

PRESENTAZIONE DEL PROGETTO OUTLIERS OPPOSITES

A prospective, case-control protocol based on Optical coherence tomography on the Prevalence of thrombogenic Sites and vulnerable plaques: new insights in the mechanisms of coronary instability. The OPPOSITES study.

Studio prospettico, caso-controllo mediante OCT (Optical Coherence Tomography) sulla prevalenza dei siti trombogenici e delle placche vulnerabili: nuove conoscenze sui meccanismi dell'instabilità coronarica. Lo studio OPPOSITES.

A. Maseri, F. Prati, E. Ammirati***

Fondazione per il TUO cuore - HCF Onlus, Firenze.

***Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera
S. Giovanni-Addolorata, Roma.**

Centro per la Lotta contro l'Infarto Fondazione Onlus, Roma.

**** Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.**

Presentazione del progetto OPPOSITES

La genesi delle sindromi coronariche acute va ancora chiarita in molti punti.

Si sono pubblicati molti studi sull'argomento, in gran parte mirati alla ricerca di un unico denominatore nella causa dell'infarto. I risultati sono stati nel complesso abbastanza deludenti perché non hanno portato alla luce elementi distintivi che possono causare l'infarto agendo in modo sinergico. È probabile che studi osservazionali possano chiarire nuovi aspetti fisiopatologici. In quest'ottica è stato disegnato lo studio OPPOSITES. Il trial, applicando una tecnica di imaging coronarico innovativa (Optical Coherence Tomography) e combinando una valutazione morfologica con il rilievo di marker biomorali e la composizione istologica del trombo responsabile dell'infarto, potrà rispondere a molti quesiti non ancora risolti. Il disegno è inoltre molto innovativo, poiché prevede il confronto tra situazioni cliniche che possiamo considerare agli estremi opposti per le manifestazioni dell'aterosclerosi coronarica (massima stabilità pur in presenza di estesa aterosclerosi, ed instabilità, pur in assenza di severa aterosclerosi) (Opposites).

Più nello specifico, lo studio si propone di valutare in vivo se la propensione a sviluppare trombosi intracoronarica (placche trombogeniche) avvenga in più siti nei pazienti con una recidiva di IMA entro un anno, rispetto a quelli con prima manifestazione infartuale e a quelli con cardiopatia ischemica coronarica stabile senza pregressa SCA. È stato concepito seguendo un disegno multicentrico ed osservazionale prospettico di tipo caso-controllo.

Come accennato, lo studio presenta un importante elemento di originalità: il confronto tra soggetti aventi manifestazioni cliniche molto dissimili.

Di seguito verranno sintetizzate le basi razionali del progetto e gli interrogativi ai quali lo studio dovrebbe dare una risposta.

Mi fa piacere ricordare che il progetto è sostenuto dalla “Fondazione per il TUO cuore – HCF Onlus” e dal “Centro per la Lotta contro l’Infarto Fondazione Onlus”.

Basi razionali del progetto OPPOSITES

Le cause che possono determinare un’improvvisa transizione dalla stabilità o dalla quiescenza della malattia coronarica, all’instabilità, sono verosimilmente molteplici. La loro individuazione rappresenta attualmente un obiettivo di ricerca strategica cruciale per sviluppare nuovi, specifici, efficaci bersagli terapeutici e preventivi.

- 1) La riapertura tempestiva della coronaria che si è improvvisamente occlusa evita l’infarto o ne riduce drasticamente le dimensioni, indipendentemente dalla catena di cause che ha contribuito a determinare l’occlusione.
- 2) Le nostre attuali capacità preventive sono invece limitate:
 - a) i fattori di rischio indicano la probabilità statistica di eventi ma: il 30% degli individui che presenta un evento ha un solo fattore di rischio, il 20% non ha alcun fattore di rischio e, di converso, il 70% di individui con 3 o più fattori di rischio muore per cause non cardiache. Inoltre, i fattori di rischio non possono dirci se l’evento accadrà tra un mese, tra un anno, dieci anni o mai!
 - b) La correlazione tra fattori di rischio e sviluppo di aterosclerosi coronarica è assente per il fumo e l’ipertensione e debole per l’ipercolesterolemia.
 - c) Anche in tempi precedenti allo sviluppo della prevenzione, dopo un evento acuto, molti pazienti non hanno sviluppato più eventi per anni o decenni: l’aterosclerosi è regredita? Si è stabilizzata? Non ha avuto più eventi capaci di scatenare l’instabilità?
- 3) Nella prevenzione delle sindromi coronariche acute (SCA) i farmaci anti-trombotici sono efficaci, ma non in tutti, e con un rischio emorragico: dobbiamo identificare e correggere gli stimoli trombogenici acuti occasionali piuttosto che limitarci ad inibire la risposta trombotica.
 - a) È accettato che in circa il 70% dei casi l’arteria che, occludendosi, causa l’infarto aveva una stenosi lieve o moderata, mentre altre stenosi critiche possono restare stabili: eppure si impiegano correntemente test provocativi e metodiche invasive per identificare le stenosi critiche per poi trattarle a scopo preventivo!
 - b) La rottura di una placca aterosclerotica è un paradigma di comodo, che non deve essere generalizzato perché, all’autopsia, si riscontrano placche rotte in individui morti per cause non cardiache, e non si riscontrano rotture sotto trombi coronarici che hanno portato a morte il paziente.
- 4) La diagnosi della placca instabile è possibile solo durante la fase di instabilità, per la sovrapposta trombosi fresca.
 - a) Tuttavia le placche instabili così definite non hanno caratteristiche morfo-funzionali distintive assolute rispetto alle altre placche, sebbene in media siano caratterizzate da una componente infiammatoria più marcata, che può essere però presente anche in placche “non instabili” e da un

cappuccio sottile che sormonta un accumulo lipidico.

- b) Il concetto di placca vulnerabile, sebbene stimolante, manca ancora di prove che le placche con certe specifiche caratteristiche possano diventare realmente instabili in un certo momento del futuro (tra un mese, un anno o dieci anni). L'unica nozione acquisita è la mancanza di un valore predittivo del grado di ostruzione delle placche; infatti si è visto come le arterie che occludendosi causano l'infarto hanno solo una stenosi pre-esistente di grado lieve o moderato nel 70% dei casi.
- 5) Le SCA rappresentano degli eventi del tutto occasionali e transitori nel corso della vita e si associano ad un ritorno alla stabilità duraturo per anni anche in individui con un'estensione dell'aterosclerosi coronarica notevole: gli eventi molto rari e isolati sono spesso il risultato di una combinazione di circostanze avverse che per coincidenza si verificano simultaneamente, precipitando l'evento stesso.

Le SCA potrebbero essere il risultato di una variabile combinazione di eventi avversi, e che possono non essere esattamente gli stessi in tutti i pazienti.

Il trattamento delle cause finali delle SCA può essere efficace indipendentemente dai multipli meccanismi predisponenti e precipitanti, come è la tempestiva riapertura di una coronaria improvvisamente occlusa che porta ad un beneficio clinico indipendentemente dai fattori precipitanti multipli; così come una trasfusione di sangue può essere di beneficio nel caso di un'anemia severa indipendentemente dalle cause dell'anemia. La prevenzione, invece, necessita di una precisa diagnosi e della valutazione delle possibili cause (che sono note per l'anemia, ma non per le SCA!).

Come procedere

Dobbiamo ammettere di non saperne ancora abbastanza ed adottare una mentalità di ricerca clinica osservazionale volta ad individuare caratteristiche distintive piuttosto che un comune denominatore tra coloro che stanno sviluppando un infarto, per cercare di comprendere i fattori precipitanti le sindromi coronariche acute.

Una prima, fondamentale domanda che attende risposta è la seguente: gli stimoli trombogenici che tendono a causare l'occlusione coronarica acuta sono un evento focale, isolato, occasionale? (es. rottura di una placca trombogenica, forse con vari meccanismi), oppure rappresentano "la punta di un iceberg" dove più intensamente si localizza uno stimolo trombogenico coronarico diffuso in siti multipli? Infine, c'è un contributo di strati pro-trombotici sistemici occasionali o persistenti?

Per gli individui curiosi, riconoscere di non sapere, rappresenta uno stimolo alla ricerca, come affermavano Socrate e Cartesio. Ma, come scriveva Popper nel suo libro "La ricerca non ha fine": *"Il modo dogmatico di pensare è dovuto ad un bisogno innato di regolarità ed ai meccanismi innati della scoperta: meccanismi che ci spingono a cercare delle regolarità"*. Inoltre, riconoscere di non sapere è scomodo perché ci fa apparire ignoranti, così estrapolazioni, generalizzazioni ed ipotesi plausibili vengono accettate, pur di non dover ammettere l'ignoranza.

Da decenni la ricerca è focalizzata su dettagli all'interno di paradigmi dati per scontati, piuttosto che sulla verifica dei limiti di questi ultimi. Inoltre,

quando troviamo casi che non si spiegano con i paradigmi accettati, ci sforziamo di dimostrarne l'inattendibilità o cerchiamo di farli rientrare comunque nel paradigma.

BIBLIOGRAFIA CONSIGLIATA

Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:480-486

Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events - exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997; 336:1014-16

Maseri A. Viewpoint. *Circulation* 2006; 113:f29-30

Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:940-949

Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50:127-134

Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71:699-708

Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:915-922

Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106:804-808

Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347:5-12

Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003; 107:2068-71

Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Wilerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72

Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable artery patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108:1772-78

Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107:2072-75

Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AF. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004; 25:1077-82

van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36-44

Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82:269-272

Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103:934-940

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

Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3:187-198

Bogaty P, Brecker SJ, White SE, Stevenson RN, el-Tamimi H, Balcon R, Maseri A. Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease. *Circulation* 1993; 87:1938-46

Maseri A, Beltrame JF, Shimokawa H. Role of coronary vasoconstriction in ischemic heart disease and search for novel therapeutic targets. *Circ J* 2009; 73:394-403

Guazzi MD, Bussotti M, Grancini L, De Cesare N, Guazzi M, Pera IL, Loaldi A. Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:1145-51

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326:242-250

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809

Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126

Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1987; 2:871-874

- Falk E, Shah PK, Fuster V.* Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
- Davies MJ.* Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94:2013-20
- Davies MJ.* A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82:II38-46
- Barlis P, Gonzalo N, Di Mario C, Prati F, Buellesfeld L, Rieber J, Dalby MC, Ferrante G, Cera M, Grube E, Serruys PW, Regar E.* A multicentre evaluation of the safety of intracoronary optical coherence tomography. *EuroIntervention* 2009; 5:90-95
- Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T.* Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:933-939
- Zimarino M, Prati F, Stabile E, Pizzicannella J, Fouad T, Filippini A, Rabozzi R, Trubiani O, Pizzicannella G, De Caterina R.* Optical coherence tomography accurately identifies intermediate atherosclerotic lesions: an in vivo evaluation in the rabbit carotid artery. *Atherosclerosis* 2007; 193:94-101
- Fujii K, Kawasaki D, Masutani M, Okumura T, Akagami T, Sakoda T, Tsujino T, Ohyanagi M, Masuyama T.* OCT assessment of thin-cap fibroatheroma distribution in native coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:168-175
- Fujii K, Masutani M, Okumura T, Kawasaki D, Akagami T, Ezumi A, Sakoda T, Masuyama T, Ohyanagi M.* Frequency and predictor of coronary thin-cap fibroatheroma in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris: a 3-vessel optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:787-788
- Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T.* Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 2009; 202:491-497
- Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, Tanimoto T, Komukai K, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Tanaka A, Kimura K, Mizukoshi M, Akasaka T.* The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:766-772
- Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Takarada S, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T.* Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2010; 105:318-322
- Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, Kutys R, Carter-Monroe N, Kolodgie FD, van der Wal AC, Virmani R.* Relationship of Thrombus Healing to Underlying Plaque Morphology in Sudden Coronary Death. *J Am Coll Cardiol* 2009
- Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Rittersma SZ, Li X, Ploegmakers HP, Henriques JP, van der Schaaf RJ, Baan J, Jr., Vis MM, Meesterman MG, Piek JJ, Tijssen JG, de Winter RJ.* Histopathological features of aspirated thrombi after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One* 2009; 4:e5817
- Libby P, Ridker PM, Maseri A.* Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43