

ANGIOPLASTICA PRIMARIA E MALATTIA MULTIVASALE. RIVASCOLARIZZARE TUTTO E SUBITO?

S. Grotti, L. Bolognese

**Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico,
Ospedale San Donato, Arezzo.**

Nei pazienti con infarto miocardico acuto ad ST sopraslivellato (STEMI), il trattamento scelto è costituito dall'angioplastica primaria (pPCI) del vaso colpevole. È tuttavia stimato che in una percentuale variabile tra il 40 ed il 65% di questa popolazione, venga rilevata malattia ateromastica estesa ad altri segmenti dell'albero coronarico^{1,2}. La presenza di malattia multivasale (MVD) è un predittore indipendente di peggiore prognosi in questa popolazione, quale marker di una maggiore severità dell'aterosclerosi sistemica³. Una volta ottenuta un'ottimale riperfusione a livello della lesione colpevole, rimane però l'importante interrogativo di come gestire le lesioni non correlate all'infarto, non esistendo ad oggi unanime consenso sul preciso algoritmo diagnostico-terapeutico da seguire. Dato che la metà dei pazienti con STEMI non presenta sintomi prima dell'evento⁴, potrebbe essere razionale considerare e trattare eventuali altre lesioni come raccomandato per la cardiopatia ischemica cronica. Tuttavia, i processi fisiopatologici che hanno portato alla rottura della lesione colpevole durante l'evento acuto (es. l'infiammazione) possono esercitare il loro effetto su tutto il circolo coronarico. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta possono infatti concomitare placche con segni di rottura⁵, in particolare, in corso di STEMI numerose lesioni non colpevoli mostrano carattere di complessità o instabilità ad angioscopia⁶, angiografia⁷ ed all'analisi con imaging intravascolare (optical coherence tomography)⁸, e la loro presenza è associata ad un eccesso di eventi ischemici⁷.

Dati recenti hanno mostrato che nei pazienti con sindrome coronarica acuta e sottoposti ad angioplastica, gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) registrati nei 3 anni successivi sono attribuibili in misura simile sia a recidive a livello della lesione colpevole (12.9%) che ad altre lesioni non trattate al momento dell'evento indice (11.6%)⁹. Queste ultime, giudicate angiograficamente non critiche, presentavano tuttavia caratteristiche quali: sottile cappuccio fibroso, elevato carico di aterosclerosi e ridotta area luminale, ricono-

sciute come tipiche dell'instabilità della placca ⁹.

Sulla base di tali evidenze, è quindi lecito ipotizzare che ridurre il burden di aterosclerosi coronarica trattando le lesioni non colpevoli possa prevenire le recidive ischemiche. Si deve però tenere in considerazione che la severità delle stenosi può essere sovrastimata in corso di STEMI, ed una valutazione angiografica in questo contesto può fornire dati fuorvianti ¹⁰. Inoltre la rivascolarizzazione multivasale è associata a microembolizzazione coronarica, infarto periprocedurale, riduzione della riserva coronarica ¹¹ e ad un aumentato rischio di nefropatia da mezzo di contrasto ¹². La rivascolarizzazione completa può quindi avere un prezzo in termini di prognosi e si pensa che il timing possa essere un fattore cruciale in grado di spostare il rapporto rischio/beneficio. Tuttavia i dati disponibili in letteratura sono per lo più limitati ad analisi osservazionali o di dati raggruppati ¹³⁻²², mentre scarseggiano gli studi randomizzati, per lo più monocentrici e di piccole dimensioni ²³⁻²⁵.

Se vi è consenso nel ritenere raccomandata una strategia di immediata e completa rivascolarizzazione nei pazienti con STEMI e shock cardiogeno ²⁶, diverse sono le strategie proposte per il trattamento dei pazienti senza segni di instabilità emodinamica, con risultati talvolta contrastanti da serie a serie ¹³⁻²⁵. Nel 2004 Corpus et al. ¹⁴ mostrarono che la prognosi dei pazienti con STEMI e MVD era peggiore se andavano incontro a rivascolarizzazione completa sia durante l'evento indice che durante il ricovero indice. Lo stesso anno Di Mario et al. ²³ pubblicarono un piccolo studio randomizzato (69 pazienti assegnati in modo non bilanciato a rivascolarizzazione della sola lesione culprit verso rivascolarizzazione completa durante la procedura indice, rispettivamente n=17 e n=52), non rilevando differenze significative tra i due gruppi di trattamento in termini di prognosi sia a breve che a lungo termine, sebbene fosse presente un trend verso un minor numero di eventi ad un anno nel gruppo "rivascolarizzazione completa".

In mancanza di trial randomizzati su larga scala, meta-analisi ed analisi di dati raggruppati hanno costituito nell'ultimo decennio le più robuste evidenze disponibili, pur con gli intrinseci limiti di natura statistica. Tali dati hanno mostrato in generale una superiorità della rivascolarizzazione elettiva delle lesioni non colpevoli rispetto alla rivascolarizzazione completa subito dopo pPCI. Vlaar et al. ²⁷ hanno analizzato i dati di oltre 40.000 pazienti provenienti da 14 studi retrospettivi e 4 studi prospettici, osservando che la rivascolarizzazione della lesione non colpevole nella stessa seduta dell'angioplastica primaria era associata ad un aumentato rischio di morte e di eventi cardiovascolari, rispetto a rivascolarizzazione elettiva degli altri vasi o a terapia medica.

Una sotto-analisi dello studio HORIZONS-AMI ²⁸ confermava queste osservazioni, dimostrando che la strategia di rivascolarizzazione "tutto e subito" era inferiore alla strategia "staged" poiché associata ad una maggiore mortalità ad un anno (9.2% vs. 2.3%; Hazard Ratio [HR]: 4.1, intervalli di confidenza [CI] 95% 1.93-8.86, p < 0.0001), maggiore incidenza di morte cardiaca (6.2% vs. 2.0%; HR: 3.14, 95% CI: 1.35-7.27, p = 0.005), di trombosi intrastent (5.7% vs. 2.3%; HR: 2.49, 95% CI: 1.09-5.70, p = 0.02), e con trend verso un numero maggiore di MACE (18.1% vs. 13.4%; HR: 1.42, 95% CI: 0.96-2.1, p = 0.08).

Infine, una recente meta-analisi di dati provenienti dai maggiori studi pubblicati tra il 2002 e il 2011, che ha riguardato complessivamente 46.324

pazienti con STEMI²⁹, ha mostrato un beneficio in termini di mortalità per la strategia “staged” rispetto a strategia pPCI multivaso (Odds Ratio 0.35, 95% CI 0.21-0.59; $p < 0.001$; p per interazione < 0.001), rilevando un tasso di eventi ridotto sia a breve che a lungo termine nei pazienti sottoposti a PCI multivaso (elettiva e non) rispetto ai pazienti sottoposti a sola PCI della lesione colpevole.

Le attuali linee guida americane ed europee³⁰⁻³² sono concordi nel ritenere indicata la PCI della sola lesione colpevole nei pazienti con STEMI con quadro emodinamico stabile; in particolare, le ultime linee guida della società europea di cardiologia³² giustificano la PCI multivaso nel contesto della procedura indice soltanto nei casi di shock cardiogeno, in presenza di multiple stenosi accertate di grado superiore al 90% o di lesioni con segni di elevata instabilità (segni angiografici di possibile trombosi e/o rottura di placca) e nel caso in cui persistano i segni di ischemia malgrado la rivascolarizzazione della lesione ritenuta responsabile dello STEMI.

Tuttavia, negli ultimi mesi sono emerse evidenze nettamente contrastanti con la maggior parte dei dati presenti in letteratura. Nel recente trial Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (PRAMI)³³, 465 pazienti con STEMI e MVD sono stati randomizzati ad una strategia aggressiva indicata con “angioplastica preventiva” (che prevedeva il trattamento delle lesioni non colpevoli immediatamente dopo la pPCI) verso una strategia conservativa (PCI elettiva solo in caso di sintomi refrattari) e seguiti per un follow-up medio di 23 mesi. In questa popolazione, la strategia aggressiva si è dimostrata superiore rispetto a quella conservativa, con una significativa riduzione relativa del 65% dell’endpoint primario combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale ed angina refrattaria. Tale endpoint è stato per lo più determinato dalla riduzione del 65% di angina refrattaria e del 68% di infarto miocardico non fatale, sebbene sia stato osservato anche un trend verso una minore mortalità ($p=0.07$). Lo studio di Wald et al. presenta però importanti limiti e potenziali bias. In primo luogo, si tratta di uno studio randomizzato di piccole dimensioni e perciò con una potenza non adeguata per la valutazione di endpoint clinici. Il disegno open-label potrebbe aver influito sul numero di rivascolarizzazioni ed ospedalizzazioni, tant’è che il numero di eventi appare in eccesso nel gruppo di controllo. Ma il punto più importante è che lo studio PRAMI ha fornito un confronto tra la strategia più aggressiva e quella più conservativa nei pazienti con STEMI e MVD, lasciando di fatto invariata buona parte del burden ischemico nei pazienti gestiti conservativamente.

Se da un lato sappiamo, sulla scorta delle evidenze prima discusse, che è razionale ritenere vantaggiosa la rivascolarizzazione completa, lo studio PRAMI non ha risposto ad un importante quesito: quando effettuare la rivascolarizzazione delle lesioni non colpevoli nei pazienti con STEMI? Sebbene il messaggio finale dello studio PRAMI sia che il trattamento di tutte le lesioni sia sicuro, un approccio di tipo intermedio, come la rivascolarizzazione elettiva guidata angiograficamente o mediante Fractional Flow Reserve (FFR), sembra essere l’opzione più equilibrata²⁷, ed è attualmente utilizzata dalla maggioranza dei cardiologi interventisti³⁴.

In occasione dell’ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia, sono stati presentati i risultati di un altro importante studio randomizzato, il Complete Versus culprit-Lesion only PRimary PCI Trial (CVLPRIT)^{35,36}. Gershlick et al. hanno investigato il vantaggio, in termini prognostici, di una riva-

scolarizzazione completa e preventiva (eseguita preferibilmente nella stessa seduta della pPCI e comunque durante il ricovero indice) verso rivascularizzazione della sola lesione responsabile dell'infarto. Sono stati arruolati 296 pazienti, di cui 150 randomizzati a rivascularizzazione completa e 146 al trattamento della sola lesione colpevole. Durante un follow-up di 12 mesi, 15 pazienti nel primo gruppo e 31 pazienti nel secondo gruppo sono andati incontro a MACE ($p=0.009$). Sono stati registrati 2 casi di morte (per tutte le cause) verso 6 casi rispettivamente nei due gruppi ($p=0.14$), e 7 verso 12 casi di nuova rivascularizzazione ($p=0.2$). Come per il trial PRAMI, questi risultati vanno in controtendenza rispetto alla maggior parte degli studi disponibili; tuttavia, siamo di fronte ancora una volta ad uno studio in aperto, di piccole dimensioni, senza la potenza necessaria a valutare eventi clinici, e che, trattando conservativamente le lesioni non colpevoli nel gruppo di controllo, ne lascia di fatto invariato il relativo burden ischemico, con possibili conseguenze sulla prognosi. Inoltre, il 57% dei pazienti è andato incontro ad angioplastica delle lesioni non colpevoli al momento della pPCI, e i restanti in occasione di procedura elettiva durante lo stesso ricovero, e sarà interessante valutare i dati dei due sottogruppi quando il lavoro verrà pubblicato.

Sebbene i risultati di PRAMI e CVLPRIT siano stati accolti con cautela dalla comunità scientifica³⁷⁻⁴⁹, poco dopo la presentazione dei risultati di Gershlick e coll. al congresso europeo, l'American College of Cardiology ha ritirato la raccomandazione di evitare la rivascularizzazione di lesioni non colpevoli nella stessa seduta della pPCI dalla lista delle top 5 relativa alla campagna "Choosing Wisely"⁵⁰, in attesa di nuovi dati più robusti.

Una possibile spiegazione alla discrepanza dei risultati dei trial PRAMI e CVLPRIT rispetto a quelli noti in letteratura è costituita dai progressi osservati in cardiologia interventistica nell'ultimo decennio, riguardanti soprattutto i dispositivi (es. stent medicati di ultima generazione) e i nuovi farmaci (es. inibitori della glicoproteina IIb/IIIa che vengono usati in oltre il 75% dei pazienti). Un'altra ipotesi risiede nella valutazione delle lesioni non correlate all'infarto; gli studi fino ad oggi disponibili hanno determinato il grado di stenosi angiograficamente. È noto che la valutazione angiografica delle lesioni non correlate all'infarto possa sovrastimare il grado di stenosi¹⁰: infatti fino ad un quinto delle stenosi >50% al momento della pPCI diviene <50% al momento dell'angiografia elettiva. I dati disponibili ad oggi relativi ai due studi PRAMI e CVLPRIT non forniscono indicazioni riguardo QCA, flusso TIMI o caratteristiche delle lesioni. Inoltre, tecniche di valutazione funzionale della severità delle stenosi come la FFR, validata, affidabile e sicura anche nel contesto dello STEMI⁵¹, non sono state utilizzate. In questo scenario, PRAMI e CVLPRIT non riflettono quindi l'attuale stato dell'arte nella valutazione del grado funzionale di stenosi.

Attualmente sono in corso tre interessanti trial randomizzati nei pazienti con STEMI e MVD: lo studio COMPARE ACUTE⁵², lo studio DANAMI-3-PRIMULTI⁵³ e lo studio COMPLETE⁵⁴, che confronteranno la rivascularizzazione FFR-guidata verso la strategia convenzionale.

Nonostante la rilevante quantità di dati disponibili e i trial in corso, difficilmente uno studio però sarà in grado di definire una strategia comune a tutti i pazienti con STEMI e MVD. Si tratta infatti di una popolazione estremamente eterogenea, in cui ogni strategia di rivascularizzazione dovrebbe essere

preferibilmente individualizzata. Il grado di complessità a cui deve sottostare il giudizio medico è infatti altissimo: nella pratica clinica giornaliera esistono oltre 60 differenti scenari in base alla combinazione di variabili angiografiche (numero di vasi malati, severità, localizzazione e tipo di lesione, presenza di occlusioni croniche, flusso TIMI, collaterali) e cliniche (classe Killip, quadro emodinamico al termine della pPCI, funzionalità renale). Infine, informazioni fondamentali quali la complessità dell'anatomia coronarica, la funzione ventricolare sinistra e la presenza di valvulopatie di rilievo emodinamico dovrebbero essere discusse e valutate collegialmente, preferibilmente dall'Heart Team, al fine di intraprendere una strategia di rivascolarizzazione condivisa e quanto più appropriata e individualizzata.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Cardarelli F, Bellasi A, Ou F-S, Shaw LJ, Veledar E, Roe MT, Morris DC, Peterson ED, Klein LW and Raggi P.* Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009; 103:766-771
- 2) *Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Hoorntje JCA, Marcel Gosselink AT, Zijlstra F, Suryapranata H and van 't Hof AWJ.* Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2009; 20:415-421
- 3) *Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL and Stone GW.* Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:1709-16
- 4) *Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR, Hamm CW, Granger CB and Armstrong PW.* Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010; 31:1701-07
- 5) *Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF and Tabib A.* Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106:804-8
- 6) *Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M and Kodama K.* Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1284-8
- 7) *Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M and O'Neill WW.* Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:915-922
- 8) *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 and Akasaka T.* Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2010; 105:318-22
- 9) *Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW and Investigators P.* A prospective natural-history study of coronary

- atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-35
- 10) *Hanratty CG, Koyama Y, Rasmussen HH, Nelson GIC, Hansen PS and Ward MR.* Exaggeration of nonculprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:911-916
 - 11) *Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, Levkau B, Haude M, Schulz R and Erbel R.* Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009; 120:1822-36
 - 12) *Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbiochi F and Bartorelli AL.* Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Annals of internal medicine* 2009; 150:170-7
 - 13) *Chen LY, Lennon RJ, Grantham JA, Berger PB, Mathew V, Singh M, Holmes DR and Rihal CS.* In-hospital and long-term outcomes of multivessel percutaneous coronary revascularization after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95:349-354
 - 14) *Corpus RA, House JA, Marso SP, Grantham JA, Huber KC, Laster SB, Johnson WL, Daniels WC, Barth CW, Giorgi LV and Rutherford BD.* Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148:493-500
 - 15) *Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S and King SB.* Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:22-31
 - 16) *Khattab AA, Abdel-Wahab M, Rother C, Liska B, Toelg R, Kassner G, Geist V and Richardt G.* Multi-vessel stenting during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. A single-center experience. *Clin Res Cardiol* 2008; 97:32-38
 - 17) *Kong JA, Chou ET, Minutello RM, Wong SC and Hong MK.* Safety of single versus multi-vessel angioplasty for patients with acute myocardial infarction and multi-vessel coronary artery disease: report from the New York State Angioplasty Registry. *Coron Artery Dis* 2006; 17:71-75
 - 18) *Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM and Modena MG.* A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010; 96:662-667
 - 19) *Qarawani D, Nahir M, Abboud M, Hazanov Y and Hasin Y.* Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI. *Int J Cardiol* 2008; 123:288-292
 - 20) *Rigattieri S, Biondi-Zoccai G, Silvestri P, Di Russo C, Musto C, Ferraiuolo G and Loschiavo P.* Management of multivessel coronary disease after ST elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Interv Cardiol* 2008; 21:1-7
 - 21) *Roe MT, Cura FA, Joski PS, Garcia E, Guetta V, Kereiakes DJ, Zijlstra F, Brodie BR, Grines CL and Ellis SG.* Initial experience with multivessel percutaneous coronary intervention during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88:170-173
 - 22) *Varani E, Balducelli M, Aquilina M, Vecchi G, Hussien MN, Frassinetti V and Maresta A.* Single or multivessel percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:927-933
 - 23) *Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, Emanuela P, Stefano DS, Angelo R, Stefania C, Anna F, Carmelo C, Antonio C, Monzini N and Bonardi MA.* Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of

- the multicentre randomised HEPacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004; 6:128-133
- 24) *Ijsselmuiden AJJ, Ezechiels J, Westendorp ICD, Tijssen JGP, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken R, Tangelder G, Serruys PW and Laarman G*. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. *Am Heart J* 2004; 148:467-474
 - 25) *Ochala A, Smolka GA, Wojakowski W, Dudek D, Dziewierz A, Krolkowski Z, Gasiorski Z and Tendera M*. The function of the left ventricle after complete multivessel one-stage percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2004; 16:699-702
 - 26) *Windecker S, Hernández-Antolín R-A, Stefanini GG, Wijns W and Zamorano J*. Management of ST-elevation myocardial infarction according to European and American guidelines. *EuroIntervention* 2014; 10:T23-T31
 - 27) *Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR, van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst ICC, Zijlstra F and de Smet BJGL*. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:692-703
 - 28) *Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ and Stone GW*. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:704-711
 - 29) *Bainey KR, Mehta SR, Lai T and Welsh RC*. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2014; 167:1-14 e2
 - 30) *Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A and Authors/Task Force m*. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35:2541-619
 - 31) *O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW and American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:e362-425
 - 32) *Task Force on the management of STsegmentESoC, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducas G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P and Zahger D*. ESC Guidelines for the management of acute myo-

- cardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619
- 33) *Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C and Oldroyd KG.* Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369:1115-23
 - 34) *Dangas GD, George JC, Weintraub W and Popma JJ.* Timing of Staged Percutaneous Coronary Intervention in Multivessel Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2010; 3:1096-99
 - 35) *Gershlick A.* Complete versus Lesion only PRimary-PCI Trial (CvLPRIT): treat the infarct-related artery only or all lesions. *European Society of Cardiology Congress* 2014
 - 36) *Kelly DJ, McCann GP, Blackman D, Curzen NP, Dalby M, Greenwood JP, Fairbrother K, Shipley L, Kelion A, Heatherington S, Khan JN, Nazir S, Alahmar A, Flather M, Swanton H, Schofield P, Gunning M, Hall R and Gershlick AH.* Complete Versus culprit-Lesion only PRimary PCI Trial (CVLPRIT): a multicentre trial testing management strategies when multivessel disease is detected at the time of primary PCI: rationale and design. *EuroIntervention* 2013; 8:1190-98
 - 37) *Mearns BM.* Interventional cardiology: Does preventive PCI reduce the risk of adverse events in patients with acute STEMI? *Nature reviews Cardiology* 2013; 10:613
 - 38) *Chen SH and Chakrabarti AK.* Percutaneous coronary intervention of culprit and non-culprit coronary arteries in acute ST-elevation MI may improve outcomes. *Evidence-based medicine* 2014; 19:96
 - 39) *Mallikethi-Reddy S, Jagadeesh K, Zalawadiya S and Afonso L.* Preventive angioplasty in ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 172:249
 - 40) *Brown R and Lip GY.* ACP Journal Club. PCI in noninfarction arteries reduced cardiac events in acute STEMI with multivessel coronary disease. *Annals of internal medicine* 2013; 159:JC3
 - 41) *Mauri L.* Nonculprit lesions-or guilty by association. *N Engl J Med* 2013; 369:1166-7
 - 42) *Wald DS, Morris JK, Wald NJ and Investigators P.* Preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 370:283
 - 43) *Moukarbel GV.* Preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 370:282-3
 - 44) *White HD and Stewart RA.* Preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 370:282
 - 45) *Shah R, Khan MR and Matin K.* Preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 370:281-2
 - 46) *Hoehbers LP, Tijssen JG and Henriques JP.* Preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 370:281
 - 47) *Dillinger JG, Sideris G and Henry P.* Preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 370:280-1
 - 48) <http://www.medscape.com/viewarticle/831349>
 - 49) <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ESC/47486>
 - 50) <http://www.cardiosource.org/news-media/media-center/newsreleases/2014/09/choosing-wisely-statement.aspx>
 - 51) *Ntalianis A, Sels J-W, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NHJ and De Bruyne B.* Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:1274-81
 - 52) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01399736>
 - 53) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960933>
 - 54) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740479>