



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **New insights in mechanism, diagnosis and treatment of myocardial infarction**

Bergheanu, S.C.

### **Citation**

Bergheanu, S. C. (2011, April 21). *New insights in mechanism, diagnosis and treatment of myocardial infarction*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17588>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17588>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# CHAPTER

SUMMARY, CONCLUSIONS  
AND FUTURE PERSPECTIVES

SAMENVATTING, CONCLUSIES  
EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

# 10

This thesis aimed to present new molecular and genetic findings in the pathology and diagnosis of acute myocardial infarction. Furthermore, a special focus was granted on the current invasive treatment of myocardial infarction. Here, new aspects were investigated in relation to a) the role of IVUS in preventing late stent thrombosis, and b) differences in coronary plaque composition, as assessed with IVUS – Virtual Histology, after drug-eluting versus bare-metal stent implantation. Finally, the influence of the stent type as well as the patient's genetic profile were investigated in relation to the occurrence of post-stenting complications.

## SUMMARY

The introduction and outline of this thesis (Chapter 1) begin with the description of the pathophysiology of acute myocardial infarction (MI). MI occurs when a preexistent atherosclerotic plaque fissures, ruptures or ulcerates triggering the formation of a sufficiently large thrombus, process that cannot be controlled by intrinsic fibrinolysis. It has been shown that acute MI has a circadian pattern of occurrence with a peak in the morning (up to 40% more cases occurring between 06:00 and 11:59 a.m.).

Increased platelet aggregability and failure of the coronary vessels to adapt to increased sympatic activity are among the factors associated with the MI morning peak.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous amino-acid that inhibits the nitric oxide (NO) synthases in cells. Decreased NO availability determines enhanced platelet activation and aggregation and high ADMA levels are also associated with elevated blood pressure, vasoconstriction, impaired endothelium-dependent relaxation and increased endothelial adhesiveness for monocytes. No relation has been so far investigated between the myocardial infarction morning peak of occurrence and a possible morning peak of ADMA levels. Coronary clots may however resolve spontaneously and without clinical consequences due to the natural fibrinolytic system intervention. Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)-1 is the major inhibitor of fibrinolytic activity.

PAI-1 plasma concentrations show a clear circadian oscillation, with a peak in the morning. The PAI-1 4G/5G polymorphism has been associated with this pattern: carriers of the 4G allele have a much more pronounced PAI-1 morning peak than 5G allele carriers. Whether the PAI-1 morning peak inhibits fibrinolysis and therefore contributes to the morning excess of myocardial infarction, is not established yet.

Cardiac troponin T (cTnT) has become the golden standard for the MI documentation. Numerous studies have linked troponin (T or I) levels to the evolution of MI patients but these studies mainly assessed STEMI patients treated by thrombolysis or combined (PPCI or thrombolysis) populations. Little information is available about the prognostic role of cTnT in the current "real world": STEMI patients treated by PPCI with stenting after having received abciximab, an inhibitor of platelet aggregation.

In chapter 1, special attention is given to PCI and stenting. Although superior to balloon angioplasty alone (32-42% restenosis rate), bare-metal stent (BMS) implantation remains vulnerable to restenosis (22-32% of cases) and often requires re-intervention. Drug-eluting stents (DES) were conceived as an answer to this problem. DES have successfully achieved their task of preventing restenosis but the experience of the last years revealed an increased incidence of stent malapposition and stent thrombosis associated with their use. Besides stent type, the patient's genetic profile plays an important role in long term outcome after stenting.

Intravascular ultrasonography (IVUS) is an increasingly popular technique that, in contrast to angiography alone, allows cross-sectional imaging of coronary arteries

and provides a comprehensive assessment of the atherosclerotic plaque. However, it cannot provide detailed data with regard to tissue components. Virtual histology (VH-) IVUS is a method to assess plaque composition and morphology by spectral analysis of the radiofrequency ultrasound backscatter signals. Although after implantation of a stent the ruptured plaque will be covered, it was unclear what happens during follow-up proximally and distally to the stent segments.

In Chapter 2 we investigated the relation between the MI morning peak of occurrence and the morning peak of ADMA levels. In this cross-sectional study, serum ADMA levels were measured in the acute MI setting in 120 patients. The frequency of MI onset of symptoms and emergency coronary catheterization and the ADMA levels displayed a similar daily pattern with a morning peak between 06:00 – 11:59 h. Plasma ADMA levels peaked between 06:00 – 07:59 h with a median (interquartile range) peak value of 1.01 (0.84-1.21)  $\mu\text{mol/L}$  for the 9 patients vs. 0.75 (0.61-0.89)  $\mu\text{mol/L}$  for the remaining 111 patients admitted throughout the rest of the 24-hour interval ( $p=0.003$  for between groups comparison). The amplitude (95% confidence interval) of the circadian variation of ADMA levels was 0.08  $\mu\text{mol/L}$  (0.004-0.16) with  $p=0.042$  for statistic model significance. We concluded that ADMA levels display a 24-hour variation with a significant morning peak in patients with acute MI. These findings may relate plasma ADMA levels to the acute onset of thrombotic cardiovascular events.

The hypothesis of the study presented in Chapter 3 was that the 24 h variation of cardiac risk is more pronounced among persons with the 4G4G genotype of PAI-1 than among ones with 4G5G and 5G5G genotypes. We assessed the time of onset of symptoms in 623 consecutive patients with acute MI. All patients were genotyped for the PAI-1 4G/5G polymorphism. We quantified the amplitude of the 24 h variation of AMI with a generalized linear model with Poisson distribution. A morning peak, between 06:00 and 11:59 h ( $n = 197$ ; 32% of all cases), in the onset of symptoms of AMI was observed. The group composed of patients with the 4G4G genotype did not have a more pronounced morning peak than the groups composed of other genotypes; the 24 h variation was 38% (95% confidence interval 12 to 70%) in the group of 4G4G patients and 34% (14 to 58%) and 56% (20 to 100%) in the 4G5G, and 5G5G groups of patients, respectively. Our findings show that 24 h variation of cardiac risk is not more pronounced among the 4G4G genotype of PAI-1 and therefore do not support an important role of PAI-1 in the pathophysiology of acute MI.

In Chapter 4 we demonstrated that peak cardiac troponin-T (cTnT) after primary PCI (PPCI) for ST-elevation MI (STEMI) offers a good estimation of infarct size and is a prognostic indicator in patients with first acute MI.

One hundred sixty eight consecutive patients with first STEMI were studied. During the first 48 hours post PPCI cTnT and creatine kinase (CK) were measured repeatedly. Main outcome measures were left ventricular ejection fraction (LVEF) assessed by myocardial scintigraphy at 90 days, and clinical outcomes in the first year post PPCI in a dedicated out-patient clinic. Peak cTnT values were reached within 24 hours post PPCI in all patients. The enzymatic infarct size, measured by cumulative 48-h CK release, correlated positively with peak cTnT ( $r = 0.73$ ,  $p < 0.001$ ). LVEF at 3 months was

negatively correlated with peak cTnT ( $r = -0.52$ ,  $p < 0.001$ ). A peak plasma cTnT  $\geq 6.5$   $\mu\text{g/L}$  predicted a LVEF  $\leq 40\%$  at follow-up with 86% sensitivity and 74% specificity. Multivariable Cox regression analysis identified peak cTnT as an independent predictor of major adverse cardiac events (HR = 1.07, 95% CI = 1.01 - 1.12) and heart failure (HR = 1.12, 95% CI = 1.05 - 1.20) assessed through clinical follow-up.

In Chapter 5 we presented the results of a meta-analysis performed to quantify the risk of LSM in DES versus BMS and the association between late stent malapposition and late stent thrombosis (LST). We searched PubMed and other relevant sources from January 2002 till December 2007. Inclusion criteria were: (1) IVUS performed directly after stent implantation; (2) 6 to 9 months follow-up IVUS; (3) implantation of either BMS or the following DES: sirolimus, paclitaxel, everolimus or zotarolimus, and (4) follow-up for LSM. Of 33 articles retrieved for detailed evaluation, 17 met the inclusion criteria. The risk of LASM in patients with DES was 4 times higher compared to BMS (OR= 4.36, CI 95% 1.74 to 10.94) in randomized control trials. The risk of (very) late ST in patients with LSM (5 studies) was 6-7 times higher compared to the patients without LSM (OR= 6.51, CI 95% 1.34 to 34.91).

In Chapter 6 we investigated whether LSM in DES could be predicted by immediate post-intervention IVUS. From our database of 184 consecutive patients with STEMI who had immediate post-intervention and 9-month follow-up IVUS examinations, we prospectively identified three patients with very late ( $>365$  days) and definite (with angiographic evidence) in-stent thrombosis in DES. Patients had completed the 12-month clopidogrel-aspirin dual treatment period, two of them were under aspirin therapy while the third patient had aspirin temporarily discontinued before planned surgery. When assessed by serial IVUS acquisitions (immediate post-intervention and at nine-month), all three patients demonstrated stent malapposition at 9 months: in two cases the malapposition was acquired and one case presented persistent malapposition. We concluded that immediate post-intervention IVUS that shows no stent malapposition does not guarantee an uneventful course after DES implantation.

In Chapter 7 we investigated the effects of sirolimus-eluting stents (SES) compared to bare-metal stents (BMS) at stent edges in patients with acute MI. Clinical, angiographic, IVUS and VH-IVUS results were obtained and analyzed in 20 SES and 20 BMS MI patients at the index procedure and at 9 months follow-up. Quantitative angiography and IVUS showed a trend toward decreases in mean lumen diameter, vessel volume, minimum lumen area and mean lumen area at both stent edges of BMS, and at the proximal edge of SES. At the distal stent edge, a significant difference between BMS and SES treated patients in mean lumen area was found ( $\Delta -0.8 \pm 1.6$   $\text{mm}^2$  versus  $\Delta 0.2 \pm 0.8$   $\text{mm}^2$  respectively,  $p = 0.04$ ). Furthermore, in-stent SES had a larger lumen volume (SES:  $167.7 \pm 59.2$   $\text{mm}^3$  versus BMS:  $125.1 \pm 43.8$   $\text{mm}^3$ ;  $p = 0.02$ ) and less neointima volume ( $7.3 \pm 9.1$   $\text{mm}^3$  versus  $53.2 \pm 35.1$   $\text{mm}^3$ ;  $p < 0.001$ ). Neither SES nor BMS demonstrated a significant effect on plaque composition at follow-up VH-IVUS analysis. In conclusion, a significant difference between SES and BMS treated patients was observed with respect to mean lumen diameter distal to the stented segment which suggests a downstream effect of sirolimus elution.

Chapter 8 reviews the evidence of genetic variations associated with stent restenosis, LASM and stent thrombosis. Genes involved in thrombus formation, inflammation, smooth muscle proliferation and matrix metalloproteinases are reviewed in relation to in-stent restenosis. Inflammatory polymorphisms are related to stent malapposition, and genetic factors related to stent thrombosis include platelet receptor gene polymorphisms, genetic variations in response to clopidogrel and factor the V Leiden mutation.

Inflammation may play a pivotal role in LASM just as it plays in stent restenosis. The study presented in Chapter 9 investigated the effect of 7 polymorphisms involved in inflammatory processes, previously related to restenosis, on the risk of LASM in SES patients. Patients with STEMI who underwent SES implantation and had IVUS data available for both immediate post-intervention and 9-month follow-up were included in the study. In total, 104 patients were genotyped for the caspase-1 5352 G/A, eotaxin 1382 A/G, CD14 260 A/G, colony stimulating factor 2 1943 C/T, IL10 -1117 C/T, IL10 4251 C/T and the tumor necrosis factor alpha 1211 C/T polymorphisms. LASM occurred in 26/104 (25%) of patients. We found a significantly higher risk for LASM in patients carrying the caspase-1 (CASP1) 5352 A allele (RR= 2.32; 95% CI 1.22-4.42). In addition, mean neointimal growth was significantly lower in patients carrying this LASM risk allele (1.6 vs 4.1%,  $p=0.014$ ). The other 6 polymorphisms related to inflammation were not significantly related to the risk of LASM. In conclusion, carriers of the 5352 A allele in the caspase-1 gene are at increased risk of developing LASM after SES implantation. If this is confirmed in larger studies, screening for this polymorphism in patients undergoing PCI may help cardiologists to select the optimal stent for the individual patient.

## CONCLUSIONS

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels display a 24-hour variation with a significant morning peak in patients with acute myocardial infarction (MI). These findings may relate ADMA levels to the acute onset of thrombotic cardiovascular events.

The 4G4G genotype of Plasminogen Activator Inhibitor (PAI)-1 was not related to the amplitude of the 24 h temporal pattern in acute MI, suggesting that 4G4G individuals do not carry a higher risk for cardiac events in the morning than do the 4G5G and 5G5G individuals.

Peak cardiac troponin-T in the first 24 hours after primary percutaneous coronary intervention (PCI) offers a good estimation of infarct size and a long term prognostic indicator in patients with first acute MI.

Immediate post-intervention intravascular ultrasonography (IVUS) that shows no stent malapposition does not guarantee an uneventful course after drug-eluting stent implantation.

The risk of late acquired stent malapposition (LASM) is strongly increased after drug-eluting stent compared to bare-metal stent implantation. Furthermore, late stent malapposition appears to be associated with late and very stent thrombosis.

Neither sirolimus-eluting stents (SES) nor bare-metal stents (BMS) demonstrated a significant effect on plaque composition at follow-up virtual histology IVUS analysis. A significant difference between SES and BMS treated patients, in favor SES, was observed with respect to mean lumen diameter distal to the stented segment which suggests a downstream effect of sirolimus elution.

In-stent restenosis and stent thrombosis remain important limitations of the current PCI practice. Besides the procedure-related risk factors and medication, we presented evidence showing that the patient's own response to stent implantation influences the outcome. Individual genetic factor involve inflammation, cellular proliferation, platelet receptors and drug metabolism pathways.

The A allele of the Caspase-1 5352 G/A polymorphism is associated with higher risk of late-acquired stent malapposition in SES. This finding supports the important role of inflammation in the mechanism of late-acquired stent malapposition.

## **FUTURE PERSPECTIVES**

### **Circadian variation of myocardial infarction**

It is well established that myocardial infarction displays a daily variation in the frequency of occurrence with a peak in the morning. Initially this phenomenon was explained only by increased adrenergic activity in the morning but, later on, other mechanisms such as increased platelet activity and decreased endogenous thrombolytic function were documented. In Chapters 2 and 3 we explored the relation between platelet aggregation factors (asymmetric dimethylarginine, ADMA), endogenous anti-thrombolytic molecules (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) and myocardial infarction by investigating their daily variation. Extending this method, new pathways in the myocardial infarction pathology may be uncovered and, moreover, new timing-dependent strategies in the revascularization techniques may be proposed. Future research in large cohorts aiming to identify endogenous circadian variation of molecules is therefore awaited to uncover the precise mechanism by which myocardial infarction is triggered.

### **Stent-related complications**

Intravascular ultrasonography (IVUS) has provided valuable information in elucidating the vascular pathology occurring after stent deployment. In Chapters 5-7 we have shown by means of IVUS analysis that sirolimus-eluting stents are associated with a higher risk of late-acquired stent malapposition and stent thrombosis whereas bare-metal stents are associated with a higher risk of stent restenosis. Elution of cytotoxic and cytostatic drugs, presence of permanent polymers and the stent struts material



determine impaired endothelialization, allergic reactions and vascular dysfunction which are major mechanisms behind stent malapposition and thrombosis. New generations of drug-eluting stents should inhibit neointima growth sufficient enough to prevent restenosis but up to the point where this inhibition does not transform into malapposition. Various types of stents have now been produced including stent coated with new drugs, with biodegradable or absorbable polymers or completely biodegradable stents. The rapid restoration of endothelium post stenting may be one of the most efficient ways to minimize the risk of excessive neointima growth and stent malapposition/stent thrombosis. One of the major promises was the development of endothelial progenitor cells (EPCs) capture stent. This stent has a coating containing anti-human CD34 antibodies that are able to capture circulating EPCs. Once captured, these EPCs would ideally transform into mature endothelial cells or stimulate the growth of surrounding endothelium. Recent reports show that indeed these stents are safer in terms of stent thrombosis but, completely unexpectedly, also more ineffective in terms of restenosis when compared with bare-metal or classic drug-eluting stents. These results demonstrate the gap between in-vitro and animal models and the “real world” observations. Further stent development will eventually provide a balance between restenosis and risk of thrombosis. Developments in vascular imaging techniques such as intravascular ultrasonography, virtual histology and optical coherence tomography (OCT) along with new techniques are essential in order to provide a better understanding of atheromatous coronary disease and in-stent pathology.

### Genetic factors involved in post coronary stenting evolution

Studies have identified genes involved in post-stenting outcome after scrutinizing various plausible pathophysiologic mechanisms. This candidate gene approach used to date in the majority of investigations narrows the results to specific areas of interest. Novel pharmacogenomic approaches such as genome-wide association study (GWAS) and the 1000 Genomes Project may help to identify completely unknown genetic factors for a better prediction of outcome after stent implantation. However, to predict an accurate scale of adverse effects, an interaction assessment between genetic, nongenetic (traditional risk factors) as well as epigenetic factors is of extreme importance.



In dit proefschrift worden nieuwe moleculaire en genetische bevindingen gepresenteerd met betrekking tot de pathologie en diagnose van het acuut myocardinfarct (MI). Verder wordt bijzondere aandacht besteed aan de huidige invasieve behandeling van het MI. Hier worden nieuwe aspecten bestudeerd in relatie tot a) de rol van intravasculaire ultrasonografie (IVUS) in het voorkomen van late stentthrombose, en b) verschillen in de compositie van de coronaire plaque, zoals gemeten met IVUS - Virtuele Histologie, na de drug-eluting versus bare-metal stent implantatie. Tot slot wordt de invloed van zowel het stent type, als het genetisch profiel van de patiënt onderzocht in relatie tot het optreden van complicaties na het plaatsen van de stent.

## SAMENVATTING

De inleiding en opzet van dit proefschrift (Hoofdstuk 1) begint met een beschrijving van de pathofysiologie van een acuut MI. Een MI treedt op wanneer een preexistente atherosclerotische plaque scheurt of breekt waarbij een voldoende grote trombus wordt gevormd en dit proces niet kan worden gecontroleerd door intrinsieke fibrinolyse. Het is aangetoond dat acute MI een circadiaan patroon hebben met een piek in de ochtend (tot 40% meer gevallen tussen 06:00-11:59h).

Verhoogde bloedplaatjesaggregatie en het falen van de kransslagaders om zich aan te passen aan de verhoogde sympatische activiteit behoren tot de factoren die samenhangen met de MI ochtendpiek.

Asymmetrische dimethylarginine (ADMA) is een endogeen aminozuur dat de NO synthases in cellen remt. Verminderde aanwezigheid van NO leidt tot verhoogde activering van plaatjes en aggregatie, en hoge ADMA niveaus zijn ook geassocieerd met een verhoogde bloeddruk, vaatvernauwing, verminderde endotheel-afhankelijke relaxatie en verhoogde endotheliale kleverigheid voor de monocytten. Tot op heden is de relatie tussen het optreden van de myocardiinfarct ochtendpiek en een mogelijke ochtendpiek van ADMA niveaus niet onderzocht.

Coronaire stolsels kunnen echter spontaan en zonder klinische gevolgen oplossen als gevolg van natuurlijke interventie van het fibrinolytische systeem. Plasminogeen activator inhibitor (PAI)-1 is de belangrijkste remmer van de fibrinolytische activiteit.

PAI-1 plasma-concentraties vertonen een duidelijke circadiane oscillatie, met een piek in de ochtend. Het PAI-1 4G/5G polymorfisme is geassocieerd met dit patroon: dragers van het 4G-allel hebben een veel meer uitgesproken PAI-1 ochtendpiek dan dragers van het 5G allel. Of de PAI-1 ochtendpiek de fibrinolyse remt en derhalve bijdraagt aan een ochtendpiek in de frequentie van myocardiinfarcten is niet vastgesteld.

Cardiaal troponine T (cTnT) is tegenwoordig de gouden standaard voor het aantonen van MI. Talrijke studies hebben troponine (T of I) gerelateerd aan het beloop van MI patiënten, maar deze studies bevatten voornamelijk ST-elevatie MI (STEMI)-patiënten behandeld met trombolyse of gecombineerde (primaire percutane coronaire interventie (PPCI) of trombolyse) populaties. Er is weinig informatie beschikbaar over de prognostische rol van cTnT in de huidige "echte wereld": STEMI-patiënten die behandeld zijn met PPCI en stent na ontvangst van abciximab.

In hoofdstuk 1 wordt bijzondere aandacht besteed aan percutane coronaire interventie en stent plaatsing. Bare-metal stent (BMS) implantatie leidt tot een lagere restenose frequentie dan ballon angioplastiek (32-42% restenose), echter BMS implantatie blijft kwetsbaar voor restenose (22 tot 32% van de gevallen) en vereist vaak re-interventie. Drug-eluting stents (DES) vormen een antwoord op dit probleem. DES hebben geleid tot een afname van de restenose incidentie. De ervaring van de laatste jaren toont echter een verhoogde kans op stent malappositie en stent

trombose bij gebruik van DES. Naast het stent type, speelt het genetisch profiel van de patient een belangrijke rol in de resultaten van stenting op de lange termijn.

IVUS is een techniek die steeds meer wordt gebruikt, en die in tegenstelling tot alleen angiografie, een cross-sectionele beeldvorming van de kransslagaders en een uitgebreide beoordeling van de atherosclerotische plaque biedt. Het kan echter geen gedetailleerde informatie van weefsel componenten geven. Virtuele histologie (VH-) IVUS gebruikt spectrale analyse van de echografische backscatter radiofrequentie signalen om de compositie en de morfologie van de plaque te analyseren. Hoewel na implantatie van een stent de gescheurde plaque wordt afgedekt is het onduidelijk wat er tijdens de follow-up proximaal en distaal aan de stent segmenten (BMS in vergelijking met DES) gebeurt.

In hoofdstuk 2 onderzoeken we de relatie tussen de MI ochtendpiek en de ochtendpiek van de ADMA niveaus. In deze cross-sectionele studie zijn serum ADMA niveaus gemeten in de acute fase bij 120 MI patiënten. De frequentie van de aanvang van de symptomen, urgente coronaire catheterisatie en de ADMA niveaus toonde dagelijks eenzelfde patroon met een ochtendpiek tussen 06:00-11:59 uur. De absolute ADMA niveaus bereikten een piek tussen 06:00-07:59 uur met een mediane (interkwartielinterval) piekwaarde van 1,01 (0,84-1,21)  $\mu\text{mol} / \text{L}$  voor de  $n = 9$  patiënten ten opzicht van 0,75 (0,61-0,89)  $\mu\text{mol} / \text{L}$  voor de overige 111 patiënten opgenomen gedurende het resterende 24-uurs interval ( $p = 0,003$  voor de vergelijking tussen groepen). De amplitude (95% betrouwbaarheidsinterval) van de circadiane variatie van ADMA niveaus was 0,08  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (0,004-0,16) met significantie  $p = 0,042$  voor het statistische model. We hebben geconcludeerd dat ADMA niveaus een 24-uurs variatie met een significante ochtendpiek lieten zien bij patiënten met een acuut myocardiinfarct. Deze bevindingen kunnen ADMA niveaus relateren aan acute trombotische cardiovasculaire events.

De hypothese van de studie van Hoofdstuk 3 is dat de 24 uren variatie van het cardiale risico meer uitgesproken is bij mensen met het PAI-1 4G4G genotype dan onder degenen met 4G5G en 5G5G genotypen. We onderzochten het tijdstip van aanvang van de symptomen bij 623 opeenvolgende patiënten met een acuut MI. Alle patiënten werden gegenotypeerd voor het PAI-1 4G/5G polymorfisme. We kwantificeerden de amplitude van de 24 uren variatie van acute MI met een gegeneraliseerd lineair model met een Poisson-verdeling. In het optreden van symptomen van een acuut MI werd een ochtendpiek tussen 06:00-11:59 uur ( $n = 197$ ; 32% van alle gevallen) geconstateerd. De groep die uit patiënten met het 4G4G genotype bestond toonde echter niet de verwachte meer uitgesproken ochtendpiek ten opzichte van de andere genotype groepen; het 24 uren verschil was 38% (95% CI 12 tot 70%) in de groep van 4G4G patiënten en respectievelijk 34% (14 tot 58%) en 56% (20 tot 100%) in de groepen van 4G5G en 5G5G patiënten. Onze bevindingen tonen aan dat de 24 uren variatie van het cardiale risico niet meer uitgesproken is in de groep met het 4G4G genotype van PAI-1 en daarom wordt een mogelijk belangrijke rol van PAI-1 in de pathofysiologie van het MI niet ondersteund.

In hoofdstuk 4 hebben we aangetoond dat de piek in cardiaal troponine T na de PPCI voor een ST-elevatie myocardinfarct een goede schatting biedt van de grootte van het infarct en een prognostische indicator is bij patiënten met een eerste acuut MI.

Honderdachtenzestig opeenvolgende patiënten met een eerste STEMI werden onderzocht. Tijdens de eerste 48 uur na PPCI werden cTnT en creatine kinase (CK) herhaaldelijk gemeten. De belangrijkste meetwaarden waren de linker ventrikel (LV) ejectiefractie (EF) beoordeeld door myocardiale scintigrafie na 90 dagen, en het klinische beloop door middel van follow-up gedurende 1 jaar na de PPCI in een speciale polikliniek. Piek cTnT waarden werden bereikt binnen 24 uur na PPCI bij alle patiënten. De enzymatische infarctgrootte, gemeten door de cumulatieve 48-uurs CK release, was positief gecorreleerd met de cTnT piek ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ). De LVEF was na 3 maanden negatief gecorreleerd met de cTnT piek ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ ). Een piek in plasma cTnT  $\geq 6,5$  mg / L voorspelde een LVEF  $\leq 40\%$  bij follow-up met een sensitiviteit van 86% en 74% specificiteit. Multivariabele Cox regressie-analyse identificeerde de cTnT piek als een onafhankelijke voorspeller van ernstige cardiale events (HR = 1,07, 95% CI = 1,01 tot 1,12) en hartfalen (HR = 1,12, 95% CI = 1,05 tot 1,20), getoetst door middel van klinische follow-up.

In hoofdstuk 5 presenteren we de resultaten van een meta-analyse gericht op het risico van LASM in DES versus BMS en kwantificeren wij de samenhang tussen late stent malappositie (LSM) en late stent thrombose (LST). We raadpleegden PubMed en relevante bronnen vanaf januari 2002 tot en met december 2007. Inclusie criteria waren: (1) IVUS direct na stent implantatie; (2) IVUS tussen 6 en 9 maanden na stent implantatie; (3) Implantatie van BMS of een van de volgende DES: sirolimus, paclitaxel, everolimus of zotarolimus en (4)-follow-up voor LSM. Van de 33 relevante artikelen voldeden na een gedetailleerde evaluatie 17 aan de inclusiecriteria. Het risico van LASM bij patiënten met DES was 4 maal hoger ten opzichte van patiënten met BMS (OR = 4,36, 95% CI 1,74 tot 10,94) in gerandomiseerde studies. Het risico van (zeer) late stent trombose bij patiënten met LSM (5 studies) was hoger in vergelijking met de patiënten zonder LSM (OR = 6,51, 95% CI 1,34 tot 34,91).

In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of late stent malappositie in patiënten met DES kon worden voorspeld door IVUS direct na de interventie. Uit onze database van 184 opeenvolgende patiënten met STEMI die direct na de interventie en na negen maanden follow-up IVUS ondergingen, hebben wij drie patiënten geïdentificeerd met een zeer late ( $> 365$  dagen) en definitieve (met angiografisch bewijs) in-stent trombose bij een DES. Patiënten ondergingen gedurende twaalf maanden een behandeling met clopidogrel en aspirine. Twee van hen gebruikten nog steeds aspirine, terwijl de derde patiënt het gebruik van aspirine tijdelijk had gestaakt in verband met een geplande chirurgische ingreep. Bij alle drie de patiënten werd stent malappositie na negen maanden aangetoond op basis van seriële IVUS (direct na de interventie en na negen maanden): in twee gevallen was er sprake van acquired malappositie en in een geval was er sprake van persistent malappositie. We concludeerden dat IVUS die geen

malappositie toont direct na de ingreep, geen garantie is voor een ongecompliceerd beloop na de implantatie van DES.

In hoofdstuk 7 evalueren we de effecten op stent randen van sirolimus-eluting stents (SES) in vergelijking met bare-metal stents (BMS) bij patiënten met acuut MI. Klinische, angiografische, IVUS en virtuele histologie (VH) IVUS-resultaten werden verzameld en geanalyseerd in 20 SES en 20 BMS acuut MI patiënten op de index procedure en op 9 maanden follow-up. Kwantitatieve angiografie en IVUS laten een dalende trend zien in de gemiddelde lumen diameter, vatvolume, minimale lumen gebied en het gemiddelde lumen gebied op beide stent randen van BMS, en aan de proximale rand van SES. Aan de distale stent rand, werd een significant verschil tussen de BMS en SES behandelde patiënten gevonden in het gemiddelde lumen gebied ( $\Delta -0.8 \pm 1.6 \text{ mm}^2$  versus  $\Delta 0.2 \pm 0.8 \text{ mm}^2$  respectievelijk  $p = 0.04$ ). Daarnaast hadden SES een groter lumen volume (SES:  $167,7 \pm 59.2 \text{ mm}^3$  versus BMS:  $125,1 \pm 43.8 \text{ mm}^3$ ;  $p = 0,02$ ) en minder neointima volume ( $7,3$  versus  $53,2 \pm 9.1 \text{ mm}^3 \pm 35.1 \text{ mm}^3$ ;  $p < 0,001$ ). Noch SES, noch BMS toonden een significant effect op de samenstelling van de plaque bij follow-up VH IVUS-analyse. Tot slot werd er een significant verschil gevonden in de gemiddelde lumen diameter distaal van het gestente segment tussen SES en BMS behandelde patiënten. Dit suggereert een downstream effect van sirolimus elutie.

## 10

Hoofdstuk 8 bespreekt de genetische variaties die tot dus ver geassocieerd zijn met stent restenose, LASM en ST. Genen die betrokken zijn bij trombose, ontsteking, gladde spier proliferatie en matrix metalloproteinasen worden besproken in relatie tot in-stent restenose. Inflammatoire polymorfismen zijn gerelateerd aan stent malappositie. Genetische factoren gerelateerd aan stent trombose zijn het bloedplaatjes receptor gen polymorfisme, genetische variaties in de clopidogrel respons en de factor V Leiden mutatie.

Ontsteking kan een centrale rol in LASM spelen, net als in in-stent restenose. De studie in hoofdstuk 9 onderzocht zeven polymorfismen betrokken bij inflammatoire processen, welke in eerdere studies gerelateerd zijn aan restenose, op het risico van LASM in SES patiënten. In de studie werden patiënten met STEMI die SES implantatie ondergingen en waarvan IVUS gegevens beschikbaar waren voor zowel direct na de interventie als na 9-maanden follow-up opgenomen. In totaal werden 104 patiënten gegenotypeerd voor de caspase-1 5352 G / A, 1382 eotaxin A / G, CD14 260 A / G, kolonie stimulerende factor 2 1943 C / T, IL10 -1117 C / T, IL10 4251 C / T en de tumor necrose factor-alfa 1211 C / T polymorfismen. LASM werd in 26/104 (25%) van de patiënten gevonden. We vonden een significant hoger risico voor LASM bij patiënten die het caspase-1 (CASP1) 5352 A-allel (RR = 2,32 95% CI 1.22 tot 4.42) hadden. Daarnaast was de gemiddelde groei van neointima significant lager bij patiënten die dit LASM risico-allel hadden (1,6 vs 4,1%,  $p = 0.014$ ). De andere 6 polymorfismen, die eveneens een rol hebben in ontstekingsprocessen, waren niet significant geassocieerd met het risico op LASM. Tot slot hebben dragers van het allel A 5352 in het caspase-1 gen een verhoogd risico op het ontwikkelen van

LASM na SES implantatie. Als dit in grotere studies wordt bevestigd, kan screening voor dit polymorfisme bij patiënten die percutane coronaire interventies ondergaan uiteindelijk cardiologen helpen een betere keuze te maken tussen beschikbare stents.

## CONCLUSIES

Asymmetrische dimethylarginine (ADMA) niveaus tonen een 24-uurs variatie met een piek in de ochtend bij patiënten met een acuut myocardinfarct. Deze bevinding kan ADMA niveaus relateren aan acute trombotische cardiovasculaire events.

Het 4G4G genotype van Plasminogeen Activator Inhibitor (PAI) -1 was niet gerelateerd aan de amplitude van de 24-uurs tijds patroon in acuut MI. Dit suggereert dat 4G4G individuen geen hoger risico hebben voor cardiovasculaire events in de ochtend in vergelijking met de 4G5G en 5G5G individuen.

Het piek niveau van cardiaal troponine-T in de eerste 24 uur na de PCI biedt een goede schatting van de grootte van het infarct en is een lange termijn prognostische indicator bij patiënten met een eerste acuut MI.

Post-interventie IVUS die geen malappositie toont is geen garantie voor een ongecompliceerd beloop na de drug-eluting stent implantatie.

Het risico van een laat verworven stent malappositie neemt sterk toe na de implantatie van een drug-eluting stent in vergelijking met bare-metal stent implantatie. Bovendien lijkt late stent malappositie geassocieerd te zijn met late en zeer late stent thrombose.

Noch SES, noch BMS toonden een significant effect op de samenstelling van de plaque bij follow-up VH IVUS-analyse. Een significant verschil tussen SES en BMS behandelde patiënten, ten gunste van SES, werd waargenomen met betrekking tot de gemiddelde lumen diameter distaal van het gestente segment. Dit suggereert een downstream effect van sirolimus elutie.

In-stent restenose en stent thrombose blijven belangrijke beperkingen van de huidige PCI-praktijk. Naast de procedure-gerelateerde risicofactoren en medicatie, toont solide bewijsmateriaal dat de eigen reactie van de patiënt op de stent implantatie van invloed is op het beloop. De individuele genetische respons impliceert ontsteking, celproliferatie, bloedplaatjes-receptoren en/of metabole trajecten.

Het A-allel van het caspase-1 5352 G / A polymorfisme hangt samen met een hoger risico op laat-verworven stent malappositie in SES. Deze bevinding ondersteunt de belangrijke rol van ontsteking in het mechanisme van de laat-verworven stent malappositie.



## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

### Dagelijkse variatie van myocardinfarct

Het is bekend dat de incidentie van hartinfarcten een dagelijkse variatie toont, met een piek in de ochtend. Aanvankelijk werd dit alleen verklaard door een verhoogde adrenerge activiteit, maar later ook door andere mechanismen zoals toegenomen bloedplaatjes-activiteit en verminderde endogene trombolytische functie. In de hoofdstukken 2 en 3 onderzochten we de relatie tussen trombocytenuitstroomfactoren (asymmetrische dimethylarginine, ADMA), trombolytische endogene moleculen (plasminogeen activator inhibitor-1, PAI-1) en myocardinfarcten door het bestuderen van hun dagelijkse variatie. Uitbreiding van deze methode kan leiden tot de ontdekking van nieuwe mechanismen in de pathologie van het myocardinfarct en verder kunnen nieuwe tijd-afhankelijke strategieën in revascularisatie technieken worden voorgesteld. Nader onderzoek van grotere omvang gericht op het identificeren van circadiane variatie van endogene moleculen zal nodig zijn om het precieze mechanisme en uitlokkende factoren te identificeren.

### Stent-gerelateerde complicaties

10

IVUS verschaft waardevolle informatie over de vasculaire pathologie na stent plaatsing. In de hoofdstukken 5-7 werd besproken dat door middel van IVUS-analyse is aangetoond dat sirolimus-eluting stents geassocieerd zijn met een hoger risico van laat stent-verworven malappositie en stent thrombose, terwijl bare-metal stents geassocieerd zijn met een hoger risico op stent restenose. De afgifte van cytotoxische en cytostatische geneesmiddelen, de aanwezigheid van vaste polymeren en stent materiaal, allergische reacties en vasculaire dysfunctie zijn de belangrijkste mechanismen achter stent malappositie en trombose. Nieuwe generaties van drug-eluting stents moeten daarom neointima groei voldoende remmen om restenose te voorkomen, maar tot aan het punt waar deze remming malappositie tot gevolg heeft. Inmiddels zijn er verschillende soorten stents geproduceerd met een nieuwe coating met geneesmiddelen, met biologisch afbreekbare of afwezige polymeren of volledig biologisch afbreekbare stents. Snel herstel van de endotheel functie na stent plaatsing kan een van de meest efficiënte manieren zijn om het risico voor zowel buitensporige neointima groei en stent malappositie/stent trombose te minimaliseren. Een van de grote beloften was de ontwikkeling van stents die endotheliale voorlopercellen (EPC's) kunnen hechten. Deze stent heeft een coating met anti-humaan CD34 antilichamen die in staat zijn circulerende EPC's te vangen. Eenmaal gevangen zullen deze EPC's idealiter matureren of de groei van het omliggende endotheel stimuleren. Recente studies tonen aan dat deze stents inderdaad veiliger zijn qua stent thrombose, maar, geheel onverwacht, ook minder effectief bleken qua restenose in vergelijking met bare-metal of klassieke geneesmiddel eluerende stents. Deze resultaten tonen de kloof aan tussen de in-vitro en dierexperimentele modellen en de "echte wereld". Verdere stent ontwikkeling zal uiteindelijk zorgen voor een evenwicht tussen restenose en het

risico op trombose. Ontwikkelingen in de vasculaire beeldvormende technieken zoals intravasculaire ultrasonografie, virtuele histologie en Optical Coherence Tomography (OCT), samen met mogelijke nieuwe technieken zijn essentieel voor een beter begrip van atheromateuse coronaire ziekte en in-stent pathologie.

## Genetische factoren die een rol spelen in het beloop na stent plaatsing

Na onderzoek van verschillende plausibele pathofysiologische mechanismen zijn een aantal studies erin geslaagd om genen te identificeren die van invloed zijn op de uitkomst na stent plaatsing. De kandidaat-gen aanpak die tot op heden in het merendeel van de onderzoeken is gebruikt focust op genen die een rol spelen in specifieke pathofysiologische processen. Nieuwe farmacogenomische benaderingen zoals genomwijde associatie studies (GWAS) en de 1000 genoom projecten kunnen helpen om volledig onbekende genetische factoren te identificeren voor een betere voorspelling van het beloop na stent implantatie. Echter, om nauwkeurig de omvang van nadelige effecten te kunnen voorspellen is een beoordeling van de interactie tussen genetische, nongenetische (traditionele risicofactoren) en epigenetische factoren van zeer groot belang.

