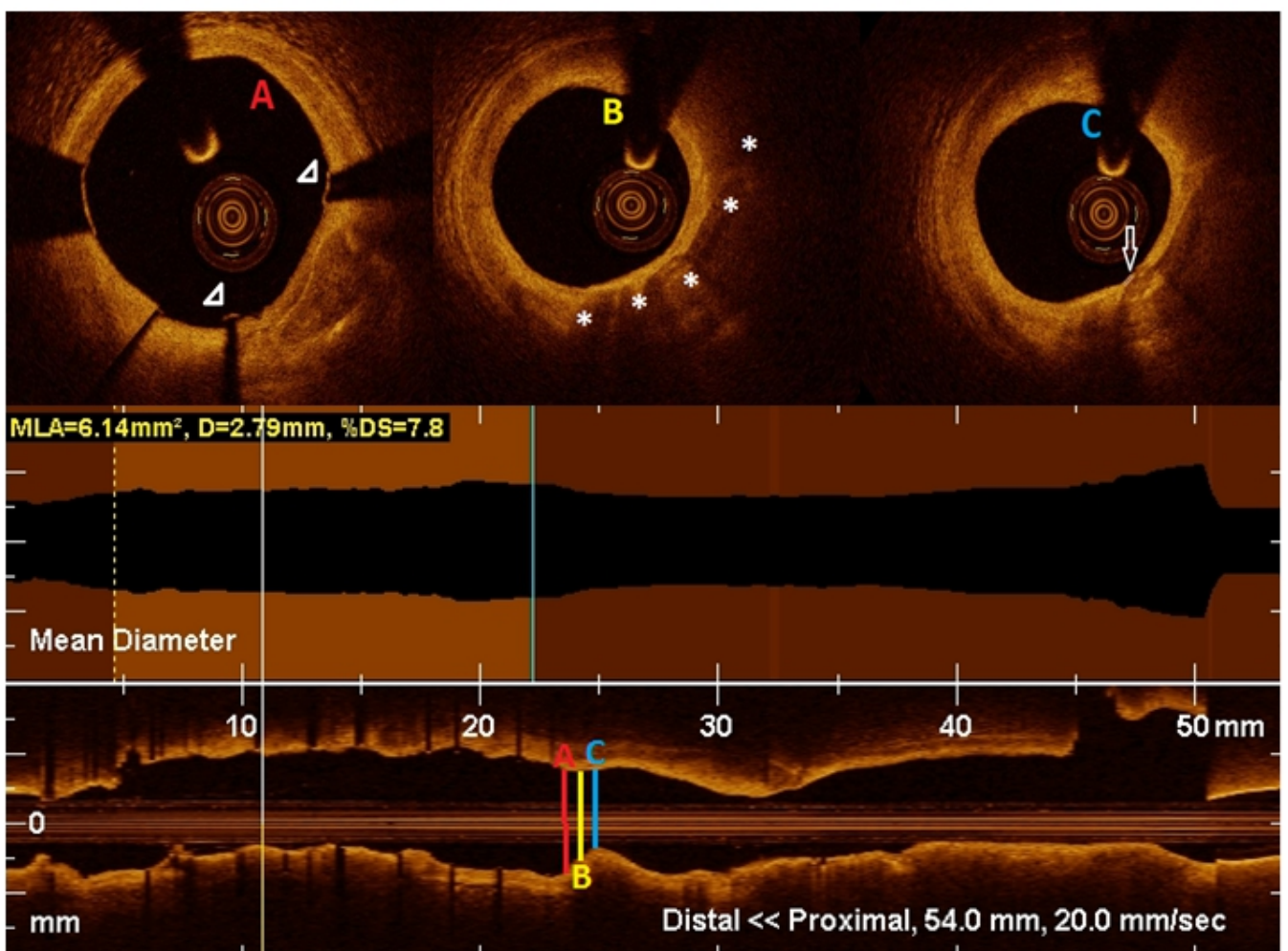


Figura 2. esempio di quantificazione di un pool lipidico residuo all'OCT dopo rilascio dello stent.

Pannello in alto: immagine del massimo volume del pool lipidico vicino alla parte terminale prossimale dello stent; l'arco del pool lipidico è di 170° e il numero dei quadranti con pool lipidico è 2.

Pannello in basso: immagine longitudinale corrispondente

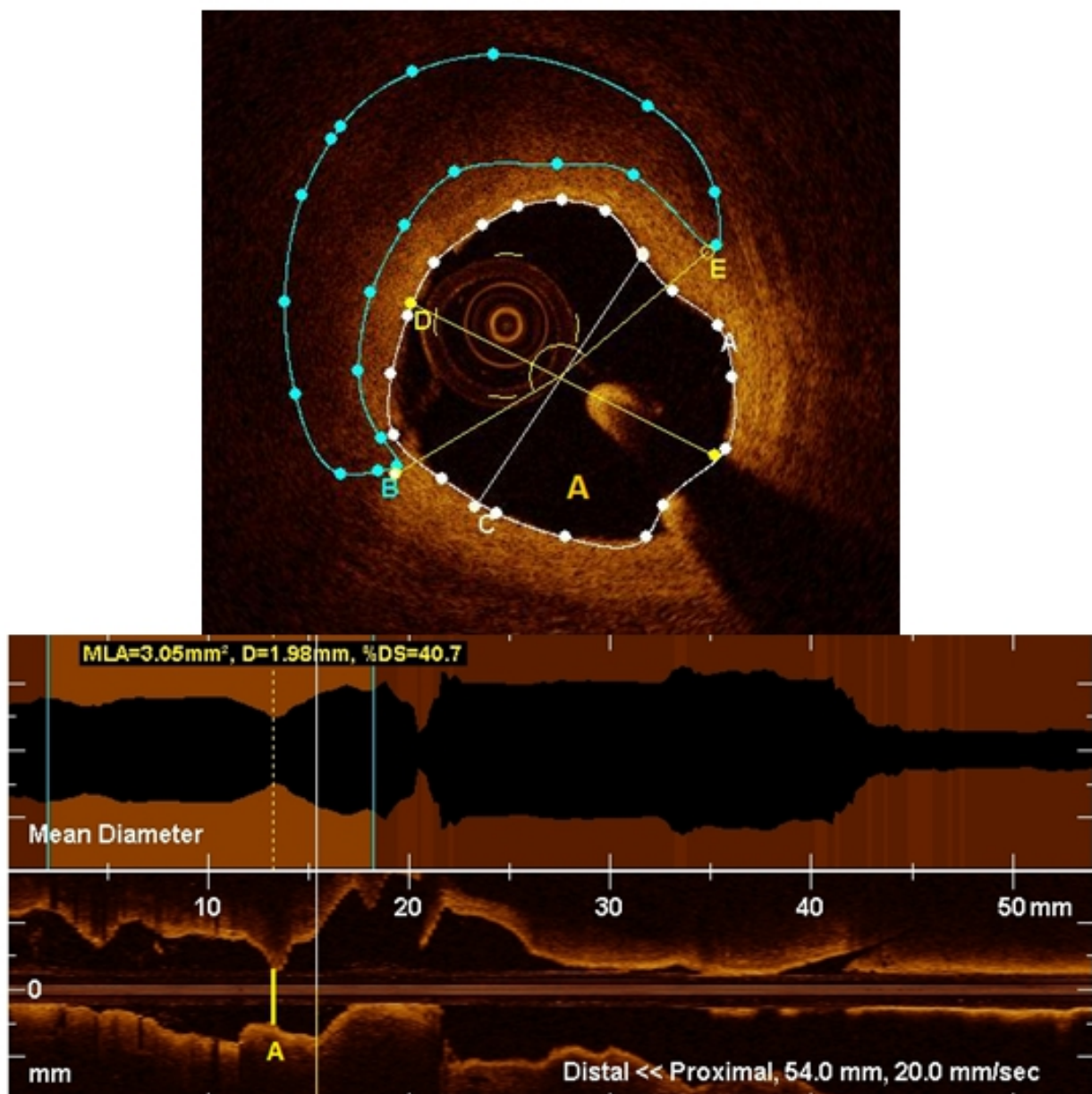


Figura 3.

Grafico di dispersione che mostra l'associazione tra l'arco del pool lipidico all'edge prossimale dello stent e il picco di CK-MB/ULN ratio (i casi sono rappresentati in verde; i controlli in blue; Spearman rho=0.49, p=0.006). PCI=percutaneous coronary intervention; ULN=upper limit of normal (sopra i limiti di normalità).

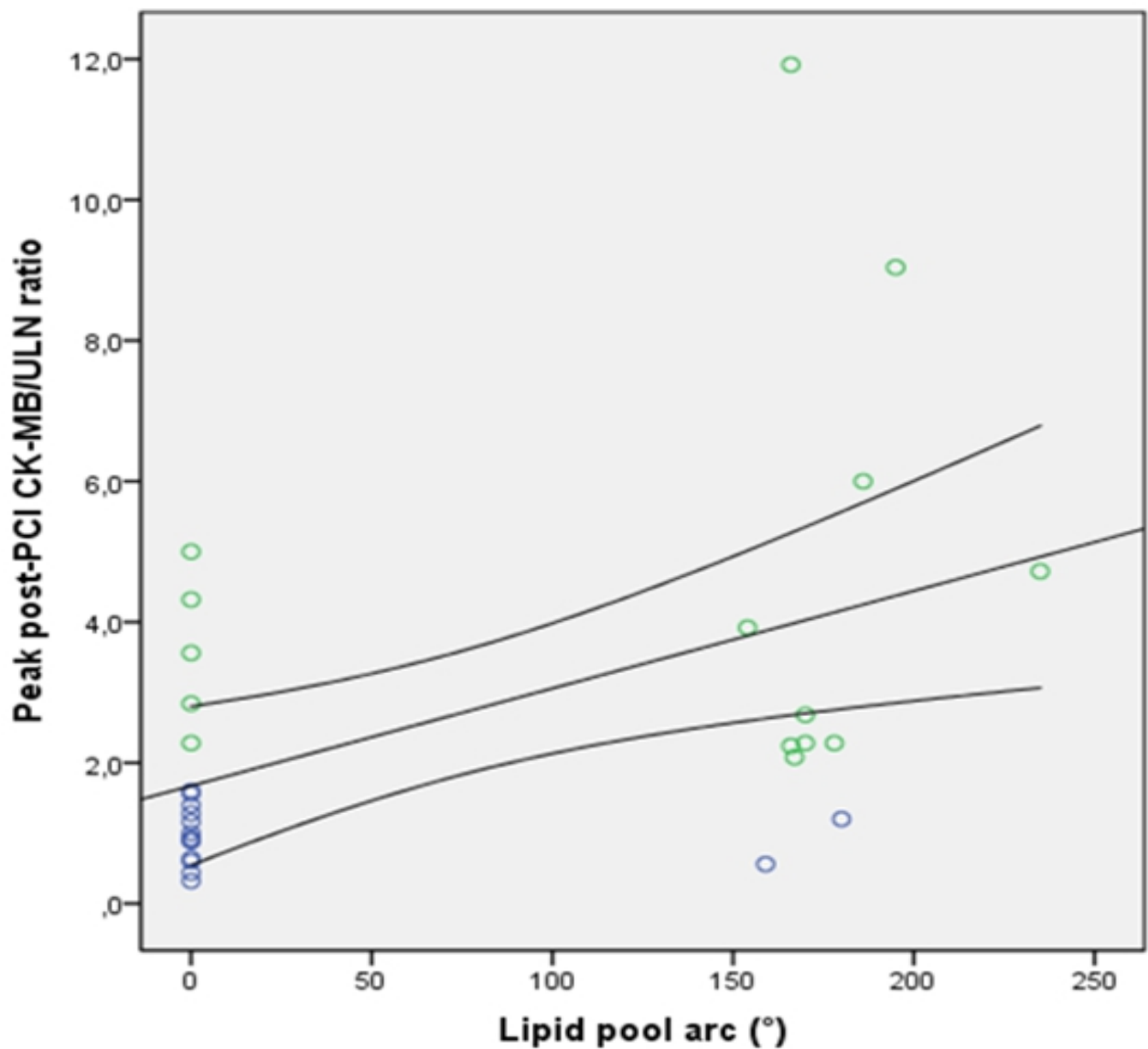


TABELLA 1

NSTEMI			Lipid pool	Number Quadrant	lipid arc
0	N	Valid	21	21	21
		Missing	0	0	0
	Mean		,33	,67	56,29
	Std. Deviation		,483	1,017	81,795
	Minimum		0	0	0
	Maximum		1	3	186
	Percentiles	25	,00	,00	,00
		50	,00	,00	,00
		75	1,00	2,00	162,50
1	N	Valid	9	9	9
		Missing	0	0	0
	Mean		,56	1,22	104,89
	Std. Deviation		,527	1,202	101,473
	Minimum		0	0	0
	Maximum		1	3	235
	Percentiles	25	,00	,00	,00
		50	1,00	2,00	166,00
		75	1,00	2,00	186,50

Mann-Whitney Test

	Lipid pool	Number Quadrant	lipid arc
Mann-Whitney U	73,500	70,500	65,000
Wilcoxon W	304,500	301,500	296,000
Z	-1,119	-1,248	-1,508
Asymp. Sig. (2-tailed)	,263	,212	,132
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,349 ^a	,283 ^a	,193 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: NSTEMI