

L'ANGIOPLASTICA NELLA MALATTIA DEI GRAFT SAFENICI: NUOVE EVIDENZE

P. Calabria, U. Limbruno

Unità Operativa di Cardiologia, ASL 9 di Grosseto.

L'interventistica percutanea dei graft venosi aorto-coronarici è sempre stata una sfida impegnativa per l'emodinamista. Nell'ultimo decennio si sono affinate numerose tecniche e strategie per migliorarne l'outcome, anche se ancora numerosi rimangono i problemi irrisolti, tra i quali l'elevata incidenza di complicanze periprocedurali e di restenosi a distanza^{1,2}.

Epidemiologia

All'incirca il 2-10% del totale delle PCI viene effettuato su graft venosi (tale incidenza è maggiore negli Stati Uniti ed inferiore in Europa)^{3,4,5}. Si tratta quindi non di un argomento di nicchia, bensì di una quota rilevante dell'attività di un laboratorio di emodinamica, soprattutto se si considera che tali procedure sono spesso lunghe, economicamente onerose e gravate da un'elevata incidenza di complicanze periprocedurali.

Sin da quando è iniziata la rivascolarizzazione coronarica con by-pass, l'elevata incidenza di fenomeni di degenerazione dei graft venosi è diventata una delle principali restrizioni all'utilizzo dei condotti venosi quale tecnica di rivascolarizzazione chirurgica⁶. Un'accelerata aterosclerosi colpisce la maggior parte dei graft venosi entro 5-10 anni dall'intervento: la percentuale di occlusione dei by-pass venosi è del 12-20% dopo il primo anno, con un progressivo aumento di un ulteriore 2-4% annuo per i successivi 4-5 anni⁷. Un re-intervento cardiocirurgico ha una mortalità da 2 a 4 volte più alta rispetto al primo intervento⁸. Considerato il rischio insito in una nuova rivascolarizzazione chirurgica, l'angioplastica percutanea è rapidamente diventata il trattamento di scelta del paziente con degenerazione dei by-pass^{9,10}, nonostante il basso tasso di successo periprocedurale (definito come vaso pervio + flusso TIMI 3) e l'elevata incidenza di restenosi a distanza¹¹.

No-reflow

Il ripristino di una pervietà del condotto epicardico non è necessariamente sinonimo di adeguata perfusione distale. Si definisce fenomeno del “no-reflow” (letteralmente “mancata riperfusione”) il mancato ripristino di un normale flusso anterogrado coronarico dopo un efficace trattamento di un’ostruzione prossimale in assenza di dissezione, trombosi o chiusura del vaso trattato^{12,13}.

Questa complicanza si verifica nello 0.6-2% delle angioplastiche coronariche eseguite per angina stabile o instabile, mentre tale incidenza è notevolmente più elevata nelle angioplastiche eseguite su graft venosi o in corso di STEMI (10-15%) (fig. 1)^{14,15}.

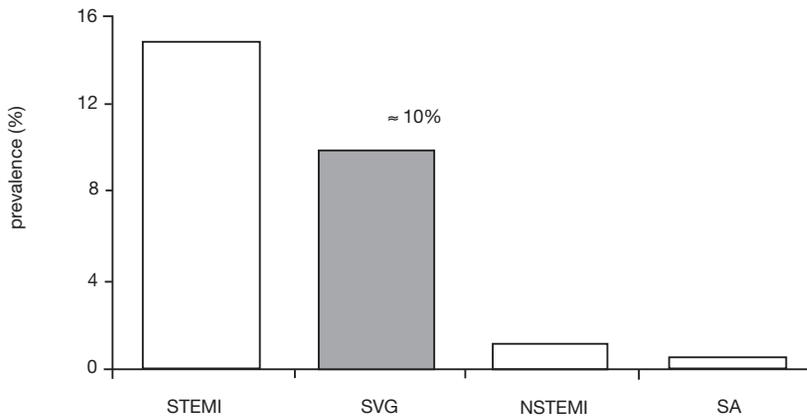


Fig. 1. Incidenza del “no-reflow”.

Il no-reflow è associato ad una peggior prognosi^{12,16}. Esso infatti si associa ad un aumento degli enzimi di citonecrosi miocardica, con un 15% di infarti periprocedurali qualora si consideri come limite un valore di CK-MB 5 volte superiore al normale. In un’analisi retrospettiva eseguita su 1.056 pazienti sottoposti ad angioplastica su graft venoso degenerato, la mortalità ad un anno è risultata più che raddoppiata nei pazienti con infarto periprocedurale rispetto a quelli senza (4.8% vs 11.7%, $p < 0.01$)¹⁷ (fig. 2).

La causa nel no-reflow è complessa e multifattoriale. Vari meccanismi, come la vasocostrizione alfa-adrenergica, l’aumento loco-regionale di densità dei recettori dell’angiotensina II, l’attivazione neutrofila e l’interazione endoteliale, l’embolizzazione distale di placca e materiale trombotico con rilascio locale di sostanze vasocostrittrici, sono stati implicati nella sua eziopatogenesi¹⁸. È stato dimostrato inoltre, attraverso studi anatomo-patologici, che l’incidenza di embolizzazione di placca nelle angioplastiche dei graft venosi è significativamente più elevata di quella dei vasi nativi¹⁹. Da questa considerazione è nata l’idea, nei primi anni ‘90, di utilizzare sistemi finalizzati a prevenire l’embolizzazione di materiale atero-trombotico durante le procedure di angioplastica su graft venosi degenerati, riducendo in tal modo l’incidenza di no-reflow ed infarto periprocedurale²⁰.

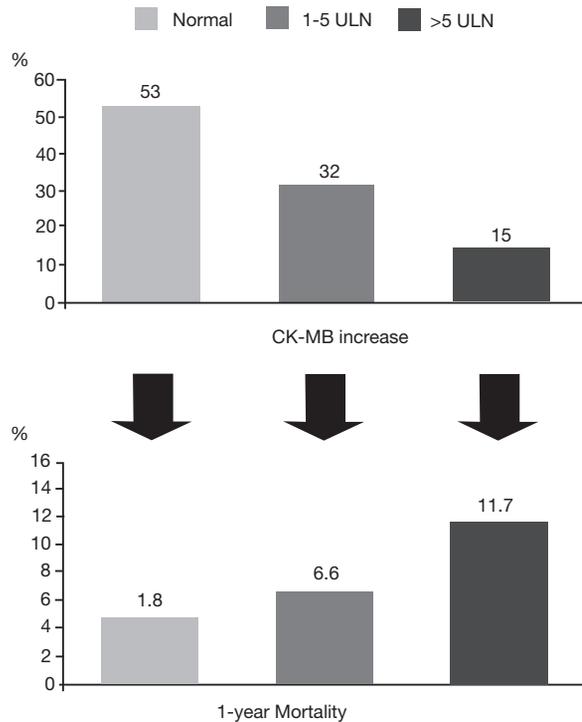


Fig. 2.

Device di protezione embolica

I device di protezione embolica possono essere di due tipi: il tipo occlusivo (basato su un pallone che occlude il vaso durante l'angioplastica, subito dopo la quale il materiale atero-trombotico rilasciato durante la procedura verrà aspirato prima di ripristinare il flusso) ed il tipo non occlusivo (basato su filtri micro-porosi i quali, posizionati distalmente alla sede dell'angioplastica, sono atti a catturare il materiale embolizzato durante la procedura). I sistemi occlusivi possono essere posizionati in sede prossimale o distale alla sede dell'angioplastica, mentre i sistemi filtro devono essere posizionati esclusivamente distalmente alla sede dell'angioplastica²¹.

I sistemi occlusivi trovano la loro principale limitazione nella complessità tecnica che richiedono per essere utilizzati (protezione "tutto-o nulla" derivante dall'effettiva capacità occlusiva del sistema) e nel limite temporale concesso alla procedura, a causa dell'ischemia indotta dal sistema stesso (in pazienti con "last remaining vessel" tale limite temporale è molto limitato).

I sistemi a filtro hanno invece lo svantaggio di dover attraversare il tratto stenotico con il filtro prima di poterlo posizionare, e questa manovra talvolta può determinare fenomeni embolici. Hanno inoltre bisogno di un adeguato tratto distale per poter essere aperti e non catturano le particelle emboliche più piccole. Non ultimo, questi filtri possono rimanere intrappolati tra le maglie dello stent durante il ritiro²².

Sebbene i trial testanti l'efficacia dei sistemi di protezione embolica durante angioplastica primaria in corso di STEMI (EMERALD, ASPARAGUS, PROMISE, DIPLOMAT)^{23,24} siano risultati tutti negativi, esistono dei presupposti teorici per ipotizzare una maggiore efficacia protettiva di tali sistemi quando utilizzati su graft venosi degenerati. Ciò è dovuto probabilmente al fatto che l'anatomia di un vaso epicardico nativo è sostanzialmente diversa da quella di un graft venoso: mentre il vaso nativo si dirama in numerosi collaterali sia epicardici che perforanti, il graft venoso è costituito da un unico condotto senza diramazioni (fig. 3).

È quindi intuibile come mettere un sistema di protezione embolica distale in un condotto non diramato possa essere più efficace rispetto all'utilizzo dello stesso sistema in una coronaria nativa ricca di ramificazioni. Inoltre, alcuni dati dimostrano la diversa natura quali-quantitativa del carico embolico in corso di STEMI su vaso nativo rispetto ad un graft degenerato: nello STEMI il materiale embolico è quantitativamente limitato a pochi millimetri cubi ($2 \pm 1 \text{ mm}^3$) e costituito per il 75% da trombo fresco o parzialmente organizzato, con solo un 25% di materiale ateroembolico^{25,26}; nei graft venosi l'ateroembolizzazione rappresenta oltre il 50% del totale ed il volume embolico totale è ben più elevato ($23 \pm 19 \text{ mm}^3$)²⁷.

La diversa percentuale di materiale ateroembolico può contribuire a spiegare la diversa efficacia dei farmaci antitrombotici e dei sistemi di tromboaspirazione nello STEMI (entrambi efficaci) e in corso di angioplastica su graft degenerati (entrambi inefficaci).

Il capostipite dei trial clinici per l'utilizzo dei sistemi di protezione embolica è stato lo studio SAFER (Randomized Trial of a Distal Embolic Protection Device During Percutaneous Intervention of Saphenous Vein Aorto-Coronary Bypass Grafts). Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa dei MACE a 30 giorni nei pazienti sottoposti ad angioplastica su graft venoso degenerato e protetti con sistema di protezione embolica occlusivo distale (Guardwire, Medtronic) rispetto ad un gruppo di controllo in cui veniva effettuata angioplastica tradizionale senza protezione embolica²⁸.

Dopo lo studio SAFER, sono stati eseguiti vari trial clinici finalizzati a dimostrare la non inferiorità di altri sistemi di protezione rispetto al Guardwire (studio FIRE, Guardwire vs Filterwire)²⁹ o, successivamente allo studio FIRE, la non inferiorità rispetto all'uso di Filterwire o Guardwire (studi PRIDE, PROXIMAL e AMETHYST)^{30,31,32}. L'assenza di più di uno studio prospettico randomizzato dimostrante la superiorità della protezione embolica rispetto ad un gruppo di controllo è il motivo del livello di evidenza B e non A assegnato dalle Linee Guida

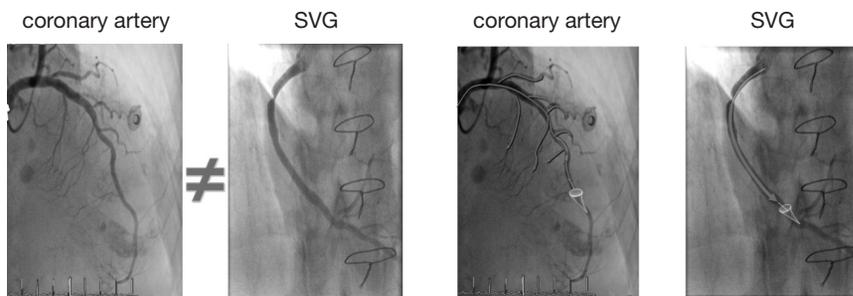


Fig. 3.

Europee 2010 sulla rivascularizzazione coronarica all'indicazione di classe I per l'utilizzo della protezione embolica distale in corso di angioplastica su graft venosi degenerati. I sistemi di protezione embolica prossimale, non avendo alcuno studio di superiorità rispetto al controllo ma solo studi di non inferiorità rispetto ai sistemi distali, sono invece in classe IIb, sempre con livello di evidenza B³³.

L'evidenza disponibile dimostra comunque che i sistemi occlusivi ed i sistemi filtro sono equivalenti nel migliorare il risultato clinico delle angioplastiche su graft venosi³⁴.

Nonostante diversi studi abbiano ormai sancito una riduzione dei MACE del 40-50% circa grazie all'utilizzo dei sistemi di protezione embolica²², il loro utilizzo nel mondo reale rimane comunque limitato a circa il 22% del totale delle angioplastiche su graft venosi in un ampio registro americano³⁵.

Essendo, come già detto, la patogenesi del no-reflow un fenomeno multifattoriale, la protezione embolica non è il solo metodo per ottimizzare l'interventistica percutanea sui graft venosi.

Altre metodiche utilizzate per minimizzare il rischio di no-reflow sono lo stenting diretto e la cosiddetta "gentle PCI", cioè una dilatazione della lesione con uno stent sottodimensionato. È stato infatti dimostrato che la tecnica di stenting diretto è in grado, analogamente a quanto osservato nello STEMI, di migliorare i risultati riducendo l'incidenza di infarto periprocedurale e di MACE ad un anno^{36,37}.

La "gentle PCI" consiste invece nell'utilizzo di stent sottodimensionati per effettuare l'angioplastica nei graft venosi (tecnica peraltro in controtendenza rispetto a ciò che si usa fare nei vasi coronarici nativi, dove un più ampio lume finale è predittivo di un minor tasso di restenosi)^{38,39,40}, dato che un'espansione più aggressiva degli stent durante l'angioplastica dei graft venosi sembra portare ad un incremento degli infarti periprocedurali ad un anno, senza una significativa riduzione del tasso di rivascularizzazione del vaso trattato^{41,42}.

Angioplastica nei graft venosi occlusi cronicamente

Le angioplastiche delle occlusioni croniche dei graft venosi sono notoriamente associate ad uno scarso tasso di successo periprocedurale, con un'incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori ad un mese che varia dal 4% al 13%^{43,44,45}. Il tasso di embolizzazione in queste procedure è dell'11% circa, con significativo aumento delle CK-MB nel 43% dei pazienti^{46,47,48}. Sono stati riportati tassi di sopravvivenza a tre anni, libera da eventi, dal 26% al 34%, con frequenti riocclusioni e restenosi ai controlli angiografici (dal 44% al 73% dei pazienti)^{49,50,51}.

In questi tipi di angioplastiche particolarmente complesse e con così elevate percentuali di eventi avversi correlati è stato prospettato un approccio che comprende più tecniche combinate insieme, quali la protezione embolica associata alla trombectomia^{52,53,54}, o anche tecniche quali la rivascularizzazione staged ("a tappe"). Tale strategia prevede prima una dilatazione con un pallone sottodimensionato, cui segue un periodo di terapia anticoagulante di due settimane circa, ed infine una nuova angiografia con eventuale stenting con protezione di embolizzazione distale in caso di lesione residua. Questa metodica diminuirebbe in maniera drastica le rivascularizzazioni del vaso trattato⁵⁵.

Anche l'utilizzo intracoronarico in fase periprocedurale di alcuni farmaci quali nitrati, verapamil, adenosina, nitroprussiato e nicardipina può aiutare a diminuire il no-reflow^{56,57}.

Conclusioni

L'angioplastica sui graft venosi è una procedura gravata da un alto tasso di no-reflow ed infarto periprocedurale, il che impatta direttamente sulla mortalità e la prognosi a lungo termine.

La protezione embolica dovrebbe essere mandatoria nelle angioplastiche sui graft venosi, anche nei pazienti a più basso rischio, ed in aggiunta a questa, una serie di accortezze, quali l'utilizzo di stent sottodimensionati impiantati senza pre-dilatazione, potrebbero aiutare a prevenire il no-reflow ed a ridurre il tasso di infarti periprocedurali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Bartsness GW, Mathew V.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64
- 2) *Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Prasad A, Sorajja P, Gullerud RE, Holmes DR Jr.* Twenty-five-year trends in in-hospital and long-term outcome after percutaneous coronary intervention: A single-institution experience. *Circulation* 2007;115: 2835-41
- 3) *Mehta SK, Frutkin AD, Milford-Beland S, Klein LW, Shaw RE, Weintraub WS, Krone RJ, Anderson HV, Kutcher MA, Marso SP.* American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. Utilization of distal embolic protection in saphenous vein graft interventions (an analysis of 19,546 patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2007 Oct 1; 100(7):1114-8 Epub 2007 Jul 18
- 4) *Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, Seth A, Sousa JE, Wijns W, Berge C, Deme M, Stoll HP, e-Cypher Investigators.* *Circulation* 2006 Mar 21; 113(11):1434-41. Epub 2006 Mar 13
- 5) *Baim DS.* *J Am Coll Cardiol* 2003 Oct 15; 42(8):1370-2
- 6) *Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyton RA.* Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol* 1994; 73:103-12
- 7) *Grondin CM, Campeau L, Thornton JC, Engle JC, Cross FS, Schreiber H.* Coronary artery bypass grafting with saphenous vein. *Circulation* 1989 Jun; 79(6 Pt 2):I24-9
- 8) *Akl ES, Ozdogan E, Ohri SK et al.* Early and long term results of re-operation for coronary artery disease. *Br Heart J* 1992; 68:176-80
- 9) *Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyton RA.* Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol* 1994; 73:103-12
- 10) *Weintraub WS, Jones EL, Morris DC, King SB III, Guyton RA, Craver JM.* Outcome of reoperative coronary bypass surgery versus coronary angioplasty after previous bypass surgery. *Circulation* 1997; 95:868-77
- 11) *Platko WP, Hollman J, Whitlow PL, Franco I.* Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein graft stenosis: long term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1645-50
- 12) *Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB.* The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54:1496-1508
- 13) *Kelly RV, Cohen MG, Stouffer GA.* Incidence and management of "no-reflow" following percutaneous coronary interventions. *Am J Med Sci* 2005; 329:78-85

- 14) *Ito H*. No-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction: its pathophysiology and clinical implications. *Acta Med Okayama* 2009; 63:161-168
- 15) *Eeckhout E, Kern MJ*. The coronary no-reflow phenomenon: A review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001; 22:729-739
- 16) *Abbo KM, Dooris M, Glazier S et al*. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 75:778-782
- 17) *Hong MK, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Stone GW, Leon MB*. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation* 1999 Dec 14; 100(24):2400-5
- 18) *Kaul S, Ito H*. Microvasculature in acute myocardial ischemia: Part II: Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004; 109:310-315
- 19) *Trono R, Sutton C, Hollman J, Suit P*. Multiple myocardial infarctions associated with atheromatous emboli after PTCA of saphenous vein grafts. A clinicopathologic correlation. *Cleve Clin J Med* 1989 Sep; 56(6):581-4
- 20) *Sangiorgi G, Colombo A*. Embolic protection devices. *Heart* 2003; 89:990-992
- 21) *Morales PA, Heuser RR*. Embolic protection devices. *J Interv Cardiol* 2002; 15:485-490
- 22) *Mauri L, Rogers C, Baim DS*. Devices for distal protection during percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2006; 113:2651-56
- 23) *Dangas G, Stone GW, Weinberg MD, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Krucoff MW, Gibbons RJ, Lansky AJ, Mehran R; EMERALD Investigators*. Contemporary outcomes of rescue percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: comparison with primary angioplasty and the role of distal protection devices (EMERALD trial). *Am Heart J* 2008 Jun; 155(6):1090-6. Epub 2008 Jan 30
- 24) *Muramatsu T, Kozuma K, Tsukahara R, Ito Y, Fujita N, Suwa S, Koyama S, Saitoh M, Kamiya H, Nakamura M; ASPARAGUS Trial Investigators*. Comparison of myocardial perfusion by distal protection before and after primary stenting for acute myocardial infarction: angiographic and clinical results of a randomized controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007 Nov 1; 70(5):677-82
- 25) *Imbruno U, De Carlo M, Pistolesi S, Micheli A, Petronio AS, Camacci T, Fontanini G, Balbarini A, Mariani M, De Caterina R*. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. *Am Heart J* 2005 Jul; 150(1):102-8
- 26) *Limbruno U, Cortese B, Severi S*. Thrombectomy for thrombus removal, filters for whatever else. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008 Apr; 9(4):408-9
- 27) *Rogers C, Huynh R, Seifert PA, Chevalier B, Schofer J, Edelman ER, Toegel G, Kuchela A, Woupio A, Kuntz RE, Macon ND*. Embolic protection with filtering or occlusion balloons during saphenous vein graft stenting retrieves identical volumes and sizes of particulate debris. *Circulation* 2004 Apr 13; 109(14):1735-40
- 28) *Baim DS, Wahr D, George B, et al*. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105:1285-90
- 29) *Halkin A, Masud AZ, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber RH, Cambier PA, Caputo RP, Turco M, Kovach R, Brodie B, Herrmann HC, Kuntz RE, Popma JJ, Ramee S, Cox DA, Mehran R, Stone GW*. Six-month outcomes after percutaneous intervention for lesions in aortocoronary saphenous vein grafts using distal protection devices: results from the FIRE trial. *Am Heart J* 2006 Apr; 151(4):915 e1-7
- 30) *Kirtane AJ, Heyman ER, Metzger C, Breall JA, Carrozza JP Jr*. Correlates of adverse events during saphenous vein graft intervention with distal embolic protection: a PRIDE substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2008 Apr; 1(2):186-91
- 31) *Mauri L, Cox D, Hermiller J, Massaro J, Wahr J, Tay SW, Jonas M, Popma JJ, Pavli-ska J, Wahr D, Rogers C*. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007 Oct 9; 50(15):1442-9
- 32) *Kereiakes DJ, Turco MA, Breall J, Farhat NZ, Feldman RL, McLaurin B, Popma JJ,*

- Mauri L, Zimetbaum P, Massaro J, Cutlip DE; AMEthyst Study Investigators.* A novel filter-based distal embolic protection device for percutaneous intervention of saphenous vein graft lesions: results of the AMEthyst randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008 Jun; 1(3):248-57
- 33) *Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reijart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D.* Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010 Oct; 31(20):2501-55
 - 34) *Mauri L, Cox D, Hermiller J et al.* The PROXIMAL trial: Proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: A randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1442-49
 - 35) *Mehta SK, Frutkin AD, Milford-Beland S, Klein LW, Shaw RE, Weintraub WS, Krone RJ, Anderson HV, Kutcher MA, Marso SP; American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry.* Utilization of distal embolic protection in saphenous vein graft interventions (an analysis of 19,546 patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2007 Oct 1; 100(7):1114-8
 - 36) *Leborgne L, Cheneau E, Pichard A, Ajani A, Pakala R, Yazdi H, Satler L, Kent K, Suddath WO, Pinnow E, Canos D, Waksman R.* Effect of direct stenting on clinical outcome in patients treated with percutaneous coronary intervention on saphenous vein graft. *Am Heart J* 2003; 146:501-506
 - 37) *Okabe T, Lindsay J, Torguson R, Steinberg DH, Roy P, Slottow TL, Kaneshige K, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Waksman R.* Can Direct Stenting in Selected Saphenous Vein Graft Lesions Be Considered an Alternative to Percutaneous Intervention With a Distal Protection Device? *Catheter Cardiovasc Interv* 2008 Nov 15; 72(6):799-803
 - 38) *Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, Di Francesco L, Finci L, Di Mario C, Colombo A.* Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1610-18
 - 39) *Hsieh IC, Chien CC, Chang HJ, Chern MS, Hung KC, Lin FC, Wu D.* Acute and long-term outcomes of stenting in coronary vessel 3.0 mm, 3.0–2.5 mm, and 2.5 mm. *Catheter Cardiovasc Interventions* 2001; 53:314-322
 - 40) *Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A.* Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98:1875-80
 - 41) *Iakovou I, Dangas G, Mintz GS, Mehran R, Kobayashi Y, D Aymong E, Hirose M, Ashby DT, Lansky AJ, Stone GW, Leon MB, Moses JW.* Relation of final lumen dimensions in saphenous vein grafts after stent implantation to outcome. *Am J Cardiol* 2004 Apr 15; 93(8):963-8
 - 42) *Hong YJ, Pichard AD, Mintz GS, Kim SW, Lee SY, Kim SY, Ahn Y, Jeong MH, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Weissman NJ, Kang JC, Waksman R.* Outcome of undersized drug-eluting stents for percutaneous coronary intervention of saphenous vein graft lesions. *Am J Cardiol* 2010 Jan 15; 105(2):179-85
 - 43) *Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, Ligon RW, Hartzler GO.* Initial and long-term outcome of 83 patients after balloon angioplasty of totally occluded bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1038-42
 - 44) *Berger PB, Bell MR, Grill DE, Simari R, Reeder G, Holmes DR Jr.* Influence of procedural success on immediate and long-term clinical outcome of patients undergoing percutaneous revascularization of occluded coronary artery bypass vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1732-37

- 45) *Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, Godino C, Ferraro M, Arioli F, Mussardo M, Piraino D, Figini F, Carlino M, Montorfano M, Chieffo A, Colombo A.* Clinical and angiographic outcomes after percutaneous recanalization of chronic total saphenous vein graft occlusion using modern techniques. *Am J Cardiol* 2010 Dec 15; 106(12):1721-7
- 46) *Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, Ligon RW, Hartzler GO.* Initial and long-term outcome of 83 patients after balloon angioplasty of totally occluded bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1038-42
- 47) *Berger PB, Bell MR, Grill DE, Simari R, Reeder G, Holmes DR Jr.* Influence of procedural success on immediate and long-term clinical outcome of patients undergoing percutaneous revascularization of occluded coronary artery bypass vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1732-37
- 48) *Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, Godino C, Ferraro M, Arioli F, Mussardo M, Piraino D, Figini F, Carlino M, Montorfano M, Chieffo A, Colombo A.* Clinical and angiographic outcomes after percutaneous recanalization of chronic total saphenous vein graft occlusion using modern techniques. *Am J Cardiol* 2010 Dec 15; 106(12):1721-7
- 49) *Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, Ligon RW, Hartzler GO.* Initial and long-term outcome of 83 patients after balloon angioplasty of totally occluded bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1038-42
- 50) *Berger PB, Bell MR, Grill DE, Simari R, Reeder G, Holmes DR Jr.* Influence of procedural success on immediate and long-term clinical outcome of patients undergoing percutaneous revascularization of occluded coronary artery bypass vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1732-37
- 51) *Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, Godino C, Ferraro M, Arioli F, Mussardo M, Piraino D, Figini F, Carlino M, Montorfano M, Chieffo A, Colombo A.* Clinical and angiographic outcomes after percutaneous recanalization of chronic total saphenous vein graft occlusion using modern techniques. *Am J Cardiol* 2010 Dec 15; 106(12):1721-7
- 52) *Ho PC, Leung CY.* Rheolytic thrombectomy with distal filter embolic protection as adjunctive therapies to high-risk saphenous vein graft intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004 Feb; 61(2):202-5
- 53) *Gaitonde RS, Sharma N, von der Lohe E, Kalaria VG.* Combined distal embolization protection and rheolytic thrombectomy to facilitate percutaneous revascularization of totally occluded saphenous vein grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003 Oct; 60(2):212-7
- 54) *Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, De Vita M, Talarico GP, Ferrante G, Porto I, Leone AM, Niccoli G, Schiavoni G, Rebutti AG, Mongiardo R, Mazzari MA, Crea F.* Feasibility of sequential thrombus aspiration and filter distal protection in the management of very high thrombus burden lesions. *J Invasive Cardiol* 2007 Aug; 19(8):317-23
- 55) *Fiorina C, Meliga E, Chizzola G, Curello S, Tayeh O, Vizzardi E, Dei Cas L, Ettori F.* Early experience with a new approach for percutaneous intervention of totally occluded saphenous vein graft: is the flow the best thrombolytic? *Euro Intervention* 2010 Sep; 6(4):461-6
- 56) *Habibzadeh MR, Thai H, Movahed MR.* Prophylactic intragraft injection of nicardipine prior to saphenous vein graft percutaneous intervention for the prevention of no-reflow: a review and comparison to protection devices. *J Invasive Cardiol* 2011 May; 23(5):202-6
- 57) *Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Baim.* Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994 Jun; 89(6):2514-8