

**Aus der Medizinischen Klinik II für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck
Klinikdirektor: Prof. Dr. Ingo Eitel**



**Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren bei akutem Myokardinfarkt mit angiographischem
Nachweis von No-Reflow**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Dominik Peter Jurczyk

aus Teterow

Lübeck, 2025

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Thomas Stiermaier

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. Stephan Ensminger

2. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Peter Iblher

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.06.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungen	2
1. Einleitung und Fragestellung	3
1.1. Hintergrund.....	3
1.2. Koronare mikrovaskuläre Obstruktion und Dysfunktion	3
1.2.1. Ätiologie und Mechanismen.....	3
1.2.2. Inzidenz, Prädiktoren und Prognose.....	8
1.2.3. Diagnostik	10
1.2.4. Behandlungsansätze	11
1.3. Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren zur Behandlung von No-Reflow	16
2. Material und Methoden	18
2.1. Studiendesign	18
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.3. Primäre und sekundäre Endpunkte sowie Sicherheitsendpunkte	21
2.4. Statistische Planung.....	24
2.5. Ethische und regulatorische Anforderungen	25
2.6. Die Datenerhebung der Studienvariablen	26
3. Ergebnisse	27
3.1. Kardiale Magnetresonanztomographie	30
3.2. Enzymatische Infarktgröße	33
3.3. Klinische Ergebnisse.....	34
4. Diskussion	36
4.1. GP IIb/IIIa-Inhibitoren zur Behandlung eines akuten Myokardinfarkts.....	36
4.2. Einordnung zu bisherigen Einzelverfahren.....	42
4.2.1. Thrombektomie	42
4.2.2. Ischämische Konditionierung.....	44
4.3. Ausblick	45
4.4. Studienlimitation	46
4.5. Schlussfolgerung.....	46
5. Zusammenfassung	48
6. Literaturverzeichnis	49
7. Anhang	78
7.1. Ethikvotum.....	78
7.2. Abbildungsverzeichnis.....	79
7.3. Tabellenverzeichnis	79
8. Danksagungen	80

Abkürzungen

BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CK	Kreatin-Kinase
EF	Ejektionsfraktion
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
GCP	Good Clinical Practice
GP	Glykoprotein
HFH	Herzinsuffizienz Hospitalisation
IMR	Index des mikrovaskulären Widerstands
IQR	Interquartilsabstand
K-MRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
LV	Linksventrikulär
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion und Dysfunktion
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Hintergrund

Trotz moderner pharmakologischer und interventioneller Behandlungsstrategien verbleibt die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt unverändert hoch. Auch in den Industrienationen wie Deutschland liegt die Krankenhaussterblichkeit für den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) bei 12.2% und für den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) bei 9.9%. (Freisinger et al., 2014) Folglich ist der akute Myokardinfarkt Hauptursache für Mortalität und Morbidität. (Go et al., 2014) Die primäre perkutane Koronarintervention (PCI) ist die bevorzugte Reperfusionstrategie im akuten Myokardinfarkt und ihre breite Anwendung hat die Prognose signifikant verbessert. (Ibanez et al., 2017, Collet et al., 2020, Byrne et al., 2023)

Die Forschung und aktuelle Behandlungsmöglichkeiten fokussieren sich überwiegend auf die epikardialen Koronararterien, wohingegen die koronare Mikrovaskulatur bisher wenig Aufmerksamkeit erhalten hat. Nach dem bisherigen Abfall der Mortalität durch die Innovationen in der interventionellen und medikamentösen Therapie in den letzten 50 Jahren, ist die Mortalität in der letzten Dekade dagegen stabil geblieben. (Roth et al., 2020) Bei ca. 4-15% der Infarkt-Patienten bleibt der Blutfluss in die ischämische Region trotz optimaler epikardialer Reperfusion eingeschränkt. Dieses Phänomen, auch No-Reflow genannt, ist nicht nur häufig, sondern spiegelt eine mikrovaskuläre Obstruktion und Dysfunktion (MVO) wider, die stark mit schlechterem Outcome und ungünstigen Ereignissen assoziiert ist. (Niccoli et al., 2009, Jaffe et al., 2008, Jaffe et al., 2010, Niccoli et al., 2019, Galli et al., 2024) Das Management zur Prävention, Beurteilung und Behandlung von MVO ist ein ungelöstes Problem, für welches es bis dato keine evidenzbasierte, spezifische Intervention gibt. (Galli et al., 2024)

1.2. Koronare mikrovaskuläre Obstruktion und Dysfunktion

1.2.1. Ätiologie und Mechanismen

Die MVO zeichnet sich dadurch aus, dass eine vorherige ischämische Region im Myokard keine ausreichende Reperfusion der Mikrovaskulatur erlangt, obwohl das epikardiale Gefäß komplett wieder eröffnet wurde. (Galli et al., 2024, Niccoli et al., 2015, Niccoli et al., 2019) Angiographisch wird das No-Reflow-Phänomen als

grundlegende Einschränkung des antegraden Koronarflusses (Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI]-Fluss Grad ≤ 2) trotz Gefäßdurchgängigkeit, Fehlen einer Gefäßdissektion, -spasmus oder distalem Embolus definiert. Es wird angenommen, dass dies die schwere mikrovaskuläre Dysfunktion und den lokalen Schaden widerspiegelt. Die Pathophysiologie und die Mechanismen der MVO sind komplex und von multifaktorieller Genese (**Abbildung 1**). (Niccoli et al., 2009, Niccoli et al., 2019, Jaffe et al., 2008, Jaffe et al., 2010, Niccoli et al., 2015, Heusch, 2019)

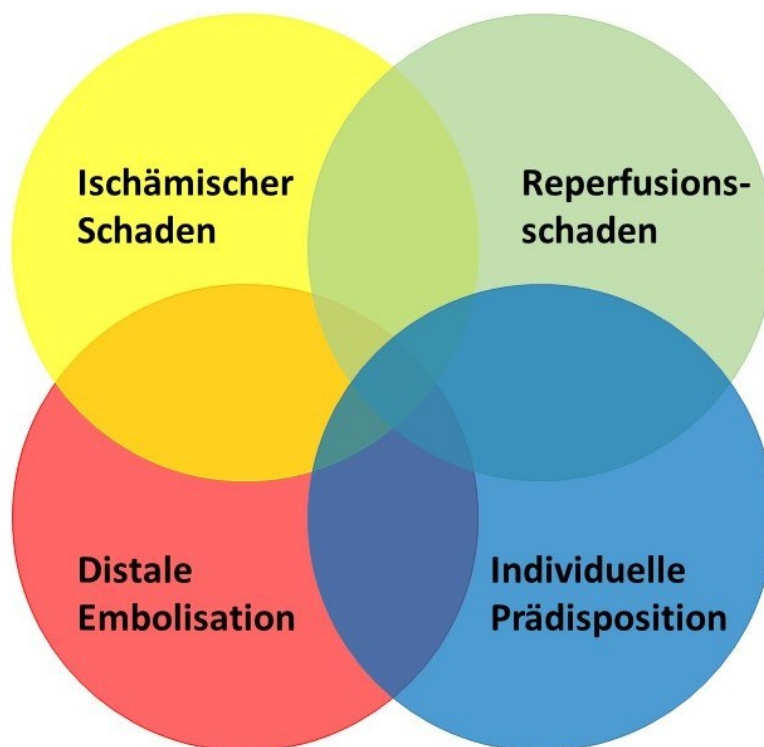


Abbildung 1: Mechanismen der MVO (adaptiert (Niccoli et al., 2015))

Die wichtigsten beitragenden Ursachen sind i) distale Embolisation mit Thrombus und/oder Plaques (Skyschally et al., 2006), ii) eine Reperfusion-assoziierte Verletzung durch massive Infiltration der koronaren Mikrovaskulatur mit neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten im zeitlichen Rahmen der Reperfusion (Yellon and Hausenloy, 2007), iii) eine Ischämie-bezogene Verletzung durch Veränderungen der Endothelfunktion und myokardiales Ödem (Reffemann

and Kloner, 2006), und iv) eine individuelle Prädisposition zu Verletzungen der koronaren Mikrovaskulatur.

Ischämie und Reperfusion

Die ischämische Verletzung ist ein wichtiger Mechanismus für den Tod von Kardiomyozyten. Wenn die Ischämie länger als 3 Stunden andauert, ist der ischämie-bezogene Schaden noch ausgeprägter. (Heusch and Gersh, 2016, Heusch, 2020) Der Mangel an aerobem Metabolismus führt durch Nekrose zum Untergang der Kardiomyozyten. Dies geschieht durch das Versagen der Ionenkanäle, Azidose, Kalziumüberladung und Sauerstoffradikale durch Dysfunktion der Mitochondrien, aber auch durch Einleitung des Zelltods, z. B. Apoptose. (Heusch, 2020) Die Akkumulation verschiedener Katabolite, wie Laktat oder Protonen, in den Zellen und im Interstitialraum führt zu einem direkten toxischen Effekt auf die Zellen und erhöht den osmotischen Gradienten im Interstitialraum, wodurch sich sowohl eine zelluläre Schwellung als auch ein interstitielles Ödem bilden. (Heusch, 2020) Wichtig ist hier zu bemerken, dass nach Reperfusion die Schwellung im Interstitium zu einer Kompression der Kapillaren und kleineren Arteriolen führt und somit der Fluss in den bereits eingeschränkt funktionierenden Gefäßen noch weiter beeinträchtigt wird. (Niccoli et al., 2019, Reffellmann and Kloner, 2006) Die Reperfusion führt also selbst zu einer metabolischen Verschlechterung des vorgeschädigten Kardiomyozyten, wodurch die Nekrose verstärkt wird. (Heusch, 2020, Insette et al., 2012) Diese Ischämie- und Reperfusionsverletzung ist mit einer starken inflammatorischen Antwort im Infarktareal verbunden. Es wandern neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten ein und tragen maßgeblich zur MVO, aber auch zum Abbau von nekrotischen Resten und damit zur Narbenbildung und dem Heilungsprozess bei. (Heusch, 2020) Diese negativen Effekte treffen nicht nur die Kardiomyozyten, sondern auch die Endothelzellen, deren Apoptose wahrscheinlich sogar vor dem Untergang der Kardiomyozyten eintritt. (Heusch, 2020, Scarabelli et al., 2001) Im Tiermodell konnte im Elektronenmikroskop gezeigt werden, dass nach 90 Minuten Koronararterienverschluss die Reperfusion zu einem schweren Kapillarschaden mit erhöhter endothelialer Permeabilität, extravaskulären Erythrozyten und folglich intramyokardialer Hämorrhagie geführt hat. (Reffellmann and Kloner, 2006) Weitere Obstruktionen in der Mikrozirkulation werden durch Aggregate aus Thrombozyten

und neutrophilen Granulozyten verursacht, die die inflammatorische Reaktion fördern und beträchtliche Mengen an vasokonstriktorisches und inflammatorischen Mediatoren vermitteln. (Heusch and Gersh, 2016)

Distale Embolisation

Als weiterer wichtiger Mechanismus, der zu Myokardinfarkt und MVO beiträgt, spielt die distale Embolisation eine wichtige Rolle. (Kleinbongard and Heusch, 2022) Dies geschieht durch Mikroemboli, die vorwiegend aus Thrombozytenaggregaten, Fibrin, Hyalin und atherosklerotischen Plaques bestehen und führen zu Mikroinfarkten in der Größe des betroffenen Gefäßverschlusses (Kleinbongard and Heusch, 2022) In experimentellen Modellen verringerte sich die basale Myokardperfusion, nachdem bereits mehr als 50% der koronaren Kapillaren durch Mikroemboli verschlossen waren. (Kleinbongard et al., 2011, Heusch et al., 2009, Bekkers et al., 2010) Auch hier führten die Mikroinfarkte zu einer inflammatorischen Reaktion, die die Kontraktilität zusätzlich einschränken. Diese Signale werden durch Stickstoffmonoxid, Tumornekrosefaktor, Sphingosine, reaktive Sauerstoffradikale und letztlich myofibrilläre Oxidation vermittelt. (Kleinbongard and Heusch, 2022) Diese Effekte sind insofern wichtig, da Mikroembolien immer bei der PCI im Setting des STEMI entstehen, aber nicht automatisch zur Beeinträchtigung der basalen myokardialen Perfusion führen. Jedoch können dadurch die Dysfunktionen wie Vasokonstriktion und endotheliale Dysfunktion im lokalen Milieu verstärkt werden und ebenso zur funktionellen Verschlechterung der koronaren Zirkulation führen. (Bekkers et al., 2010, Heusch et al., 2009, Kleinbongard and Heusch, 2022) Die Last an neutrophilen Aggregaten und damit Verschlüssen im extrazellulären Raum korreliert positiv mit der Infarktgröße und negativ mit der ST-Streckenresolution. (Stakos et al., 2015) Dies unterstützt die Vermutung, dass die distale Inflammation und Thrombose im Infarktgefäß zum Zelluntergang der Kardiomyozyten beiträgt. (Stakos et al., 2015) Neben der distalen Embolisation während der PCI entsteht auch immer im natürlichen Verlauf der akuten Plaqueruptur eine spontane distale Embolisation, weswegen der Einsatz von distalen Protektionsfilter während der PCI in den bisherigen Studien keinen klinischen Vorteil gebracht haben. (Gick et al., 2005)

Individuelle Prädisposition

Ein weiterer Baustein, der zu Entstehung von MVO beiträgt, ist die individuelle Suszeptibilität. Es werden genetische Faktoren diskutiert. Zum einen geschlechtsunabhängig wurden Polymorphismen in der Adenosin-induzierten Vasodilatation (ADORA2A) als auch Gen-Varianten in den Regionen VEGFA und CDKN2B-AS1 gefunden, die mit erhöhter Prävalenz an MVO assoziiert sind. (Niccoli et al., 2019, Heusch et al., 2023, Yoshino et al., 2014) Zum anderen scheinen geschlechtsspezifische Allel-Varianten des MYH15, NT5E und VEGFA eine erhöhte Rate an koronarer mikrovaskulärer Dysfunktion in Männern zu begünstigen. (Yoshino et al., 2014, Heusch et al., 2023)

Eine weitere individuelle Modulation ist das Auftreten von ischämischer Prækonditionierung. Dies wird durch Angina vor dem Infarkt induziert und könnte den Kardiomyozytentod und MVO reduzieren. (Niccoli et al., 2014a) Jedoch könnte der günstige Effekt der Prä-Infarkt Angina durch andere Risikofaktoren oder medikamentöser Therapie, die die ischämische Prækonditionierung ungünstig beeinflussen, abgedämpft werden. (Niccoli et al., 2014a, Niccoli et al., 2008, Ferdinandy et al., 2023)

Letztendlich kann eine vorbestehende mikrovaskuläre Dysfunktion, in besondere in Patienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, mit einer erhöhten Rate an MVO assoziiert sein. Sowohl vor als auch nach der PCI ist allein in den Nicht-Infarktgefäßen der Fluss um 50% reduziert, so dass a. e. von einer globalen und nicht regionalen Einschränkung der Mikrozirkulation auszugehen ist. (Gibson et al., 2001) Zudem haben klassische Risikofaktoren wie akute Hyperglykämie, unabhängig von der vorherigen Blutzucker- und HbA1c-Kontrolle gezeigt, dass eine erhöhte Rate von MVO auftritt und somit ein akut schädigender Effekt auf die Reperfusionverletzung vorliegt. (Iwakura et al., 2003) Bei bereits vorbestehendem Diabetes mellitus tragen die Hyperglykämie und die freien Fettsäuren zu einer zusätzlichen Vasokonstriktion und Embolisation der Mikrovaskulatur bei. (Lind et al., 2000, Gresele et al., 2003) Des Weiteren begünstigt eine Dyslipidämie die Entstehung von MVO. In der Tat wird die endotheliale Funktion durch Hypercholesterinämie gestört und die Heilung der Ischämie-Reperfusion-bezogenen Entzündung verzögert. (Hayakawa and Raj, 1999, STAPLETON et al., 2010) Ähnliche Effekte wurden bei Hypertension gefunden. (Hayakawa and Raj, 1999) Letztendlich ist auch das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für das Risiko

der MVO. (Kirma et al., 2008) Diese chronischen Veränderungen, die die individuelle Vulnerabilität beeinflussen, können in der Akutsituation eines Myokardinfarkts nicht verändert werden. Jedoch erscheinen sowohl distale Embolisationen als auch Reperfusion- und Ischämie-bezogene Schäden modifizierbar.

1.2.2. Inzidenz, Prädiktoren und Prognose

Das Auftreten von MVO variiert je nach Methoden zur Detektion, Studienpopulation und Zeitpunkt der Beurteilung. (Niccoli et al., 2015, Ito et al., 1996, Hof et al., 1998) Die traditionellen und damit älteren Methoden wie das angiographische No-Reflow bei Patienten mit STEMI und NSTEMI liegt in den bisherigen Studien um 10% (**Tabelle 1**). (Wang et al., 2009, McEntegart et al., 2012, Hong et al., 2009, Mehta et al., 2003, Hahn et al., 2013, Caixeta et al., 2013, Thiele et al., 2012a, Stone et al., 2012b, Brener et al., 2008, Mehilli et al., 2009, Kunadian et al., 2013, Zeymer et al., 2014)

Tabelle 1: Die Inzidenz von angiographischem No-Reflow in großen Studien

Studie	PAMI (Mehta et al., 2003)	POST (Hahn et al., 2013)	HORIZONS-AMI (Caixeta et al., 2013)	AIDA STEMI (Thiele et al., 2012a)	INFUSE-AMI (Stone et al., 2012b)	APEX-AMI (Brener et al., 2008)	BRAVE-3 (Mehilli et al., 2009)	PLATO (Kunadian et al., 2013)	EURO MAX (Zeymer et al., 2014)
Inzidenz %	7	10	13	11	8	15	8	13	4

Diese Beobachtungen stützen sich auf die kürzlich durchgeführten, großen Studien mit aktuellen Behandlungsstrategien des akuten Myokardinfarkts inklusive aggressiver Thrombozytenaggregationshemmung. Patienten mit STEMI, die in diese Studien eingeschlossen worden sind, haben innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn ihre PCI erhalten. In einer Studie mit konsekutiv 128 STEMI-Patienten wurde der Goldstandard zur Diagnostik die kardiale Magnetresonanztomographie (K-MRT) eingesetzt, wo nach einer medianen Zeit von 3 Tagen nach dem Infarkt in 57% der Patienten MVO nachweisbar war. (Eitel et al., 2010b) Eine nachfolgend ähnliche Studie berichtete sogar von 67%. (Durante et al., 2017)

Prädiktoren

Das Auftreten und das Ausmaß der MVO ist mit klinischen Charakteristika, prozeduralen Variablen, Dauer der Ischämie, Ort und Größe der Ischämie sowie Plaque-Morphologie assoziiert. (Vergallo R, 2023, Porto et al., 2006, Soeda et al., 2016, Satogami et al., 2017, Husser et al., 2013) Fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Diabetes, fehlende Präinfarkt-Angina und höhere Killip-Klasse waren mit einem höheren Risiko für MVO verbunden. (Husser et al., 2013) Ebenso waren der Vorderwandinfarkt, komplexe Koronarläsionen, initial reduzierter TIMI-Fluss und eine erhöhte Thrombuslast prädiktiv für die Entwicklung von MVO. (Vergallo R, 2023)

Prognose

Das Auftreten und das Ausmaß an MVO ist mit einem schlechten Outcome assoziiert, auch wenn eine zeitgleiche Reperfusionstherapie erfolgt. (Mehta et al., 2003, Hahn et al., 2013, Caixeta et al., 2013, de Waha et al., 2017, van Kranenburg et al., 2014, Regenfus et al., 2015) In der Tat haben Patienten mit MVO eine höhere Prävalenz an: 1. frühen infarktassoziierten Komplikationen (Arrhythmien, Perikarderguss, Perikardtamponade, akute Herzinsuffizienz); 2. linksventrikulärem Remodeling; 3. Re-Hospitalisationen durch die im Infarkt erworbene Herzinsuffizienz; und 4. Mortalität. (Niccoli et al., 2015)

In einer gepoolten Analyse von vier Studien mit primärer Angioplastie im Myokardinfarkt hatten Patienten mit angiographischem No-Reflow eine 4-fach höhere 6-Monats Mortalität. (Mehta et al., 2003) Gleichermaßen hatten Patienten mit suboptimalen Fluss nach Stentimplantation in der CADILLAC und APEX-AMI Studie eine 3-fach erhöhte Todesrate im 6-Monats-Follow-up. (Halkin et al., 2005, Brener et al., 2008) Die HORIZONS-AMI Studie verglich in Kombination mit primärer PCI die medikamentöse Therapie von Bivalirudin gegenüber Heparin und GP IIb/IIIa-Inhibitor. Hier zeigte sich neben der hohen Rate an No-Reflow (13%) wie auch in den vorherigen Studien eine höhere 1-Jahres Mortalität. (Caixeta et al., 2013) Auch bei Patienten im kardiogenen Schock war ein TIMI-Fluss von <3 nach PCI mit einer höheren 30-Tages Mortalität assoziiert und ging in den IABP-SHOCK-II Risikoscore ein. (Thiele et al., 2012b, Krychtiuk et al., 2022). Daher ist No-Reflow trotz moderner pharmakologischer und interventioneller Behandlungsstrategien von

großer Bedeutung. Konsequenterweise bedarf es einer wirksamen Methode, um den suboptimalen Koronarfluss nach PCI in Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu behandeln.

1.2.3. Diagnostik

Wie oben bereits erwähnt, gibt es mehrere invasive und non-invasive Verfahren, um MVO zu diagnostizieren. Traditionell und einfach in der Akutsituation ist der TIMI-Fluss in der Angiographie, welche bei akutem Myokardinfarkt standardmäßig zur Diagnostik und letztlich auch Behandlung von Koronarläsionen eingesetzt wird. Neben der einfachen Methode der ST-Streckenresolusion im EKG, der Rückbildung der Infarkt-bedingten Veränderungen, ist der Goldstandard die K-MRT, wo das Ausmaß der Infarktgröße und der MVO präzise bestimmt werden kann. Auch die üblichen funktionellen Parameter der kardialen Volumina und ventrikulären Funktion können nicht-invasiv erhoben werden. (Bulluck et al., 2017) Mit der Anwendung von Gadolinium als Kontrastmittel kann spezifisch ein stark hypointensiver (schwarzer) Kern in den hyperintensiven Arealen des Infarktareals identifiziert werden (**Abbildung 2**), das sog. late gadolinium enhancement tritt nach 15 min auf. Das late gadolinium enhancement reflektiert eine starke Beeinträchtigung der Mikrozirkulation und ist mit schlechtem klinischem Outcome assoziiert. (Bulluck et al., 2018)

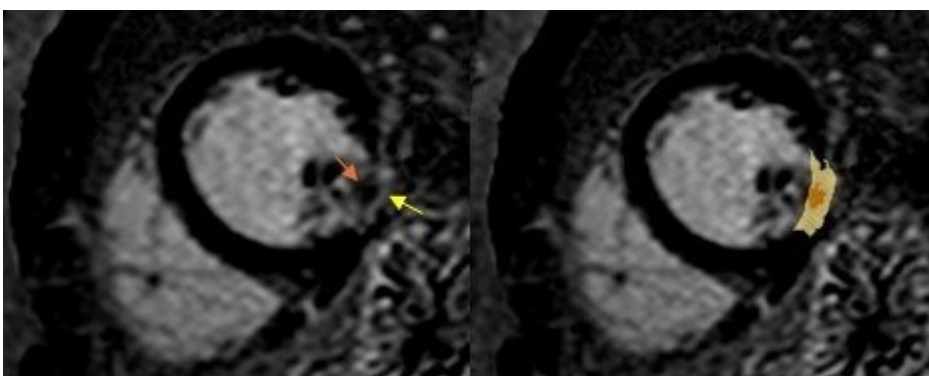


Abbildung 2: Late-gadolinium enhancement (Gelb=Infarktareal, Orange=MVO)

Es gibt auch das early gadolinium enhancement, direkt nach Gabe des Kontrastmittels. Dies ist sensitiver, jedoch prognostisch weniger relevant. (Bulluck et al., 2018) Die K-MRT ist dabei nur äußeren Limitationen unterworfen, z. B.

Klaustrophobie bei Patienten, höhere Kosten, Verfügbarkeit am Standort oder auch der Zeitpunkt sowie das Protokoll der Untersuchung. (Ibanez et al., 2019)

1.2.4. Behandlungsansätze

Es wurden vielfältige Therapien für MVO überwiegend in Tieren, aber auch in Menschen getestet. Interventionen zur Behandlung von No-Reflow waren in der vorklinischen Forschung häufig vielversprechend, sind dann aber an der Translation zu einer wirksamen Methode am Menschen gescheitert, unter anderem auch durch Limitationen der verfügbaren Tiermodelle. Die meiste Forschung und auch randomisierte Studien im Bereich des akuten Myokardinfarkts waren begrenzt auf die Frage, wie No-Reflow verhindert werden kann (zum Beispiel Thrombektomie, Kardioprotektion durch ischämische Vor- und Nachkonditionierung, verschiedene pharmakologische Substanzen [Adenosin, Nitroprussid und Nitroglyzerin, Nicorandil, Verapamil, Nicardipin, Papaverin, Epinephrin, Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitoren]). (Sardella et al., 2009, Hahn et al., 2013, Fröbert et al., 2013) Es kann nach pharmakologischen und mechanischen Strategien unterschieden werden.

Pharmakologische Strategien

Antithrombotische Substanzen folgen der Rationale, die Thrombuslast zu reduzieren und dessen Auflösung zu fördern, um MVO zu verringern. (Angiolillo et al., 2022) Darüber hinaus kann die distale Embolisation von thrombotischem Material verhindert werden. (Angiolillo et al., 2022) Je früher die Gabe erfolgt, desto schneller setzt der Effekt ein. Parenterale antithrombotische Substanzen wie GP IIb/IIIa-Inhibitoren werden in 1.3. näher beleuchtet. Parenterale Antikoagulation wie Heparin und orale antithrombotische Substanzen wie ASS, die routinemäßig vor PCI appliziert werden, können die Auflösung des Thrombus beschleunigen und den TIMI-Fluss im Infarktgefäß verbessern. (Zijlstra et al., 2002, Verheugt et al., 1998) Die duale antithrombozytäre Therapie, die bei der mechanischen Therapie des Infarktgefäßes (dem Stenting) beginnt, wird mit P2Y₁₂-Inhibitoren zum ASS durchgeführt. Die oral verfügbaren Substanzen Ticagrelor und Prasugrel haben eine starke Potenz der antithrombotischen Wirkung und haben im Tiermodell einen direkten kardioprotektiven Effekt gezeigt, wenn sie vor der Reperfusion verabreicht worden sind. (Yang et al., 2013) Post hoc Analysen von randomisiert-kontrollierten

Studien zeigen eine Assoziation zu reduzierter Infarktgröße und MVO im Vergleich zu Clopidogrel. (Khan et al., 2016, Brener et al., 2014) Die intrakoronare Thrombolyse, z. B. low-Dose Alteplase, während der PCI konnte noch keinen eindeutigen Effekt zur Reduktion von MVO nachweisen. (Alyamani et al., 2021, McCartney et al., 2019)

Neben den antithrombotischen und antikoagulatorischen Substanzen stellen Vasodilatoren eine wichtige Wirkstoffgruppe dar, da Vasokonstriktion ein Schlüsselfaktor in den verschiedenen Mechanismen der MVO-Entstehung darstellt, zum einen durch die Regulation der Gefäße (Adrenerge Rezeptoren), zum anderen durch Signalmoleküle wie Endothelin, Serotonin oder Thromboxan. (Gregorini et al., 1999, Heusch et al., 2000, Leineweber et al., 2006, Kleinbongard et al., 2013)

1. Folgende wichtige Vasodilatoren haben bereits klinische Studien mit möglichen positiven Effekten durchlaufen: Adenosin ist ein endogenes Purinnukleosid, welches als Mediator durch einen direkten vasodilatatorischen Effekt, die koronare Mikrozirkulation während der Ischämie offenhalten kann. (Zhao et al., 1996) Dieser Effekt wird über die Aktivierung des Adenosin A_{2A}-Rezeptor an den Endothelzellen als auch pleiotrope Effekte mit antiinflammatorischen und antiantithrombotischen Eigenschaften vermittelt. (Heusch, 2010) Darüber hinaus fördert Adenosin die ischämische Präkonditionierung und verhindert die Apoptose der Kardiomyozyten. (Cohen and Downey, 2008, Haskó et al., 2008) Die Gabe von Adenosin während der PCI hat verschiedene Resultate hervorgebracht. Unterschiedliche Dosierungen (von 240 µg bis 4 mg), Verabreichungsarten (intravenös und intrakoronar) als auch vor und während der PCI wurden untersucht. (Marzilli et al., 2000, Fokkema et al., 2009, Mahaffey et al., 1999, Kloner et al., 2006, Niccoli et al., 2013, Niccoli et al., 2014b) Eine Meta-Analyse der klinischen Studien ergab für die intrakoronare Gabe während der PCI einen klinischen Vorteil in der Reduktion von MVO und neuer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt. (Bulluck et al., 2016b) Demgegenüber stand jedoch auch die erhöhte Rate an atrioventrikulären Blockbildern und Adenosin-induzierten ventrikulären Arrhythmien bei langer Ischämiezeit. (Laborante et al., 2022) Zur standardisierten Dosis und Zeitpunkt der Gabe

- sind weitere Studien notwendig, um harte klinische Endpunkte zu verbessern.
2. Nitroprussid ist ein Donator von Stickstoffmonoxid, unabhängig vom intrazellulären Metabolismus. Die schnelle intravenöse Gabe vor PCI hat in der REOPEN-AMI und RELO-STEMI Studie keinen Vorteil in der Reduktion von MVO zeigen können und sollte daher nicht routinemäßig verwendet werden. (Niccoli et al., 2013, Nazir et al., 2016, Amit et al., 2006)
 3. Nicorandil ist sowohl ein Donator von Stickstoffmonoxid als auch Öffner von ATP-sensitiven Kaliumionenkanälen, was den Kardiomyozytentod reduziert und eine ischämische Präkonditionierung imitiert. (Niccoli et al., 2009) Die CHANGE Studie, mit 238 STEMI-Patienten, konnte in der Gabe von Nicorandil vor PCI eine Reduktion von Infarktgröße und MVO nachweisen, sowohl kurzfristig nach wenigen Tagen als auch nach 6 Monaten. (Qian et al., 2022) Die Studienpopulation war im Vergleich zu vorherigen Studien mit Nicorandil mit einem höheren Risiko für MVO, größere Infarkte und längere Ischämiezeiten behaftet. (Kitakaze et al., 2007) Daher konnte in einer Meta-Analyse von bisher 2055 Patienten eine verbesserter Koronarfluss, eine erhaltene linksventrikuläre (LV) Funktion und weniger major adverse cardiac events festgestellt werden. Diese positiven Signale müssten in größeren Studienkollektiven weiterverfolgt werden.
 4. Kalziumkanalblocker wirken auf die glatte Gefäßmuskulatur und Kardiomyozyten, indem sie den Kalziumeinstrom in die Zelle inhibieren und damit zur koronaren Vasodilatation und Reduktion des Sauerstoffverbrauchs führen. (Antman, 1980) Verapamil zeigte einen positiven Effekt auf die Reduktion von MVO. (Taniyama et al., 1997, Vijayalakshmi et al., 2006) Jedoch geschah dies zu Lasten einer hohen Rate an transienten atrioventrikulären Blockbildern. (Vijayalakshmi et al., 2006) Da die Studienpopulation bisher nur kleine randomisiert-kontrollierte Studien mit 40 bis 150 Patienten umfasste, lassen sich aktuell noch keine Schlussfolgerungen zum Gebrauch ableiten.
 5. Adrenalin vermittelt eine Vasodilatation durch die agonistische Wirkung auf β_2 -adrenerge Rezeptoren. Dieser Wirkmechanismus zur Behandlung von MVO wurde erst in naher Vergangenheit untersucht. In der COAR-Studie (Khan et al., 2022) wurden 201 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, No-

Reflow und Normotension randomisiert und intrakoronar Adrenalin oder Adenosin gegeben. Die Gabe von Adrenalin führte zu einer signifikanten Besserung des TIMI-Flussgrads, weitere Endpunkte konnten jedoch nicht reduziert werden. Die Sicherheit konnte demonstriert werden, weitere Studien sind jedoch notwendig, um den vorteilhaften Effekt weiter zu untersuchen. (Khan et al., 2022)

Mechanische Strategien

Mehrere mechanische Strategien wurden bisher untersucht, um MVO in STEMI-Patienten zu reduzieren. Sowohl der Zeitpunkt als auch die Modalität der Stentimplantation sowie spezifische Devices waren Gegenstand der bisherigen Studien.

1. Die durch die PCI entstandene distale Embolisation ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der MVO. Ein Ansatz war die Entwicklung eines Ballon-expandierenden Stents mit einem Polyethylen-Terephthalat Netz, der thrombembolische Fragmente fängt und somit die distale Embolisation verhindert. (Kaluski et al., 2008) Die aktuelle zweite Generation des Stents namens MGuard (Stentstreben 80 µg, Cobalt-Chromium) wurde in einer randomisierten Studie in 1:1:1 Ratio gegen bare-metal Stents und drug-eluting Stent untersucht. Der primäre Endpunkt war die ST-Streckenresolution in 60 und 90 min, wo der MGuard Stent den anderen beiden Metallstents signifikant überlegen war. (Stone et al., 2012a) Jedoch war dies zum Preis erhöhter In-stent-Restenosen und kleinerem Stentlumendiameter zum späteren 1 Jahres Follow-up. (Dudek et al., 2015)
2. Ebenso wurden selbst-expandierende Stents getestet, die sich innerhalb der ersten Stunden noch weiter ausdehnen, und somit die traumatische Gefäßwandverletzung, Plaqueruptur und Thrombusmobilisation reduzieren sollen. Als ein Beispiel gilt der STENTYS, ein selbst-expandierender Nitinolstent im Z-Design, der durch kleine Querbrücken verbunden ist, um den Fluss auf kleinere Seitäste zu gewährleisten. 3 Tage nach Implantation war der Stent voll entfaltet und nach 6 Monaten keine Malapposition feststellbar, so dass durch die wachsende Stentgröße eine Vasokonstriktion und Thrombusauflösung, und dadurch eine Reduktion an MVO

- angenommen wurde. (Amoroso et al., 2011, van Geuns et al., 2012) Neben erhöhten Raten an Stentthrombosen führten Fälle von Dislokationen und die Weiterentwicklung der drug-eluting Stents zum Ende des Studienprogramms. (Koch, 2015, Ismail et al., 2016, Brugaletta et al., 2021)
3. Bezüglich des Zeitpunkts des Stentings gibt es positive Signale zum Erhalt und Wiederherstellung der Mikrozirkulation. In DEFER-STEMI (Carrick et al., 2014) und DANAMI-3-DEFER (Madsen et al., 2022) wurde randomisiert untersucht, ob ein direktes Stenting oder allein eine Flusswiederherstellung mit späterem Stenting von Vorteil ist. In der verzögerten Gruppe wurden medikamentöse Therapien wie Bivalirudin oder GP IIb/IIIa-Inhibitoren zur Wiederherstellung des Koronarflusses, oder mechanische Verfahren mit Thrombusaspiration und kleinen Ballondilatationen eingesetzt. Nach 24 Stunden des Indexereignisses wurde dann der Stent implantiert. Diese verzögerte Strategie führte in beiden Studien zu einer niedrigeren Rate an No-Reflow und Slow-Flow. Dieser Ansatz kann in einer spezifisch selektierten Patientengruppe von Vorteil sein. Auch das Vermeiden einer Prädilatation und damit direktes Stenting hat in STEMI Patienten eine Verbesserung des TIMI-Flussgrads und Reduktion der MVO und Infarktgröße in der K-MRT gezeigt. (Loubeyre et al., 2002, Saad et al., 2019)
 4. Aktuell gibt es noch weitere mechanische Devices, die noch in laufenden Studien untersucht werden und das Ziel verfolgen, distale Embolisationen durch die Reduktion oder Entfernung des thrombotischen Materials während der PCI zu verhindern. (Kleinbongard and Heusch, 2022) Dazu zählen distale Protektionsfilter, mechanische und manuelle Thrombektomie, Stentretreiver (bekannt aus der Schlaganfalltherapie), intermittierende druck-kontrollierte Koronarsinus-okklusionen, Excimer Laser-Koronaratherektomie und mechanische Unterstützungssysteme wie die intra-aortale Ballonpumpe oder die mikroaxiale Flusspumpe. (Galli et al., 2024)

Da die Effektivität von Interventionen zur Prävention, Behandlung und Reduktion der MVO mit den verbundenen harten klinischen Endpunkten unklar ist, konnten keine definitiven Empfehlungen abgeleitet werden und für interventionelle

Kardiologen bleibt es herausfordernd, eine optimale Strategie zur Behandlung von No-Reflow zu finden.

1.3. Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren zur Behandlung von No-Reflow

Die Thrombozyten wurden konsistent als beitragende Ursache zu No-Reflow identifiziert. Obstruktive Thrombozytenaggregate innerhalb der myokardialen Kapillaren und Thrombozytendegranulation wurden experimentell und klinisch in reperfundiertem, ischämischen Gewebe beobachtet. Die frei gelassenen Thrombozytengranulae enthalten multiple vasoaktive und chemotaktische Mediatoren, die der Gewebeischämie und neutrophilen Infiltration dienen. (Niccoli et al., 2009, Niccoli et al., 2019, Jaffe et al., 2008, Jaffe et al., 2010) Wegen der potenziellen Rolle der Thrombozyten in der Induktion und Aufrechterhaltung des No-Reflow-Status könnten Substanzen, die die Thrombozyten-Aktivierung modifizieren, von Nutzen in der Prävention und Therapie dieses Phänomens sein. Einzelne Fallberichte haben die Umkehr der Flussbehinderungen kurz nach intravenöser und intrakoronarer Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren beschrieben. (Rawitscher et al., 1997, Kaul et al., 2000) Diese Daten stammen aus der Zeit, wo Patienten mit akutem Myokardinfarkt und PCI noch nicht routinemäßig und mit frühzeitiger dualer antithrombozytärer Therapie mit P2Y₁₂-Inhibitoren behandelt worden sind. Eine routinemäßige intravenöse oder intrakoronare Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren in protektiver Intention konnte keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber der primären PCI und dualer Thrombozytenaggregationshemmung zeigen. (van't Hof et al., 2008, Ellis et al., 2008, De Luca et al., 2009, Stone et al., 2012b, Thiele et al., 2012a, Kastrati et al., 2004) In diesen Studien wurden Tirofiban (van't Hof et al., 2008) und Abciximab (Ellis et al., 2008, Stone et al., 2012b, Thiele et al., 2012a, De Luca et al., 2009) untersucht, als weitere Substanz steht Eptifibatide zur Verfügung.

Jedoch besteht in PCI-Patienten mit hohem Risiko und ohne Vorbehandlung mit P2Y₁₂-Inhibitoren weiteres Potenzial. (Byrne et al., 2023) Eine große Meta-Analyse von 6 Studien und 31402 Patienten zeigte insbesondere bei Patienten mit hoher thrombotischer Last, die nicht elektiv zur frühen Revaskularisation im akuten Myokardinfarkt mit PCI behandelt wurden, eine Reduktion in Mortalität und Myokardinfarkt. (Boersma et al., 2002b)

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfehlen deshalb den vernünftigen Gebrauch von GP IIb/IIIa-Inhibitoren nur als Notlösung (Bailout-Therapie) im Fall von angiographischem Nachweis von hoher Thrombuslast oder No-Reflow. Diese Klasse IIa/Level C Empfehlung ist eine Sollte-Empfehlung auf reinem Expertenkonsens. (Ibanez et al., 2017, Collet et al., 2020, Byrne et al., 2023)

Die Fragestellung der vorliegenden Studie war daher: Kann die zusätzliche Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren einen positiven Effekt auf den Myokardschaden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und angiographischen No-Reflow haben?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

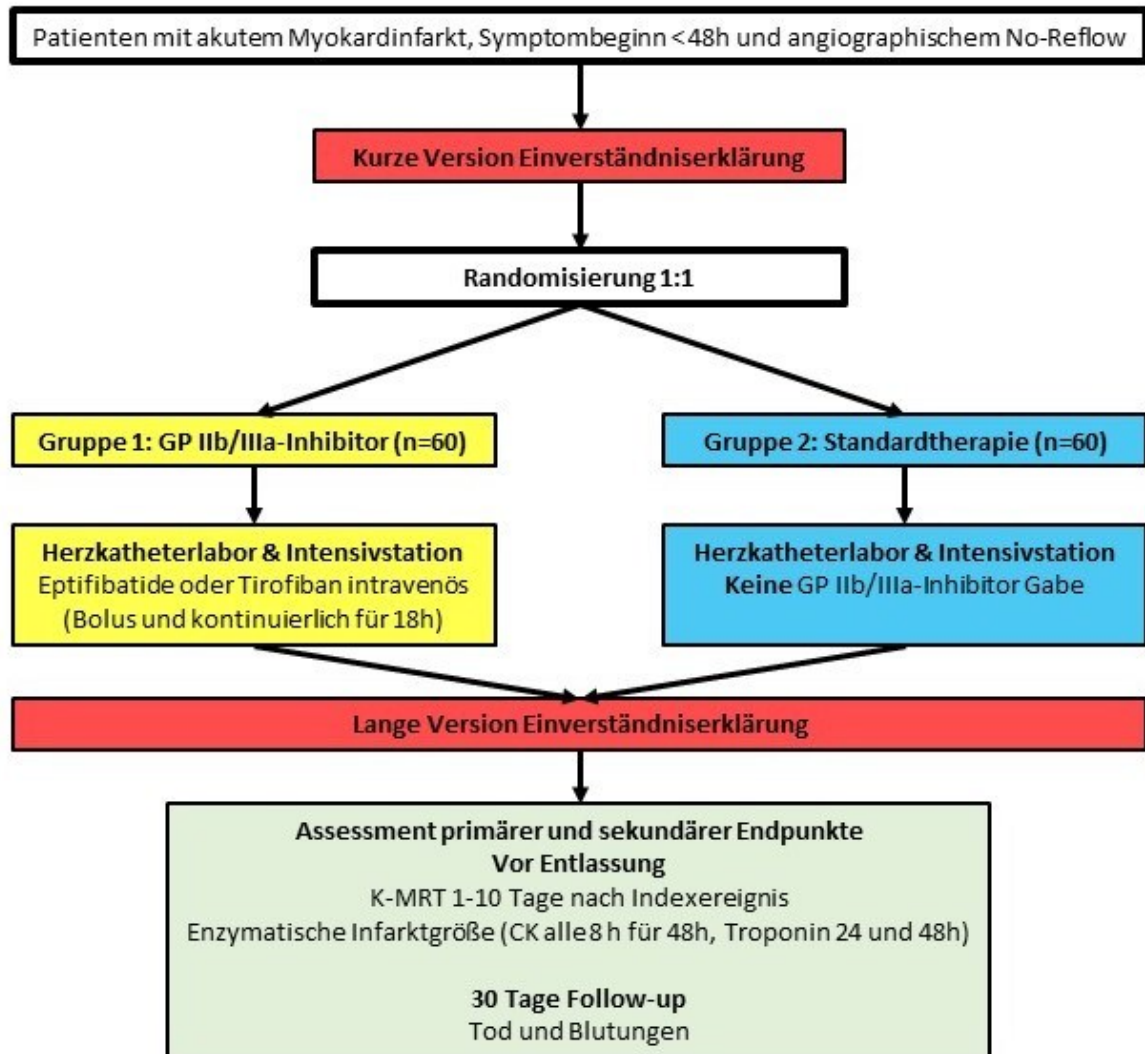


Abbildung 3: Studien-Flowchart

Um diese Frage zu beantworten, wurde eine randomisiert kontrollierte Studie entworfen, die prospektiv und multizentrisch durchgeführt wurde. Ziel war es, eine Reduktion der Infarktgröße durch die medikamentöse Intervention mittels GP IIb/IIIa-Inhibitoren zu demonstrieren. Das Studiendesign ist schematisch in **Abbildung 3** dargestellt. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde der Fluss nach der Stentimplantation im Infarktgefäß nach den TIMI-Kriterien analysiert und eingeordnet. Unfraktioniertes Heparin wurde peri-interventionell als Antikoagulation in den zwei Therapiegruppen und angepasst an die in zeitlichen Abständen

regelmäßig gemessene aktivierte Gerinnungszeit gegeben. Die Entscheidung, ob eine Thrombektomie sinnvoll ist, wurde dem jeweiligen Interventionalisten überlassen. Die zusätzliche medikamentöse Therapie für die Behandlung eines akuten Myokardinfarktes wurden gemäß den europäischen Leitlinien durchgeführt. (Ibanez et al., 2017, Collet et al., 2020, Byrne et al., 2023)

Nach dem Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten nach einer verkürzten Einverständniserklärung eingeschlossen und 1:1 randomisiert:

- Gruppe 1 (Intervention): 60 Patienten mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor Bolus und nachfolgend intravenöser Dauerinfusion für 18 Stunden plus medikamentöse Standardtherapie
- Gruppe 2 (Kontrolle): 60 Patienten ohne Gabe eines GP IIb/IIIa-Inhibitors, nur medikamentöse Standardtherapie

Die Randomisierung erfolgte durch nummerierte, verschlossene und Blick- undurchlässige Umschläge, die im Herzkatheterlabor griffbereit vorgehalten worden sind. Die Sequenz der Randomisierung wurde durch das Institut der medizinischen Biometrie und Statistik durch eine validierte Software bereitgestellt, welche randomisierte Blöcke variierender Länge dem Untersucher unbekannt generiert. (Pahlke et al., 2004)

Als GP IIb/IIIa-Inhibitoren standen Eptifibatide und Tirofiban (**Tabelle 2**) basierend auf den aktuellen Leitlinien-Empfehlung der ESC zur Verfügung. (Ibanez et al., 2017, Collet et al., 2020, Byrne et al., 2023)

Tabelle 2: GP IIb/IIIa-Inhibitoren

Intravenöse Gabe der GP IIb/IIIa Inhibitoren
<u>Eptifibatide:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 180 µg/kgKG (Doppelbolus) und kontinuierlich 2.0 µg/kg/min für 18h • Moderate Niereninsuffizienz (30 < GFR < 50 ml/min): Bolus und 1.0 µg/kg/min • Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min): kontraindiziert
<u>Tirofiban:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 25 µg/kg für 3 min und kontinuierlich 0.15 µg/kg/min für 18h • Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min): Kontinuierliche Dosis nur 50%

Nach der Revaskularisation wurden Patienten für 48 Stunden auf der Intensivstation überwacht und zur Beurteilung des enzymatischen Infarktgeschehens Blutentnahmen durchgeführt. Alle Patienten unterzogen sich der K-MRT am Tag 1-10 nach dem Index-Event. Eine Verblindung war bei notfallmäßiger Herzkatheteruntersuchung nicht möglich. Die Datenerhebung und Analyse der K-MRT wurden jedoch von einem unabhängigem Core-Team durchgeführt.

Ausfall

Es wurde erwartet, dass 10% der Patienten sich entweder nicht dem MRT unterziehen oder die Bilder nicht adäquat auswertbar sind. (de Waha et al., 2010, Eitel et al., 2009, Eitel et al., 2010a, Thiele et al., 2005, Thiele et al., 2010b, Thiele et al., 2010a, Thiele et al., 2008, Eitel et al., 2013, Thiele et al., 2014) Diese 10% der Patienten, welche für die Analyse des primären Endpunkts nicht verfügbar waren, wurden in die Berechnung der Studienpopulation mit einbezogen. Basierend auf unserer Erfahrung mit früheren randomisiert-kontrollierten klinischen Studien mit Patienten im STEMI und NSTEMI lag die Verlustrate im Follow-Up bei circa 3%.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Einschluss eines Studienpatienten mussten folgende Kriterien erfüllt werden (**Abbildung 4**). Die Patienten mussten einen akuten Myokardinfarkt als STEMI oder NSTEMI mit einem Symptombeginn von unter 48 Stunden haben. Nach PCI mit Stentimplantation musste angiographisch ein No-Reflow Phänomen, gemessen am TIMI-Fluss ≤ 2 , vorliegen. Zudem musste als grundsätzliche Voraussetzung ein Alter von ≥ 18 Jahren und eine Einverständniserklärung vorliegen. Als Ausschlusskriterien wurden u.a. akute Myokardinfarkte mit TIMI-Fluss 3 nach primärer PCI, Kontraindikationen oder Allergien gegen antithrombozytäre Therapien, die Durchführung der K-MRT und akute Blutungsereignisse sowie Schlaganfälle definiert (**Abbildung 4**).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • STEMI oder NSTEMI • unter 48 Stunden nach Symptombeginn • Angiographischer Nachweis eines No-Reflow (TIMI-Fluss ≤ 2) nach primärer PCI • Alter ≥ 18 Jahre • Einverständniserklärung 	<ul style="list-style-type: none"> • STEMI oder NSTEMI mit TIMI-Fluss 3 nach primärer PCI • Alter < 18 Jahre • Bekannte Schwangerschaft, Stillzeit oder Kinderwunsch innerhalb der Studienzeit • Kontraindikation für die Therapie mit antithrombozytärer Therapie • Bekannte Allergien gegen GP IIb/IIIa-Inhibitoren, Acetylsalicylsäure oder Heparin • Aktives Magen- oder Duodenalulkus • Kürzlich große Operation • Aktive Blutung oder Blutungsneigung • Schlaganfall < 2 Jahre • Bekannte Blutgerinnungsstörung • Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz • Unkontrollierte arterielle Hypertonie • Fibrinolyse < 12 Stunden • Kontraindikation für eine K-MRT • Fehlende Einverständniserklärung

Abbildung 4: Ein- und Ausschlusskriterien

2.3. Primäre und sekundäre Endpunkte sowie Sicherheitsendpunkte

Primäre und sekundäre Endpunkte in der kardialen MRT

Der primäre Endpunkt der Studie war die Infarktgröße, welche mittels K-MRT 1 bis 10 Tage nach dem Myokardinfarkt gemessen wurde. Zur Durchführung und Auswertung wurde ein standardisiertes Protokoll angewandt (**Abbildung 5**). Weitere sekundäre Endpunkte wurden definiert. In der K-MRT waren es die MVO, die linksventrikulären (LV) Volumina und die Ejektionsfraktion (EF). Sowohl die Infarktgröße als auch das Vorhandensein und das Ausmaß der MVO sind mit LV-Remodeling (Hamirani et al., 2014) und einer erhöhten Rate an klinischen Ereignissen verbunden. (Stiermaier et al., 2017, Stone et al., 2016, de Waha et al., 2017) Daher waren diese in Studien mit akutem Myokardinfarkt empfohlene Endpunkte (Ibanez et al., 2019) und erlaubten die mechanistische Hypothese, dass die durch GP IIb/IIIa-Inhibitoren reduzierte Thrombuslast und -embolisation sowie kleinere Infarktgröße und geringere MVO vorteilhafte Effekte für die Perfusion hat und sich in ein besseres klinisches Outcome übertragen lassen.

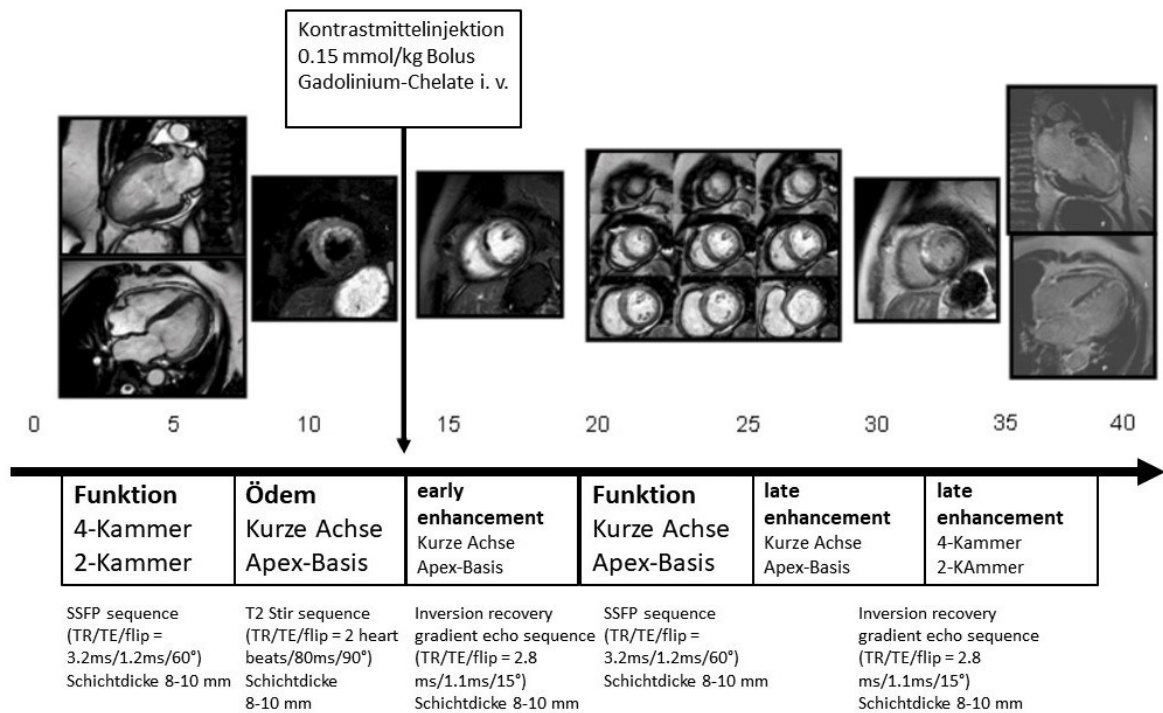


Abbildung 5: K-MRT Protokoll

Die K-MRT Bilder wurden vom Core Labor am Universitären Herzzentrum Lübeck, Medizinische Klinik II (Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin) ausgewertet. Die Bildanalyse erfolgte verblindet durch erfahrene K-MRT Ärzte. Das K-MRT Core Labor war hoch erfahren in der MRT-Bildakquisition und Nachbearbeitung. (Stiermaier et al., 2017)

Die Infarktgröße wurde semiquantitativ mit einer spezifischen und zugelassenen K-MRT Software gemessen (CVI 42, Circle CVI, Calgary, Kanada). Sie wurde als Prozentsatz aus der LV-Masse bestimmt (Prozent Infarktgröße = Infarktvolumen/LV Masse Volumen*100). Die weiteren K-MRT Parameter wurden wie folgt berechnet:

- Prozentsatz MVO = Volumen MVO/Volumen LV-Masse*100
- LV-EF = Schlagvolumen/Enddiastolisches Volumen*100

Enzymatische Infarktgröße

Die enzymatische Infarktgröße wurde indirekt durch Messung der Herzenzyme ermittelt. Die Messungen beinhalteten die Bestimmung von Kreatinkinase (CK) alle

8 Stunden bis 48 Stunden nach dem Indexereignis sowie Troponin 24 und 48 Stunden nach PCI.

Klinische Endpunkte

Die Mortalität wurde als klinischer Endpunkt nach 30 Tagen erhoben, als Sicherheitsendpunkt Blutungen gemäß der Definition des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (**Tabelle 3**).

Definitionen

Blutungen: Blutungskomplikationen werden gemäß des BARC klassifiziert.

(Mehran et al., 2011)

Tabelle 3: Blutungsschweregrade nach BARC

Typ	Blutungsdefinition
0	Keine Blutung
1	Minimale Blutung ohne Hospitalisation oder unvorhergesehener medizinischer Kontakt, selbstständige Medikationsanpassung durch den Patienten
2	Ungewöhnlich starke Hämorrhagie mit mind. einem der folgenden Kriterien (Arztkontakt, sofortige Konsultation, Hospitalisation)
3	Schwere Blutung
3a	Hämoglobin Abfall von 3 bis 5 g/dl (jegliche Transfusion)
3b	Hämoglobin Abfall > 5 g/dl, chirurgische OP, vasoaktive Medikation
4	<ul style="list-style-type: none"> - Coronary Artery Bypass Graft (Bypass-Operation) – Blutung - Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden - Re-Thorakotomie - Transfusion von >5 Erythrozytenkonzentraten
5	Fatale Blutungen mit letalem Ausgang

Tod: Tod jeglicher Ursache.

Myokardinfarkt: Die Diagnose des Myokardinfarkts basiert auf der vierten Universellen Definition. (Thygesen et al., 2018)

Killip-Klasse: Die Killip Klassifikation dient zur Risiko-Abschätzung von Patienten im akuten Myokardinfarkt. Personen mit einer niedrigen Killip-Klasse haben ein geringeres Risiko in den nächsten 30 Tagen zu versterben. (Killip and Kimball, 1967)

Killip-Klasse I: Keine Zeichen der Herzinsuffizienz

Killip-Klasse II: Feinblasige Rasselgeräusch der Lunge. 3. Herzton oder Jugularvenenstauung

Killip-Klasse III: Lungenödem

Killip-Klasse IV: Kardiogener Schock oder ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck unter 90 mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose)

2.4. Statistische Planung

Die primäre Hypothese war, dass GP IIb/IIIa-Inhibitoren gegen die Standardtherapie ohne GP IIb/IIIa-Inhibitoren bezüglich des primären Endpunkts der Infarktgröße, gemessen in der K-MRT, im oben genannten Patientenkollektiv überlegen sind. Die Zielgröße wurde mit einem zweiseitigen statistischen Test untersucht.

Primäre Hypothese – Annahmen:

- Allokation Ratio 1:1
 - Vorgesehene Differenz der mittleren Infarktgröße: 6% LV
 - Minimal wichtige Differenz der mittleren Infarktgröße: 3% LV
 - Standardabweichung der Infarktgröße: 10% LV
 - Signifikanzniveau: 0.05, zweiseitig
 - Power der minimalen Differenz bei Studienabschluss: 0.8
 - benötigte Fälle: 108
 - Kein MRT oder Loss to follow-up: 10%
- Stichprobenzahl: 120

Die Berechnung der Stichproben erfolgte unter Verwendung von nQuery Advisor 6.1 (Statistical Solutions, Cork, Irland) und Annahme einer Normalverteilung.

Da sich sowohl in der Interims- als auch abschließenden Analyse der Endpunkte sowie zum Vergleich der Patientencharakteristika nicht wie angenommen

Normalverteilungen zeigten, wurden letztlich in einem zweiten Schritt nicht parametrische Tests, wie der Mann-Whitney U-Test zur Analyse durchgeführt.

Statistische Analyse

Die Primäranalyse wurde gemäß des intention-to-treat-Prinzips durchgeführt.

Adjustments, Stratifikationen und Subgruppen

Die Primäranalyse wurde nicht für prädiktive Variablen adjustiert, da die Einschlusskriterien eng gehalten wurden und keine Interaktion zwischen Behandlung und Baseline vorhanden sein sollten. Diese Annahme wurde explorativ durch angepasste Regressionsmodelle und Schätzung der Interaktionseffekt verifiziert, für die ein Konfidenzintervall von 95% berechnet wurde. Keine der Subgruppenanalysen hatte die statistische Power, signifikante Effekte innerhalb der Subgruppen zu demonstrieren. Die Effektgrößen in den relevanten Subgruppen werden dennoch in Forest Plots beschrieben. Folgende Analysen wurden präspezifiziert:

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Diabetes mellitus
- STEMI vs. NSTEMI
- TIMI-Flussgrad vor PCI
- TIMI-Flussgrad nach PCI

2.5. Ethische und regulatorische Anforderungen

Diese Studie basierte auf folgenden Prinzipien:

- Die Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)
- Die Prinzipien der Deklaration von Helsinki

Alle Patienten, die an dieser Studie teilnehmen, wurden im Einklang mit den ESC-Leitlinien behandelt. Für mehr als eine Dekade wurden GP IIb/IIIa-Inhibitoren bereits in der Akutsituation eines Myokardinfarkts verabreicht, insbesondere in Patienten mit No-Reflow. (Ibanez et al., 2017, Collet et al., 2020, Byrne et al., 2023) Jedoch existierten keine randomisierten Daten, die diese allgemein akzeptierte Praxis unterstützen. Die Entscheidung zum Gebrauch von GP IIb/IIIa-Inhibitoren traf der interventionell tätige Kardiologe oft allein nach persönlicher Präferenz. Da die

aktuellen Leitlinien keine uneingeschränkte Anwendung der GP IIb/IIIa-Inhibitoren empfehlen, wurden nur Patienten mit angiographischem Nachweis von No-Reflow in die Studie eingeschlossen. Darüber hinaus bestand das Risiko für Patienten hauptsächlich in Blutungsereignissen, welche mit einem schlechteren Outcome assoziiert waren. Folglich wurden Hochrisiko-Patienten für Blutungsereignisse aus dieser Studie ausgeschlossen. Weitere Kontraindikationen wurden als Ausschlusskriterien aufgeführt. Die Durchführung einer kardialen Magnetresonanztomographie (K-MRT) birgt kein zusätzliches Risiko. Die Ergebnisse dieser Studie können die aktuelle Empfehlung der ESC-Leitlinien beeinflussen und zu einer Veränderung der täglichen Praxis führen, insbesondere vor dem Hintergrund des relevanten klinischen Problems mit hoher Inzidenz und schlechter Prognose.

Die klinische Studie wurde auf Basis der Good Clinical Practice (GCP) Vorgaben sowie den ICH-GCP E6 und den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (1964 und Revisionen 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 und 2013) durchgeführt und die lokale Ethikkommission gab ein positives Votum.

2.6. Die Datenerhebung der Studienvariablen

Die Sammlung der Studiendaten und Endpunkte erfolgte in Case Report Files. Alle klinischen und epidemiologischen Daten wurden im Case Report Form dokumentiert. Die Patienten wurden im Krankenhaus kontinuierlich direkt am Monitor oder telemetrisch überwacht. Endpunktereignisse wie erneute PCI, Tod oder Blutungen wurden täglich kontrolliert und dokumentiert. Alle Patienten unterzogen sich einer K-MRT am Tag 1 bis 10 nach dem Indexereignis zur Beurteilung der Infarktgröße, MVO sowie Erfassung der LV-Volumina und Funktion. Es wurde ein standardisiertes Protokoll zur Auswertung angewandt. (Eitel et al., 2013) Die Follow-up Visite wurde telefonisch nach einem standardisierten Fragebogen am Tag 30 durchgeführt und im Case Report Form dokumentiert. Telefonisch wurden die Medikation, Endpunkte wie Tod, erneute Intervention am Zielgefäß bzw. -läsion, neue Herzinsuffizienz sowie Blutungen und das Auftreten von Schlaganfällen anhand der 4 Seiten des CRFs erfragt. Sowohl der Patient als auch der Hausarzt sollten befragt und im Fall von fehlender Erreichbarkeit auch das Einwohnermeldeamt kontaktiert werden, um eine Auskunft zum Todeszeitpunkt zu erfahren.

3. Ergebnisse

In der Rekrutierungsphase wurden 120 Patienten randomisiert, davon 62 in die Gruppe mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren plus optimale medikamentöse Therapie und 58 in die Gruppe mit optimaler medikamentöser Therapie allein (**Abbildung 6**).

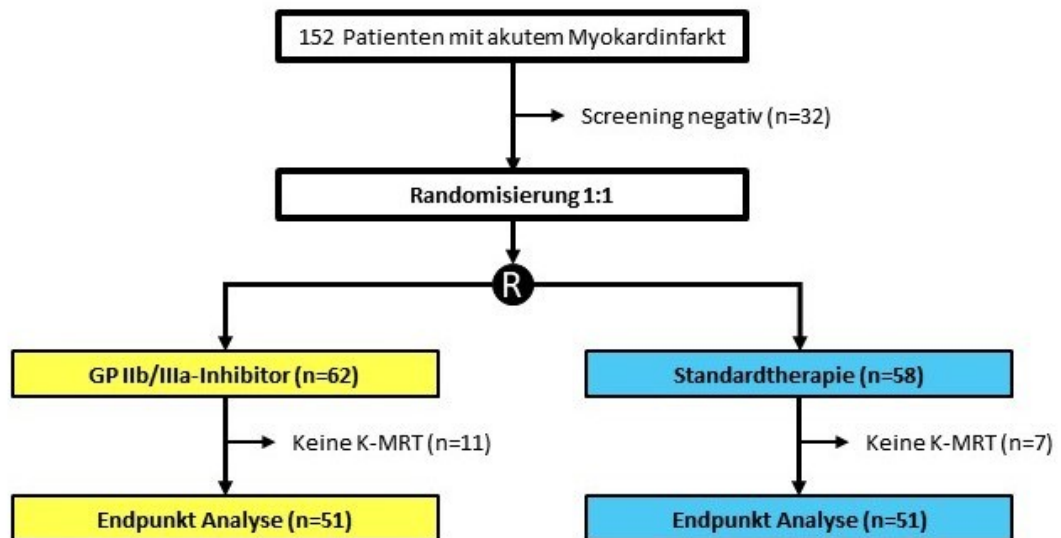


Abbildung 6: Studieneinschlussdiagramm

Die klinischen Charakteristika waren gleichmäßig zwischen den Behandlungsgruppen verteilt. Eine Ausnahme bildete die erhöhte Zahl an männlichen Patienten in der Kontrollgruppe ohne GP IIb/IIIa-Inhibitor (**Tabelle 4**). Ungefähr drei Viertel der Patienten stellten sich mit einem STEMI vor und der Symptombeginn bis zur PCI war im Mittel sechs Stunden ohne Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch die Laborwerte und die Medikation bei Entlassung waren ähnlich gleich verteilt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

	GP-IIb/IIIa-Inhibitor (n=62)	Kein GP-IIb/IIIa- inhibitor (n=58)	p-Wert
Alter, Jahre	64 (56, 75)	68 (56, 77)	0.567
Männlich	42/62 (67.7)	50/58 (86.2)	0.017
CV-Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	35/62 (56.5)	38/58 (65.5)	0.309
Diabetes mellitus	12/62 (19.4)	11/58 (19.0)	0.957
Hypercholesterinämie	21/62 (33.9)	19/58 (32.8)	0.897

Aktiver Nikotinabusus	22/62 (35.5)	17/58 (29.3)	0.471
Body mass index, kg/m ²	27.0 (23.9, 29.4)	27.1 (24.3, 30.5)	0.578
CV-Begleiterkrankungen			
Koronare Herzerkrankung	13/62 (21.0)	13/58 (22.4)	0.848
Frühere PCI	12/62 (19.4)	12/58 (20.7)	0.855
Frühere CABG	5/62 (8.1)	1/58 (1.7)	0.111
Früherer Myokardinfarkt	12/62 (19.4)	12/58 (20.7)	0.855
pAVK	2/62 (3.2)	3/58 (5.2)	0.594
Vorhofflimmern	5/62 (8.1)	11/58 (19.0)	0.079
STEMI	45/62 (72.6)	43/58 (74.1)	0.847
GRACE-Score	140 (112, 155)	130 (108, 147)	0.186
Pain-to-balloon, min	360 (166, 915)	360 (180, 725)	0.860
Door-to-balloon, min*	31.5 (25.0, 52.5)	33.0 (20.0, 47.5)	0.513
Killip Klasse			0.315
1	56/62 (90.3)	55/58 (94.8)	
2	4/62 (6.5)	2/58 (3.4)	
3	-	1/58 (1.7)	
4	2/62 (3.2)	-	
Laborergebnisse			
Kreatinin, µmol/l	81.0 (65.8, 96.8)	93.0 (71.0, 124.0)	0.065
Hämoglobin, g/dl	14.1 (13.0, 14.9)	14.2 (12.7, 15.7)	0.689
Thrombozyten, x10 ⁹ /l	229 (189, 274)	225 (192, 267)	0.986
INR	1.1 (1.1, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)	0.470
Quick, %	82 (74, 98)	79 (69, 90)	0.236
aPTT, sek	103 (36, 120)	75 (31, 120)	0.325
Entlassmedikation			
Acetylsalicylsäure	45/59 (76.3)	43/56 (76.8)	0.948
P2Y ₁₂ Inhibitor			0.845
Prasugrel	26/59 (44.1)	21/56 (37.5)	
Ticagrelor	15/59 (25.4)	16/56 (28.6)	
Clopidogrel	17/59 (28.8)	17/56 (30.4)	
Kein	1/59 (1.7)	2/56 (3.6)	
Orale Antikoagulation	14/59 (23.7)	17/56 (30.4)	0.423
ACE Inhibitor oder ARB	52/59 (88.1)	52/56 (92.9)	0.390
Beta-blocker	56/59 (94.9)	50/56 (89.3)	0.261
Aldosteronantagonist	15/59 (25.4)	10/56 (17.9)	0.325
Statin	58/59 (98.3)	53/56 (94.6)	0.284

Daten werden nach Häufigkeit (Prozentsatz) oder Median (IQR) dargestellt. *P*-Werte, die einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweisen, werden fett gedruckt angegeben.

ACE = Angiotensin-converting enzyme; ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CABG = Coronary Artery Bypass Graft (Bypass-Operation); CV = kardiovaskulär; GP = Glykoprotein; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; INR = International Normalized Ratio; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankung.

*nur in Patienten mit STEMI

Prozedurale und angiographische Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen den zwei Behandlungsgruppen (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Angiographische und prozedurale Charakteristika

	GP-IIb/IIIa-Inhibitor (n=62)	Kein GP-IIb/IIIa- inhibitor (n=58)	p-Wert
Radialer Zugangsweg	46/62 (74.2)	47/58 (81.0)	0.370
Koronare Herzerkrankung			0.081
1-Gefäß	19/62 (30.6)	22/58 (37.9)	
2-Gefäß	28/62 (45.2)	15/58 (25.9)	
3-Gefäß	15/62 (24.2)	21/58 (36.2)	
Infarkt-bezogene Arterie			0.707
Links anterior descendens	30/62 (48.4)	25/58 (43.1)	
Links circumflexus	11/62 (17.7)	10/58 (17.2)	
Rechte Koronararterie	21/62 (33.9)	22/58 (37.9)	
Venöser Bypass	-	1/58 (1.7)	
TIMI-Flussgrad vor PCI			0.499
0	49/62 (79.0)	45/58 (77.6)	
1	5/62 (8.1)	7/58 (12.1)	
2	6/62 (9.7)	6/58 (10.3)	
3	2/62 (3.2)	-	
Drug-eluting Stent	60/62 (96.8)	56/58 (96.6)	0.946
Prädilatation	35/62 (56.5)	30/58 (51.7)	0.603
Postdilatation	23/62 (37.1)	23/58 (39.7)	0.773
Thrombektomie	4/62 (6.5)	5/58 (8.6)	0.632
TIMI-Flussgrad nach PCI			0.815
0	10/62 (16.1)	7/58 (12.1)	
1	12/62 (19.4)	12/58 (20.7)	
2	40/62 (64.5)	39/58 (67.2)	
3	-	-	
Mehrgefäß-PCI	1/62 (1.6)	3/58 (5.2)	0.278
Begleitende Medikation			
Unfraktioniertes Heparin	62/62 (100)	58/58 (100)	-
GP-IIb/IIIa-Inhibitor	62/62 (100)	-	-
Eptifibatide	41/62 (66.1)	-	-
Tirofiban	21/62 (33.9)	-	-
Vorzeitige Beendigung	8/62 (12.9)	-	-
Prozedurzeit Gesamt, min	54.5 (38.0, 77.0)	52.0 (38.0, 66.0)	0.402
Fluoroskopie Zeit, min	12.0 (8.0, 18.0)	11.0 (8.0, 19.3)	0.884
Kontrastmittel, ml	180 (144, 241)	193 (160, 252)	0.361

Daten werden nach Häufigkeit (Prozentsatz) oder Median (IQR) dargestellt.

Die Mehrheit der Patienten (n=94; 78.3%) hatte einen kompletten Verschluss der infarktbezogenen Koronararterie mit entsprechendem TIMI-Flussgrad 0 vor der PCI. Interventionelle Techniken waren mit drug-eluting Stents in 116 Patienten (96.7%) und einer niedrigen Rate an zusätzlicher Thrombektomie (n=9; 7.5%) vergleichbar. Der finale TIMI-Flussgrad nach PCI war bei allen Studienteilnehmern eingeschränkt, wie vom Studienprotokoll gefordert. Die jeweiligen TIMI Flussgrade waren in beiden Behandlungsgruppen ausgewogen verteilt. Alle Patienten, die zu einem GP IIb/IIIa-Inhibitor randomisiert worden sind, haben diesen auch erhalten. Zum einen wurde Eptifibatide (n=41; 66.1%), zum anderen Tirofiban (n=21; 33.9%) gegeben. Jedoch wurde die Infusionsgabe des GP IIb/IIIa-Inhibitors in 8 Fällen (12.9%) aufgrund von Blutungskomplikationen vorzeitig gestoppt.

3.1. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Ergebnisse der K-MRT waren in 51 Patienten (82.2%) der Interventionsgruppe und in 51 Patienten (87.9%) der Kontrollgruppe verfügbar (**Abbildung 6**).

Tabelle 6: Ergebnisse kardiale Magnetresonanztomographie

	GP-IIb/IIIa-Inhibitor (n=51)	Kein GP-IIb/IIIa- inhibitor (n=51)	p-Wert
End-diastolisches Volumen, ml	183 (144, 221)	170 (149, 190)	0.344
End-systolisches Volumen, ml	103 (78, 143)	95 (76, 124)	0.540
EF, %	42.5 (34.5, 49.5)	43.0 (36.0, 49.0)	0.921
LV Masse, g	117 (107, 144)	128 (109, 147)	0.380
Infarktgröße, g	31.0 (14.3, 46.8)	35.0 (25.0, 44.0)	0.406
Infarktgröße, %LV	25.4 (13.9, 36.7)	25.2 (17.3, 35.7)	0.653
MVO	38/51 (74.5)	47/51 (92.2)	0.017
MVO, g	2.0 (0.3, 5.0)	4.0 (2.0, 12.0)	0.036
MVO, %LV	2.1 (0.2, 4.7)	3.4 (1.3, 10.5)	0.025
MVO, %IS	6.3 (0.5, 14.8)	11.9 (5.1, 24.0)	0.008

Daten werden nach Häufigkeit (Prozentsatz) oder Median (IQR) dargestellt.

%IS = Prozent Infarktgröße; %LV = Prozent linksventrikuläre Masse.

Die **Abbildungen 7** und **9** zeigen beispielhafte Bilder der Angiographie mit No-Reflow vor und nach der PCI. In den **Abbildungen 8** und **10** werden die dazugehörigen Aufnahmen und Analysen in der K-MRT dargestellt. Zwei benachbarte Schnittbilder zeigen links im Bilderpanel die Cine-Sequenzen (**A, B**), in der Mitte das Late gadolinium enhancement (**C, D**) und rechts die analysierte Fläche (**E, F**), wo in Gelb das Infarktareal und in Orange die MVO markiert sind.

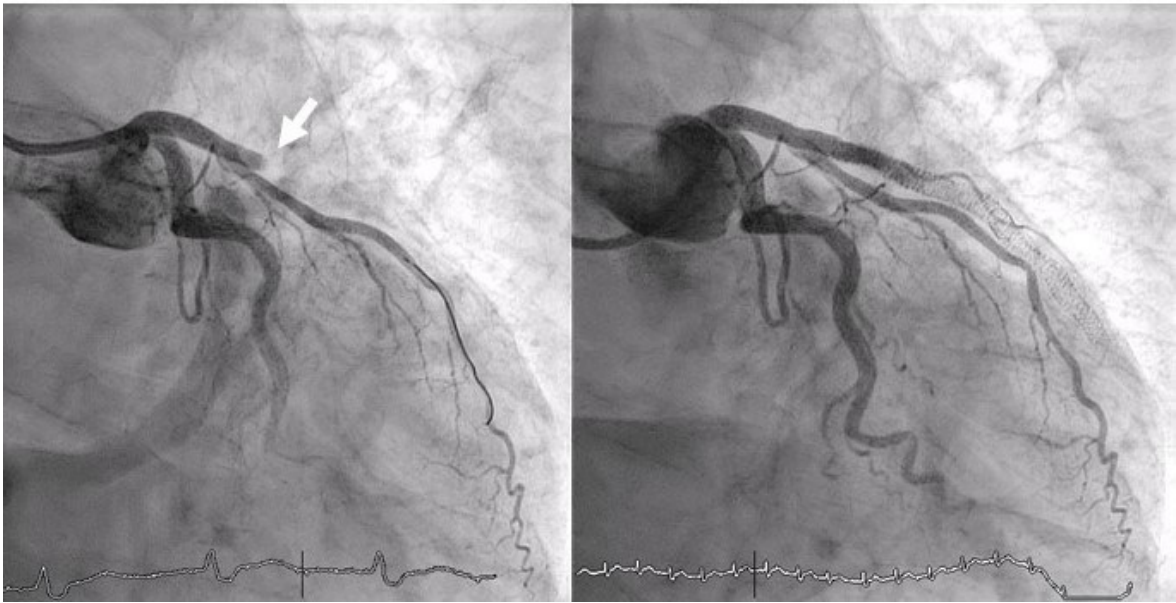


Abbildung 7: Akuter STEMI mit Verschluss der LAD (links vor, rechts nach PCI)

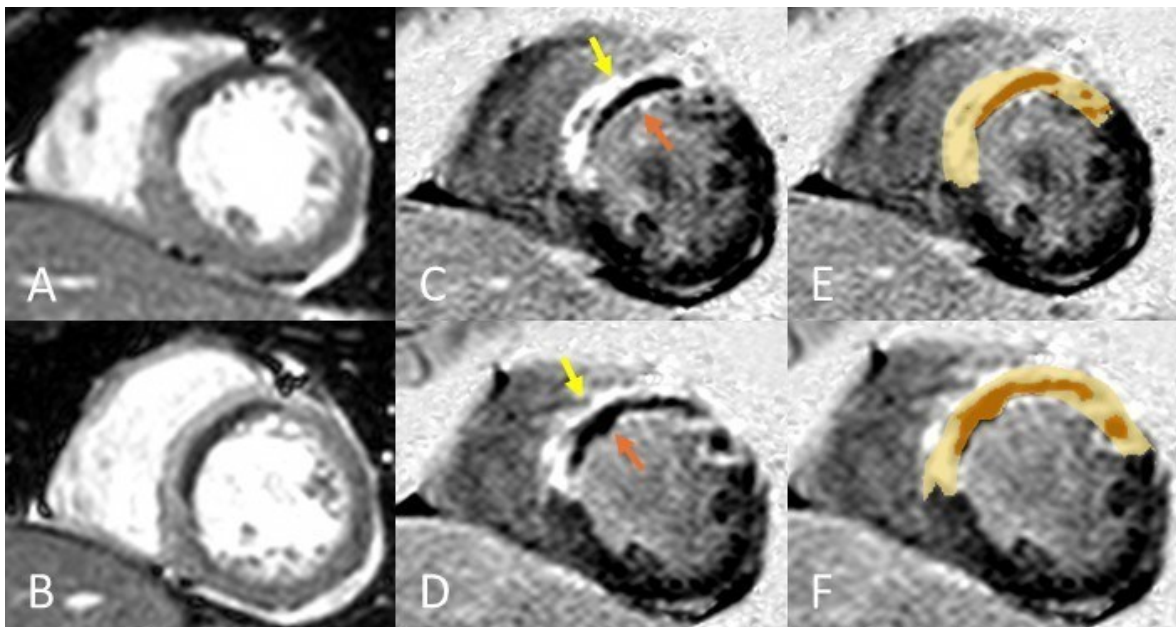


Abbildung 8: Anteroseptaler Infarkt (Gelb=Infarktareal, Orange=MVO)

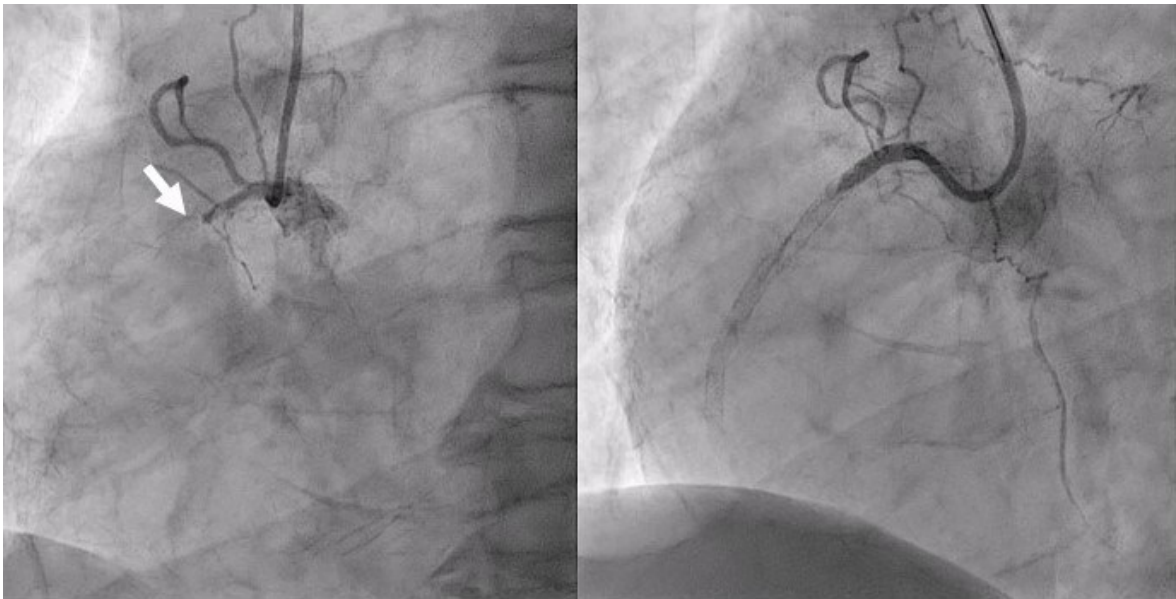


Abbildung 9: Akuter STEMI mit Verschluss der RCA (links vor, rechts nach PCI)

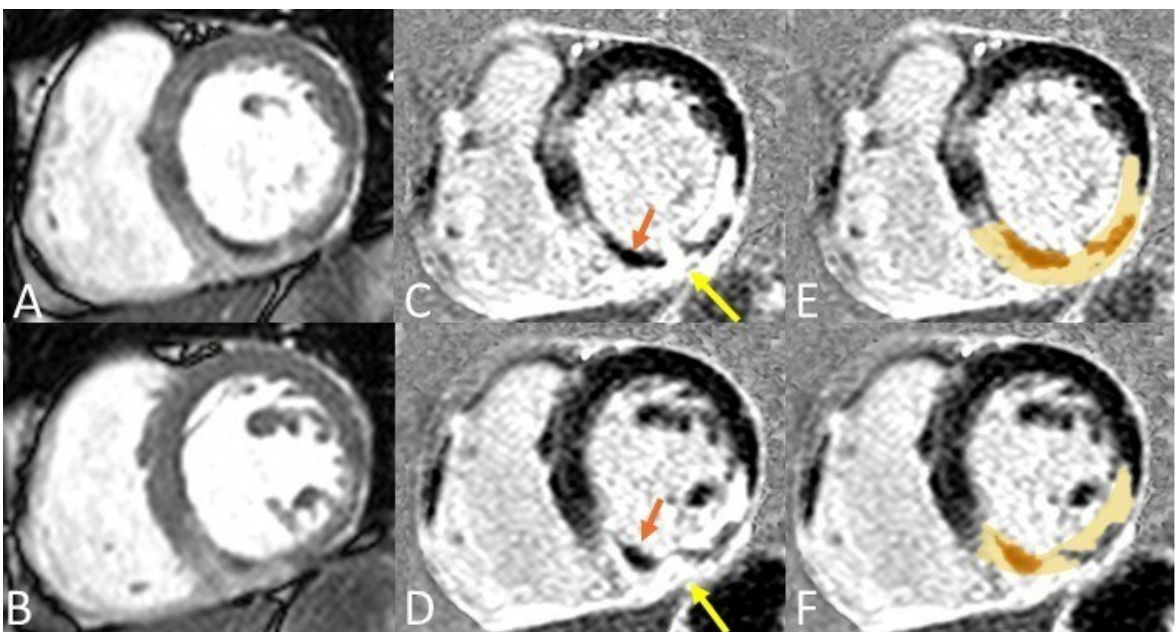


Abbildung 10: Inferiöerer Infarkt (Gelb=Infarktareal, Orange=MVO)

Gründe für eine fehlende K-MRT waren Tod (n=5), hämodynamische oder elektrische Instabilität (n=4), Klaustrophobie (n=4), Ablehnung durch den Patienten (n=3) und Adipositas (n=2). Die mediane Zeit von der PCI zur K-MRT betrug 3 Tage (Interquartilsabstand [IQR] 2 – 4 Tage) ohne Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (p=0.69). Die von der K-MRT ermittelten LV-Massen, LV-Volumina sowie die LV-EF waren ähnlich in beiden Kohorten (**Tabelle 6**). Der primäre Endpunkt der Infarktgröße war 25.4%LV (IQR 13.9 – 36.7%LV) in Patienten

mit GP IIb/IIIa-Inhibitor und 25.2%LV (IQR 17.3 – 35.7%LV) in der Kontrollgruppe (p=0.65, **Abbildung 11**).

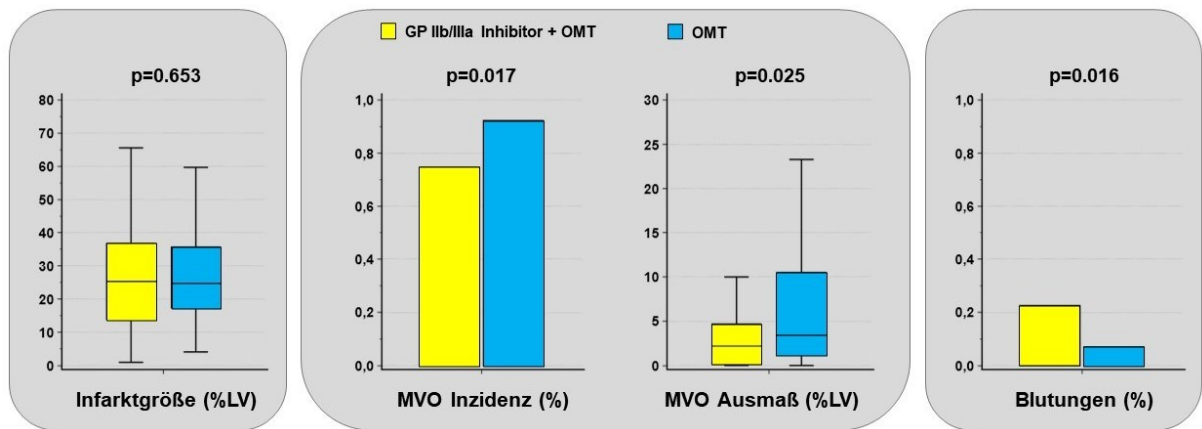


Abbildung 11: Primäre und sekundäre Endpunkte

Dieses Ergebnis war konsistent über alle vordefinierten Subgruppen hinweg (**Abbildung 12**). Jedoch war das Risiko eine MVO zu entwickeln, in der Interventionsgruppe mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren signifikant niedriger (74.5% versus 92.2%; p=0.02). Demzufolge war auch das Ausmaß der MVO in der Interventionsgruppe gegenüber der Standardtherapie signifikant reduziert (2.1%LV [IQR 0.2 – 4.7%LV] versus 3.4%LV [IQR 1.3 – 10.5%LV]; p=0.03; **Abbildung 11**).

3.2. Enzymatische Infarktgröße

Die enzymatische Infarktgröße wurde durch den maximalen Troponin T-Wert (2408 ng/l [IQR 880 – 4699 ng/l] versus 2581 ng/l [IQR 1330 – 3930 ng/l]; p=0.47) und des maximalen CK-Werts (1270 U/l [IQR 799 – 2609 U/l] versus 1577 U/l [IQR 721 – 3339 U/l]; p=0.27) ermittelt und war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

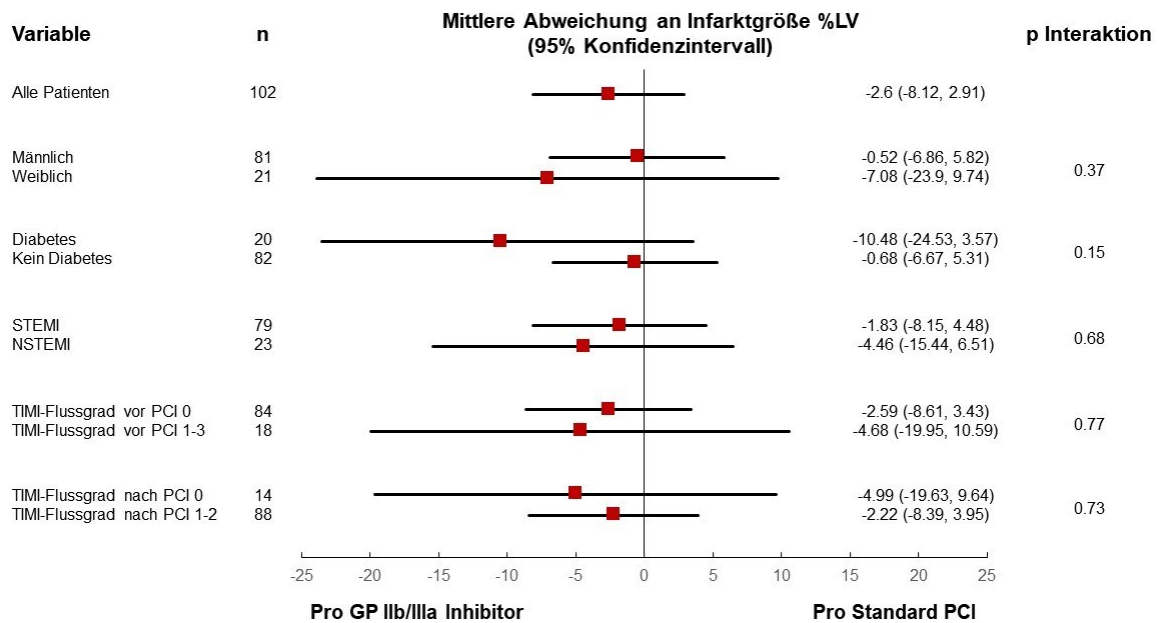


Abbildung 12: Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt Infarktgröße

3.3. Klinische Ergebnisse

Beim 30-Tages Follow-up wurden in der Behandlungsgruppe mit GP IIb/IIIa-Inhibitor 3 Todesfälle (4.8%) versus 2 Todesfälle (3.4%) in der Kontrollgruppe festgestellt ($p=0.70$; **Tabelle 7**). Blutungsereignisse traten in 14 Patienten (22.6%) nach Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitor und in 4 Fällen (6.9%) in der Kontrollgruppe auf ($p=0.02$, **Abbildung 11**). Die Hälfte der Blutungen in der Interventionsgruppe waren lediglich Minor-Blutungen vom Schweregrad BARC-Typ 1 oder 2. Jedoch wurden 6 Patienten als BARC-Typ 3 klassifiziert, u.a. durch einen signifikanten Hämoglobin-Abfall ($n=4$), mit erforderlicher Gabe von vasoaktiven Medikamenten ($n=1$) und einer Perikardtamponade ($n=1$). Ein Patient entwickelte die Blutung nach herzchirurgischem Eingriff, nachdem ein Ventrikelseptumdefekt als Infarktkomplikation offen chirurgisch verschlossen wurde. Tödliche Blutungsereignisse traten nicht auf.

Tabelle 7: 30-Tages Ergebnisse

	GP-IIb/IIIa-Inhibitor (n=62)	Kein GP-IIb/IIIa- inhibitor (n=58)	p-Wert
Gesamtmortalität	3/62 (4.8)	2/58 (3.4)	0.703
Aktive Blutungen	14/62 (22.6)	4/58 (6.9)	0.016
BARC 1	3/62 (4.8)	1/58 (1.7)	
BARC 2	4/62 (6.5)	1/58 (1.7)	
BARC 3a	3/62 (4.8)	1/58 (1.7)	
BARC 3b	3/62 (4.8)	1/58 (1.7)	
BARC 4	1/62 (1.6)	-	
BARC 5	-	-	

Daten werden nach Häufigkeit (Prozentsatz) dargestellt.

4. Diskussion

Die REVERSE-FLOW Studie ist die erste randomisierte Untersuchung zu dem in den Leitlinien empfohlenen Ansatz der Bailout-Therapie mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren bei Patienten mit No-Reflow im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts. Die Ergebnisse zeigen zwar keine Reduktion der in der K-MRT bestimmten Infarktgröße, jedoch konnte die mikrovaskuläre Obstruktion als wichtiger Prognosemarker reduziert werden. Hinsichtlich der Sicherheit waren Blutungen nach Verabreichen der GP-IIb/IIIa-Inhibitoren häufiger im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgetreten.

4.1. GP IIb/IIIa-Inhibitoren zur Behandlung eines akuten Myokardinfarkts

Thrombozytenaktivierung, Thrombusbildung und distale Embolisation spielen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms mit der kritischen Rolle des GP IIb/IIIa-Rezeptors als finalen gemeinsamen Weg der Thrombozytenaggregation. (Lefkovits et al., 1995) Folglich ist die GP IIb/IIIa-Inhibition ein scheinbar logischer Behandlungsansatz, der intensiv in der Zeit der reinen Ballonangioplastie vor Einführung der modernen P2Y₁₂-Inhibitoren untersucht wurde. In diesen Patienten waren postprozedurale thrombotische Ereignisse häufig, so dass GP IIb/IIIa-Inhibitoren mit einem gebesserten klinischen Outcome in randomisierten Studien und Meta-Analysen assoziiert waren. (Boersma et al., 2002a, Bhatt and Topol, 2000, De Luca et al., 2009, Valgimigli et al., 2004, Investigators, 1997) Jedoch hat die Bedeutung im Zusammenhang mit der sich immer weiter entwickelnden *state-of-the-art* Therapie im akuten Myokardinfarkt abgenommen. Die PCI mit früher Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren zeigte vorläufig vielversprechende Ergebnisse (van't Hof et al., 2008, Montalescot et al., 2001, Montalescot et al., 2004), aber enttäuschte letztlich, wenn es um den Nachweis von klinischen Endpunkten in den großen Studien des akuten Koronarsyndroms ging, u.a. in FINESSE und EARLY mit ausreichend hohen Patientenzahlen in den Studien. (Ellis et al., 2008, Giugliano et al., 2009) Des Weiteren war die intravenöse Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren in Kombination mit Heparin im Vergleich zu Bivalirudin in der HORIZONS-AMI Studie unterlegen. (Stone et al., 2008) Die Gabe von Bivalirudin versus Heparin mit GPIIb/IIIa-Inhibitor zeigte keinen Unterschied in kardiovaskulären Ereignissen. (Lincoff et al., 2004) Nachfolgende Studien

fokussierten sich mehr auf die Art der Applikation als auf den Zeitpunkt der Gabe. Während die routinemäßige Gabe von Abciximab eine signifikante Reduktion an K-MRT bezogener Infarktgröße in Patienten mit anteriorem Myokardinfarkt in der INFUSE-AMI Studie aufwies (Stone et al., 2012b), konnte die größere AIDA-STEMI Studie den Vorteil der intrakoronaren im Vergleich zur intravenösen Gabe bezüglich klinischer Endpunkte nicht bestätigen. (Thiele et al., 2012a) Dieser beobachtete Trend in der Evidenzbildung reflektiert gleichzeitig die Entwicklung der aktuellen Leitlinien Empfehlung, welche sich bei Patienten in akutem Myokardinfarkt gegen eine Vorbehandlung mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren ausspricht (Klasse III, Evidenzgrad A). Zusätzlich wird auf Basis eines Expertenkonsens eine Klasse IIa C Empfehlung für den Gebrauch des Medikaments im Falle von thrombotischen Komplikationen oder dem No-Reflow ausgesprochen, trotz mangelnder Studienlage. (Byrne et al., 2023, Collet et al., 2020, Ibanez et al., 2017) Die REVERSE-FLOW Studie versuchte, diese Evidenzlücke zu schließen. Die anvisierte Reduktion der Infarktgröße als primären Endpunkt durch die Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren bei Patienten mit angiographischen No-Reflow wurde verfehlt. Diese zunächst neutralen Ergebnisse auf die Infarktgröße könnten durch die komplexe und multifaktorielle Pathophysiologie und Genese von No-Reflow erklärt werden, welche individuelle Suszeptibilität, vorbestehende endotheliale Dysfunktion, Ischämie- und Reperfusionsschäden sowie distale Thrombusembolisation umfassen. (Niccoli et al., 2019) GP IIb/IIIa-Inhibitoren können nur einen dieser Faktoren adressieren, Thrombusbildung und distale Embolisation, welche scheinbar insuffizient sind, um schädigende Effekte von No-Reflow auf das Myokard vollständig abzuwenden. Ähnliche negative Erfahrungen wurden mit der vergleichbaren Erklärung beim routinemäßigen Gebrauch der Thrombusaspiration gemacht. (Thiele et al., 2014, Desch et al., 2016) In einer kürzlich publizierten Post hoc Analyse der TOTAL-Studie (Jolly et al., 2015), die ebenfalls den routinemäßigen Einsatz der Thrombusaspiration untersuchte, konnte eine Reduktion der No-Reflow Inzidenz durch die Kombination mit direktem Stenting festgestellt werden. (d'Entremont et al., 2023) Dies obliegt jedoch mehreren Limitationen, u.a. einem nicht-randomisierten Vergleich der Stenttechnik und einer kleinen Fallzahl. In der gleichen Post hoc Analyse zeigte sich zudem die Schwierigkeit, No-Reflow als Risikofaktor zu modifizieren. (d'Entremont et al., 2023) Zum einen wurden alle Koronarangiographien durch ein Core Lab erneut bewertet, zum anderen wird, wie

in der REVERSE-FLOW Studie, der No-Reflow am Ende der primären PCI bewertet. Dies führte zu einer signifikanten Diskrepanz in der Diagnosestellung von No-Reflow, so dass eine rein angiographische Diagnose nicht immer eindeutig reproduzierbar und die möglicherweise indizierte Behandlung subjektiv beeinflussbar wäre (10.9% Core Lab vs. 6.6% Studienzentrum; Cohen's κ -Wert 0.29). (d'Entremont et al., 2023, Ndrepepa, 2023) Zweitens ist der Zeitpunkt nach primärer PCI erst der Beginn des Reperfusionsschadens und No-Reflow kann über die Zeit noch zunehmen, wie experimentelle Studien gezeigt haben, von 9.5%LV nach 2 min auf 25.9%LV nach 3.5 Stunden. (Ambrosio et al., 1989, Ndrepepa, 2023) Demzufolge ist der Zeitpunkt der Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren ein weiterer Diskussionspunkt. Es ist denkbar, dass No-Reflow am Ende der PCI nach Anwendung aller verfügbaren Techniken und Modalitäten zur Wiederherstellung des koronaren Blutflusses einen unumkehrbaren Zustand im Prozess des myokardialen Schadens darstellt. (d'Entremont et al., 2023)

Mikrovaskuläre Obstruktion

Alle eingeschlossenen Patienten hatten als Voraussetzung einen nach dem jeweiligen Interventionalisten subjektiv beurteilten No-Reflow, ein angiographischer Flussgrad von TIMI ≤ 2 nach PCI im Infarktgefäß. Diese traditionelle, aber ältere Diagnosestellung lässt eine große Schwankungsbreite und wenig Reproduzierbarkeit zu. Dieser Selektionsbias wurde u.a. erst kürzlich, wie oben in der Post hoc-Analyse der TOTAL-Studie (d'Entremont et al., 2023), beschrieben, wo im Core Lab fast doppelt so viele Angiographien als No-Reflow beschrieben worden sind, als vorher von den einschließenden Kardiologen. (Ndrepepa, 2023, d'Entremont et al., 2023) In einem aktuellen *Nature Review nach Galli et. al* (Galli et al., 2024) beträgt daher die Prävalenz von MVO je nach Modalität zur Detektion 5-67%. (de Waha et al., 2017, Niccoli et al., 2015) Eine Studie, die ähnlich zu REVERSE-FLOW, alle Patienten in der K-MRT untersucht hat, stellte in 57% der Myokardinfarkte MVO fest. (Eitel et al., 2010b) Der Zeitpunkt der K-MRT war in beiden Studien wie in den aktuellen Empfehlungen zur K-MRT in Patienten mit akutem Myokardinfarkt in einem Median von 3 Tagen nach dem Indexevent. (Eitel et al., 2010b, Ibanez et al., 2019). Die K-MRT wird somit als Goldstandard zur Diagnose von MVO eingesetzt. Dies kann logischerweise nicht im akuten Setting der Infarktbehandlung im Herzkatheterlabor stattfinden. Die Notwendigkeit für eine

frühe Diagnose ist klar vorhanden und spezielle Drähte wurden innerhalb der letzten Jahre zur Wahrnehmung von Druck und Temperatur entwickelt, um invasiv die koronare Physiologie und Mikrozirkulation über diverse Parameter und Indizes zu erfassen. Ein vielsprechender Ansatz ist der sogenannte Index des mikrozirkulatorischen Widerstands (IMR). Dieser Index wird zur Diagnose von MVO immer mehr genutzt, da die Funktion der Mikrozirkulation isoliert ohne gleichzeitigen Einfluss der epikardialen Gefäße untersucht werden kann. (Maznyczka et al., 2019) Der IMR wird als Produkt aus hyperämischem distalem Druck und mittlerer Hyperämietransit-Zeit berechnet, d. h. aus drei nachfolgenden Kochsalzboli von 3-5 ml Menge in Raumtemperatur wird die Transitzeit am distalen Temperatursensor des Interventionsdrahts unter maximaler Hyperämie (Adenosin-Gabe) gemessen und gemittelt. (Bulluck et al., 2017) Bei einer IMR von >40 ist nach aktueller Studienlage konsistent von MVO auszugehen. (McGeoch et al., 2010, Bulluck et al., 2016a, Fearon et al., 2013) Darüber hinaus hat sich dieser hohe IMR-Wert zu einem negativen Prädiktor für die LVEF und Infarktgröße als auch prognostischen Marker für Mortalität und Herzinsuffizienz Hospitalisation (HFH) erwiesen. (Fearon et al., 2013, Bulluck et al., 2016a, McGeoch et al., 2010) Nur im Bereich von $IMR < 40$ lag eine Diskrepanz von bis zu einem Drittel der Patienten in der Diagnosestellung im Vergleich zur K-MRT vor. (Maria et al., 2019) Eine Weiterentwicklung des bisherigen Druckdrahtverfahrens der IMR ist die computerberechnete Flussdynamik als angiographisch-bezogene IMR, die ohne Druckdrahtmessung und Adenosin-Gabe auskommt und dadurch erhebliche Vorteile in der praktischen Umsetzung bietet. (Scarsini et al., 2021, De Maria et al., 2020) Die IMR_{Angio} wird als Verhältnis aus Anzahl der Bilder mit Kontrastmittelfüllung zum Fluss von der proximalen zur distalen Gefäßreferenz berechnet und stellt damit ein quantitatives Flussverhältnis dar. (De Maria et al., 2020) Die Anwendung ist sowohl mit als auch ohne Adenosin-Gabe möglich. (Scarsini et al., 2021) Die IMR_{Angio} ist wie die klassische IMR präzise zur MVO-Diagnostik in STEMI-Patienten und konnte im Langzeit-Follow-up von 4.2 Jahren im Median eine erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen beim Auftreten von MVO nachweisen, optimaler Schwellenwert der IMR_{Angio} war > 43 . (De Maria et al., 2020)

Dies unterstreicht die Bedeutung der Ergebnisse der REVERSE-FLOW Studie. Der primäre Endpunkt, LV-Infarktgröße, war negativ. Jedoch konnte die Inzidenz und

das Ausmaß der MVO durch die Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren in der Interventionsgruppe signifikant reduziert werden.

Möglicherweise ist dies Folge der erhaltenen Mikrozirkulation durch eine geringere Thrombuslast in den kleinen Gefäßen. Dieses Zeichen sollte im Hinblick auf MVO als prognostisch relevanter Parameter nicht vernachlässigt werden. Mehrere Studien bei Patienten im akuten Myokardinfarkt etablierten die MVO als prognostisch ungünstig mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen und Mortalität. (Stiermaier et al., 2017, de Waha et al., 2017) In einer individuellen Patienten-gepoolten Meta-Analyse von 1688 Patienten mit STEMI aus sieben randomisierten Studien, die innerhalb von sieben Tagen nach PCI in der K-MRT untersucht worden sind, wurde eine starke Assoziation zwischen MVO und 1-Jahres-Mortalität sowie HFH beobachtet, auch nachdem bekannte Risikofaktoren wie anteriore Infarktlokalisierung, basaler TIMI-Flussgrad und Symptombdauer als Confounder adjustiert worden sind. (de Waha et al., 2017) Insbesondere konnte ein eindeutig klinischer Benefit berechnet werden. Ein Zuwachs um je 1% an MVO-Größe in der K-MRT war mit einer 14% höheren Mortalität und einem 8% höherem Risiko für HFH im 1-Jahres-Follow-up behaftet. (de Waha et al., 2017) In dem Zusammenhang kann die Wahl des primären Endpunkts in dieser Studie diskutiert werden. Das Studienprotokoll von REVERSE-FLOW orientierte sich bei der Festlegung an den aktuellen Konsensus Empfehlungen, die die Infarktgröße als primären und die MVO als maßgeblich sekundären Endpunkt bevorzugen. (Ibanez et al., 2019) Mehrere vorherige, randomisierte Studien, die K-MRT Parameter als Surrogatmarker für die Beurteilung von klinischen Endpunkten festgelegt haben, entschieden sich für die MVO als primären Endpunkt, da die prognostische Bedeutung größer als bei der Infarktgröße ist. (Thiele et al., 2014, Desch et al., 2016) Somit hätte die Festlegung der Reduktion an MVO als primären Endpunkt vermutlich ein positives Trial bedeutet.

Blutungen

Trotz strenger Ausschlusskriterien für bereits bekannte Blutungsneigung und stattgehabte Blutungen kam es in der Interventionsgruppe nach Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren zu einer signifikant höheren Rate an Blutungen, insgesamt 14 versus 4 in der Kontrollgruppe (22.6% vs. 6.9%, $p=0.02$). Die Hälfte waren nach den BARC-Kriterien Minor-Blutungen, die als Schweregrad 1 oder 2 klassifiziert worden

sind. Die andere Hälfte hatte relevante Hämoglobin-Abfälle mit nachfolgenden Transfusionen. Die schwerste Blutung trat nach chirurgischer Korrektur einer infarkt-assoziierten Ventrikelruptur auf. Ein tödlicher Verlauf nach Blutung trat nicht auf. In den aktuell größeren Meta-Analysen zur Effektivität und Sicherheit von GP IIb/IIIa-Inhibitoren wurde eine erhöhte Rate an Majorblutungen beschrieben. (Boersma et al., 2002a, Winchester et al., 2011) Im vergleichbaren Setting des akuten Myokardinfarkts traten in den zehn Studien, die über Blutungskomplikationen berichtet haben, eine Rate an Majorblutungen in 1.0 - 4.7% der Fälle nach Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren auf. (Boersma et al., 2002b) Minorblutungen wurden in den erfassten Studien nicht suffizient berichtet. Die Rate an intrakraniellen Blutungen war im Vergleich zu Placebo nicht erhöht (0.09% versus 0.06%; p=0.40), ebenso gab es keine Assoziation zur Gabe von Heparin. (Boersma et al., 2002b) Im Kollektiv der elektiven Patienten wurden Majorblutungen von 1.2% versus 0.9% (RR: 1.37, 95% KI 0.83-2.25; p=0.22) und Minorblutungen von 3.0% versus 1.7% (RR: 1.70%, 95% KI 1.28-2.26; p<0.0001) berichtet. (Winchester et al., 2011) Die Rate an jeweils 11.3% Major- und Minor-Blutungen nach GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gabe erscheint damit in REVERSE-FLOW deutlich höher und stellt einen schädigenden Effekt dar. Da es sich um ein Patientenkollektiv mit hohem Risiko handelte, nur Patienten mit No-Reflow eingeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass neben den lokalen Mechanismen der MVO Entstehung wie distale Embolisation oder Ischämie- und Reperfusionsschädigungen auch systemisch eine erhöhte Blutungsrate nach starker Thrombozytenaggregationshemmung vorlag und eventuell auch Inflammation induziert wurde. (Investigators, 2001)

Klinischer Benefit und Empfehlung für die Praxis

Die Ergebnisse der REVERSE-FLOW Studie lässt in dem kleinen, aber randomisiert-kontrollierte Studienkollektiv die Hypothese zu, dass mit der Reduktion an MVO ein prognostischer Benefit für die Patienten assoziiert sein könnte. Im kurzen Follow-up von 30 Tagen war die Mortalität nicht signifikant unterschiedlich. Die Langzeit-Follow-Ups stehen noch aus. Jedoch ist zu bemerken, dass eine Outcome-Studie deutlich höhere Fallzahlen für eine ausreichende Power benötigen würde und die Rekrutierungsdauer bei drei Zentren ohnehin schon lange war. Neben diesem vermuteten Nutzen steht bei dem Hochrisikokollektiv an Patienten

die doch deutlich höhere Rate an Blutungen im Interventionsarm entgegen, auch wenn diese bis auf eine Blutung nach Operation alle im regulären klinischen Setting bis zur vollständigen Wiederherstellung behandelbar waren und keine Todesfolge nach sich zogen. Daher sollte der Gebrauch von GP IIb/IIIa-Inhibitoren im Rahmen der Bailout-Strategie, also hoher thrombotischer Last oder angiographischen No-Reflow nach PCI bei akutem Myokardinfarkt, trotz des erhöhten Blutungsrisiko weiterhin gerechtfertigt sein und empfohlen werden.

4.2. Einordnung zu bisherigen Einzelverfahren

Da das No-Reflow Phänomen von einer multifaktoriellen Genese geprägt ist und mehrere Wirkmechanismen als unterschiedliche Angriffspunkte dienen, die sowohl in vitro als auch in vivo bisher untersucht worden sind, sollen zwei der anderen mechanistischen Methoden näher beleuchtet, die bereits in klinischen Studien getestet worden sind, und zu den Ergebnissen dieser Studie mit medikamentöser Therapie eingeordnet werden.

4.2.1. Thrombektomie

Bei Patienten mit STEMI wurde die Thrombektomie als routinemäßiges Verfahren zur primären PCI getestet, um sowohl die Infarktgröße als auch harte Endpunkte wie Mortalität oder erneute kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Vereinfacht dargestellt, basiert das Prinzip auf einen Aspirationskatheter, der wie der Interventionsdraht und -katheter in das Infarktgefäß vorgebracht wird und mit Unterdruck versucht, Blutgerinnsel abzusaugen. Dieses Verfahren wurde in zwei großen Landmark Studien untersucht. In der TASTE Studie, eine registerbasierte randomisiert kontrollierte Studie in Skandinavien, wurde in einem Kollektiv von 7244 STEMI Patienten die konventionelle PCI mit der Thrombusaspiration und nachfolgender PCI verglichen. (Fröbert et al., 2013) Sowohl nach 30 Tagen als auch nach 1 Jahr gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Mortalität, erneuten Myokardinfarkt oder Stentthrombose. (Fröbert et al., 2013, Lagerqvist et al., 2014) Die manuelle Thrombektomie wurde auch in einer weitaus größeren global internationalen, multizentrischen Studie randomisiert und kontrolliert getestet. Die TOTAL-Studie verfolgte den gleichen Ansatz einer routinemäßigen Thrombusaspiration vor der bewährten PCI in STEMI Patienten

versus konventionelle PCI. (Jolly et al., 2015) Es wurden 10732 Patienten mit STEMI randomisiert und auf einen zusammengesetzten primären Endpunkt von Mortalität, Rehospitalisierung durch kardiovaskuläre Ereignisse wie erneuten Myokardinfarkt und kardiogenen Schock oder das Auftreten von neuer Herzinsuffizienz nach 6 Monaten untersucht. Zwischen den ungefähr gleich verteilten 5000 Patienten gab es keinen Unterschied im primären Endpunkt. (Jolly et al., 2015) Nur der Sicherheitsendpunkt, festgelegt als das Auftreten von Schlaganfall nach 30 Tagen, zeigte einen signifikanten Unterschied zu Ungunsten der manuellen Thrombektomie (n=33 [0.7%] vs n=16 [0.3%], p=0.02). (Jolly et al., 2015) In der TOTAL Studie erfolgte eine Subgruppenanalyse zu Patienten mit einer hohen Thrombuslast im Infarktgefäß. (Jolly et al., 2018) Die Thrombuslast wurde in der TIMI 14-Substudie definiert und teilt den angiographischen Nachweis eines Thrombus im Infarktgefäß nach 5 Graden ein. Ab Grad 2 ist ein Thrombus definitiv sichtbar und ab Grad 3 mehr als die Hälfte des betroffenen Gefäßes groß. (Gibson et al., 2001) 89,3% (n= 8983) hatten eine hohe Thrombuslast (\geq Grad 3). Auch hier konnte kein Unterschied im primären Endpunkt gezeigt werden, im Gegenteil war die Rate an Schlaganfällen ebenso signifikant höher nach 30 Tagen wie in der Gesamtpopulation. (Jolly et al., 2018) Die hohe Thrombuslast war in dieser Subgruppenanalyse unabhängig von der Art der Behandlung ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Todesfällen (Hazard Ratio: 1.78, 95% KI 1.05 bis 3.01). (Jolly et al., 2018) Zum Vergleich, die Rate an hoher Thrombuslast im vorher genannten TASTE-Trial war deutlich geringer (n=3921, 54,1%). Die einzige Studie für Patienten mit NSTEMI verglich die zusätzliche Thrombektomie randomisiert zur Standard PCI anhand von K-MRT Parameter. Ähnlich wie in der REVERSE-FLOW Studie wurden Reduktionen in der Infarktgröße und MVO erwartet. (Thiele et al., 2014) 440 Patienten zeigten keinen Unterschied in den primären und sekundären Endpunkten, einschließlich weiterer MRT-Parameter und klinischer Ereignisse. In dieser Studie war ein höheres Auftreten von Schlaganfällen nicht zu beobachten. (Thiele et al., 2014) Die Studienergebnisse führten zu einer klaren Empfehlung in den aktuellen ESC-Leitlinien, die eine routinemäßige Thrombusaspiration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht empfehlen (Klasse III, Evidenzgrad A). (Byrne et al., 2023, Ibanez et al., 2017, Collet et al., 2020)

4.2.2. Ischämische Konditionierung

Als weiteres Verfahren, das bereits in großen klinischen Studien getestet wurde, gilt die ischämische Konditionierung. Dies kann auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Zum einen durch die Anwendung von außen, z. B. zyklisches Aufblasen und Ablassen einer Blutdruckmanschette, zum anderen von innen, invasiv durch ebenfalls zyklisches Aufblasen und Ablassen von Ballons im Infarktgefäß. (Eitel et al., 2015) Die Zeitintervalle der Zyklen variieren je nach Studie, z. B. jeweils 5 min für die Blutdruckmanschette (Sloth et al., 2013), invasiv zum Erhalt des Koronarflusses jeweils 30 Sekunden. (Eitel et al., 2015) Neben der inneren oder äußeren Anwendung stellte der Zeitpunkt ein entscheidendes Kriterium in den bisherigen Studien dar und soll in den folgenden Studien genauer beleuchtet werden. Als Studienpopulation wurden ausschließlich Patienten mit STEMI untersucht. Es konnte bei der äußeren Anwendung mit der Blutdruckmanschette an der oberen oder unteren Extremität nach der PCI eine Reduktion der enzymatischen Infarktgröße gesehen werden. (Rentoukas et al., 2010, Crimi et al., 2013) Ebenso wurde in der äußeren Anwendung vor Durchführung der PCI sowohl eine Reduktion der enzymatischen Infarktgröße als auch positive Auswirkungen auf MRT-Parameter wie die Infarktgröße, Ödem und myokardialen Salvage demonstriert werden. (White et al., 2015, Yellon et al., 2015, Yellon and Hausenloy, 2007, Bøtker et al., 2010) Als erste Studie verglich die LIPSIA-CONDITIONING Studie die innere und äußere Anwendung als Kombination in drei Gruppen: 1. Kombinierte intrahospitale prä-Konditionierung von außen mit invasiver post-Konditionierung nach PCI, 2. Post-Konditionierung nach PCI und 3. Standard-PCI allein. 696 Patienten wurden gleich verteilt randomisiert und nur die kombinierte Therapie in Gruppe 1 zeigte einen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt des myokardialen Salvage Index. Weitere sekundäre Endpunkte in der MRT wie Infarktgröße und MVO als auch klinische Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt und neue Herzinsuffizienz waren nach 6 Monaten ohne Unterschied. (Eitel et al., 2015) Dies steht im Einklang mit der größten Studie der ischämischen Konditionierung, die ausreichend Power für den harten primären Endpunkt des kardialen Tods und neue Herzinsuffizienz hatte, und keinen Unterschied in der randomisiert kontrollierten Kohorte von 5401 Patienten mit STEMI zeigte. (Hausenloy et al., 2019) Somit gibt es auch keine Empfehlung zu

dem Verfahren in den aktuellen ESC-Leitlinien zum akuten Myokardinfarkt. Das legt den Fokus auf die Patientenselektion, um einen Benefit der Methode nachzuweisen. Wie auch in REVERSE-FLOW, ist der Anteil an Patienten mit akutem Myokardinfarkt und niedrigem Risiko (Killip Klasse I) sowohl in den Studien der Thrombusaspiration als auch der ischämischen Konditionierung mit über 90% sehr hoch. (Fröbert et al., 2013, Lagerqvist et al., 2014, Hausenloy et al., 2019, Jolly et al., 2015, Thiele et al., 2014) Daher wird als neuer Ansatz die kombinierte ischämische Konditionierung im Rahmen der randomisiert kontrollierten RIP-HIGH Studie untersucht, wo das Verfahren in Patienten mit akutem Myokardinfarkt und höherem Risiko für ein schlechteres Outcome (\geq Killip Klasse II) angewandt wird (NCT04844931). (ClinicalTrials.gov)

4.3. Ausblick

Angeht die Studienergebnisse und den genannten Limitationen der GP IIb/IIIa-Inhibitoren mit einem Angriffspunkt in der multifaktoriellen Kaskade bei der Entstehung von No-Reflow, sollten sich zukünftige Behandlungskonzepte auf den Zeitpunkt der Medikamentengabe, Patientenselektion und potentielle Kombination von anderen Therapieansätzen der verschiedenen Angriffspunkte fokussieren. Als Beispiel zeigte die ischämische Konditionierung vorläufig vielversprechende Ergebnisse, um das Myokard vor Ischämie- und Reperfusionsschäden zu schützen. Dies konnte bisher noch nicht überzeugend in klinische Studien übertragen werden. (Niccoli et al., 2019, Stiermaier et al., 2019, Hausenloy et al., 2019) Eine Kombination aus Thrombusreduktion mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren und Kardioprotektion durch ischämische Konditionierung könnte ein interessanter Ansatz sein, um mehrere Angriffspunkte im Entstehungsweg des No-Reflow zu adressieren.

Darüber hinaus werden pharmako-invasive Strategien mit prähospitaler Thrombozytenaggregationshemmung für eine schnelle Wiederherstellung des koronaren Blutflusses im Zielgefäß, gefolgt von der PCI, in Patienten mit STEMI untersucht. In dieser Hinsicht wird auch ein neuer subkutaner GP IIb/IIIa-Inhibitor Zalunfiban in einer aktuellen Studie namens CELEBRATE (NCT04825743) untersucht. (Rikken et al., 2023)

4.4. Studienlimitation

Die REVERSE-FLOW Studie hatte für klinische Endpunkte keine ausreichende statistische Power, jedoch wurden K-MRT bezogene Surrogatparameter der Infarktschwere und somit starke unabhängige Prädiktoren für die Prognose untersucht. Es ist offensichtlich, dass klinische Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalitätsreduktion als primärer Endpunkt, zu robusteren Daten geführt hätten. Dies hätte jedoch eine viel höhere Stichprobenzahl in der Studiendurchführung zur Folge gehabt. Angesichts der ohnehin sehr selektierten Patientenpopulation und der Rekrutierungsdauer von 120 Patienten in 3 Zentren über mehr als 6 Jahre ist dies eine große Herausforderung. Obwohl bereits 108 Patienten für die finale Analyse statistisch a priori kalkuliert worden sind, konnten nur 102 Patienten im primären Endpunkt analysiert werden. Damit hat die Studie die geplante statistische Power von 80% nicht erreicht. Die interventionellen Kardiologen und Patienten konnten bei der Verteilung der Behandlungsgruppen nicht verblindet werden. Dennoch ist das Potential für Bias limitiert, da alle Endpunktanalysen in der K-MRT durch zwei erfahrene voll verblindete Untersucher in einer erfahrenen MRT-Einheit durchgeführt worden sind. Die Zeit zwischen dem Indexereignis und der K-MRT ist ein wichtiger Aspekt, wenn MRT-Parameter als Endpunkte in klinischen Studien herangezogen werden. Obwohl der Zeitrahmen bis 10 Tage nach Indexereignis in der Studie erlaubte, war es im Mittel nur 3 Tage nach dem Myokardinfarkt, was zeitlich genau in die aktuellen Konsensus Empfehlungen passt. (Ibanez et al., 2019) Zudem gab es im Zeitpunkt der K-MRT keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.5. Schlussfolgerung

In dieser ersten randomisierten Studie in Patienten mit akutem Myokardinfarkt und angiographischem No-Reflow nach primärer PCI konnte die Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren keine Verbesserung des primären Endpunkts, der K-MRT bezogenen Infarktgröße, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standardtherapie zeigen. Jedoch waren sowohl die Inzidenz als auch das Ausmaß der MVO, ein etablierter starker prognostischer Prädiktor für unerwünschte Ereignisse nach akutem Myokardinfarkt, in der Interventionsgruppe signifikant reduziert. Blutungskomplikationen waren

häufiger nach Verabreichen der GP IIb/IIIa-Inhibitoren. Diese beschränkten sich auf nicht lebensbedrohliche Minor-Ereignisse.

5. Zusammenfassung

Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren werden aktuell für die Behandlung des akuten Myokardinfarkts als Bailout-Therapie im Fall von angiographischem No-Reflow empfohlen (Klasse IIa, Level C), obwohl es keine randomisierte Studienevidenz für einen klinischen Vorteil gibt und der routinemäßige Gebrauch von Glykoprotein IIb/IIIa nicht empfohlen wird (Klasse III, Level A). Die selbst-initiierte, internationale und multizentrische REVERSE-FLOW Studie randomisierte 120 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Thrombolysis in Myocardial Infarction-Flussgrad von ≤ 2 nach primärer perkutaner Koronarintervention zur optimalen medikamentösen Therapie mit und ohne Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren. Der primäre Endpunkt war die Infarktgröße (%linksventrikuläre Masse [LV]) in der kardialen Magnetresonanztomographie. Sekundäre Endpunkte umfassten die mikrovaskuläre Obstruktion in der kardialen Magnetresonanztomographie und die 30-Tage Mortalität. Die Studienpopulation war überwiegend männlich (76.7%) mit einem Altersmedian von 66 Jahren und einem Anteil an ST-Streckenhebungsinfarkt von 73.3%. Klinische und angiographische Charakteristika waren in beiden Kohorten ausgewogen vorhanden. Patienten in der Interventionsgruppe (n=62) erhielten Eptifibatide (n=41) oder Tirofiban (n=21). Die in der kardialen Magnetresonanztomographie gemessene Infarktgröße war in beiden Gruppen ähnlich (25.4%LV vs. 25.2%LV; p=0.65). Jedoch waren das Auftreten (74.5% vs. 92.2%; p=0.02) und das Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktion (2.1%LV vs. 3.4%LV; p=0.03) in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Die 30-Tages Ereignisse zeigten eine erhöhte Blutungsrate nach Gabe der Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren (22.6% vs. 6.9%; p=0.02) und keinen Unterschied in der Gesamtmortalität (4.8% vs. 3.4%; p=0.70). Folglich muss eine Abwägung aus klinischem Nutzen und möglichem Schaden erfolgen. Die Reduktion der prognostisch wichtigen mikrovaskulären Obstruktion kann ein erster Hinweis sein, dass die Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren in Patienten mit akutem Myokardinfarkt und No-Reflow trotz der höheren Blutungsraten potenziell die Mortalität reduzieren kann. Dieser Behandlungsansatz sollte in weiteren klinischen Studien mit ausreichend hoher Fallzahl für Mortalität untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

- ALYAMANI, M., CAMPBELL, S., NAVARESE, E., WELSH, R. C. & BAINEY, K. R. 2021. Safety and Efficacy of Intracoronary Thrombolysis as Adjunctive Therapy to Primary PCI in STEMI: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 37, 339-346.
- AMBROSIO, G., WEISMAN, H. F., MANNISI, J. A. & BECKER, L. C. 1989. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation*, 80, 1846-1861.
- AMIT, G., CAFRI, C., YAROSLAVTSEV, S., FUCHS, S., PALTIEL, O., ABU-FUL, A., WEINSTEIN, J. M., WOLAK, A., ILIA, R. & ZAHGER, D. 2006. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *American Heart Journal*, 152, 887.e9-887.e14.
- AMOROSO, G., VAN GEUNS, R.-J. M., SPAULDING, C., MANZO-SILBERMAN, S., HAUPTMANN, K.-E., SPAARGAREN, R., GARCIA-GARCIA, H. M., SERRUYS, P. W. & VERHEYE, S. 2011. Assessment of the safety and performance of the STENTYS self-expanding coronary stent in acute myocardial infarction: results from the APPOSITION I study. *EuroIntervention*, 7, 1-15.
- ANGIOLILLO, D. J., GALLI, M., COLLET, J.-P., KASTRATI, A. & O'DONOGHUE, M. L. 2022. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*, 17, e1371-e1396.
- ANTMAN, E. M., STONE, P. H., MULLER, J. E. & BRAUNWALD 1980. Calcium Channel Blocking Agents in the Treatment of Cardiovascular Disorders. Part I: Basic and Clinical Electrophysiologic Effects. *Annals of Internal Medicine*, 93, 875-885.
- BEKKERS, S. C. A. M., YAZDANI, S. K., VIRMANI, R. & WALTENBERGER, J. 2010. Microvascular Obstruction: Underlying Pathophysiology and Clinical Diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 1649-1660.
- BHATT, D. L. & TOPOL, E. J. 2000. Current Role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes. *JAMA*, 284, 1549-1558.

- BOERSMA, E., HARRINGTON, R. A., MOLITERNO, D. J., WHITE, H.,
THEROUX, P., VAN DE WERF, F., DE TORBAL, A., ARMSTRONG, P. W.,
WALLENTIN, L. C., WILCOX, R. G., SIMES, J., CALIFF, R. M., TOPOL, E.
J. & SIMOONS, M. L. 2002a. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute
coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials.
Lancet, 359, 189-98.
- BOERSMA, E., HARRINGTON, R. A., MOLITERNO, D. J., WHITE, H.,
THÉROUX, P., VAN DE WERF, F., DE TORBAL, A., ARMSTRONG, P. W.,
WALLENTIN, L. C., WILCOX, R. G., SIMES, J., CALIFF, R. M., TOPOL, E.
J. & SIMOONS, M. L. 2002b. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute
coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials.
The Lancet, 359, 189-198.
- BØTKER, H. E., KHARBANDA, R., SCHMIDT, M. R., BØTTCHER, M., KALTOFT,
A. K., TERKELSEN, C. J., MUNK, K., ANDERSEN, N. H., HANSEN, T. M.,
TRAUTNER, S., LASSEN, J. F., CHRISTIANSEN, E. H., KRUSELL, L. R.,
KRISTENSEN, S. D., THUESEN, L., NIELSEN, S. S., REHLING, M.,
SØRENSEN, H. T., REDINGTON, A. N. & NIELSEN, T. T. 2010. Remote
ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to
angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute
myocardial infarction: a randomised trial. *The Lancet*, 375, 727-734.
- BRENER, S. J., MOLITERNO, D. J., AYLWARD, P. E., VAN'T HOF, A. W. J.,
RUŻYLLO, W., O'NEILL, W. W., HAMM, C. W., WESTERHOUT, C. M.,
GRANGER, C. B., ARMSTRONG, P. W. & INVESTIGATORS, F. T. A.-A.
2008. Reperfusion after primary angioplasty for ST-elevation myocardial
infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the
APEX-AMI Angiographic Study. *European Heart Journal*, 29, 1127-1135.
- BRENER, S. J., OLDROYD, K. G., MAEHARA, A., EL-OMAR, M.,
WITZENBICHLER, B., XU, K., MEHRAN, R., GIBSON, C. M. & STONE, G.
W. 2014. Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Acute
Myocardial Infarction Treated With Clopidogrel Versus Prasugrel (from the
INFUSE-AMI Trial). *The American Journal of Cardiology*, 113, 1457-1460.
- BRUGALETTA, S., GOMEZ-LARA, J., ORTEGA-PAZ, L., JIMENEZ-DIAZ, V.,
JIMENEZ, M., JIMÉNEZ-QUEVEDO, P., DILETTI, R., MAINAR, V.,
CAMPO, G., SILVESTRO, A., MARISTANY, J., FLORES, X., OYARZABAL,

- L., MIGUEL-CASTRO, A. D., IÑIGUEZ, A., SERRA, A., NOMBELA-FRANCO, L., IELASI, A., TESPILI, M., LENZEN, M., GONZALO, N., BORDES, P., TEBALDI, M., BISCAGLIA, S., RODRIGUEZ-ARIAS, J. J., AL-SHAIBANI, S., AREVALOS, V., ROMAGUERA, R., GOMEZ-HOSPITAL, J. A., SERRUYS, P. W. & SABATÉ, M. 2021. 10-Year Follow-Up of Patients With Everolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 77, 1165-1178.
- BULLUCK, H., DHARMAKUMAR, R., ARAI, A. E., BERRY, C. & HAUSENLOY, D. J. 2018. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 137, 1949-1964.
- BULLUCK, H., FOIN, N., CABRERA-FUENTES, H. A., YEO, K. K., WONG, A. S., FAM, J. M., WONG, P. E., TAN, J. W., LOW, A. F. & HAUSENLOY, D. J. 2016a. Index of Microvascular Resistance and Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 9, 2172-2174.
- BULLUCK, H., FOIN, N., TAN, J. W., LOW, A. F., SEZER, M. & HAUSENLOY, D. J. 2017. Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation in Reperused ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 10, e004373.
- BULLUCK, H., SIRKER, A., LOKE, Y. K., GARCIA-DORADO, D. & HAUSENLOY, D. J. 2016b. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*, 202, 228-237.
- BYRNE, R. A., ROSSELLO, X., COUGHLAN, J. J., BARBATO, E., BERRY, C., CHIEFFO, A., CLAEYS, M. J., DAN, G.-A., DWECK, M. R., GALBRAITH, M., GILARD, M., HINTERBUCHNER, L., JANKOWSKA, E. A., JÜNI, P., KIMURA, T., KUNADIAN, V., LEOSDOTTIR, M., LORUSSO, R., PEDRETTI, R. F. E., RIGOPOULOS, A. G., RUBINI GIMENEZ, M., THIELE, H., VRANCKX, P., WASSMANN, S., WENGER, N. K., IBANEZ, B. & GROUP, E. S. D. 2023. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the

- management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 44, 3720-3826.
- CAIXETA, M. A., LANSKY ALEXANDRA, J., MEHRAN, R., BRENER, J. S., CLAESSEN, B., GÉNÉREUX, P., PALMERINI, T., WITZENBICHLER, B., GUAGLIUMI, G., BRODIE BRUCE, R., DUDEK, D., FAHY, M., DANGAS, G. & STONE GREGG, W. 2013. Predictors of suboptimal TIMI flow after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention*, 9, 220-227.
- CARRICK, D., OLDROYD, K. G., MCENTEGART, M., HAIG, C., PETRIE, M. C., ETEIBA, H., HOOD, S., OWENS, C., WATKINS, S., LAYLAND, J., LINDSAY, M., PEAT, E., RAE, A., BEHAN, M., SOOD, A., HILLIS, W. S., MORDI, I., MAHROUS, A., AHMED, N., WILSON, R., LASALLE, L., GÉNÉREUX, P., FORD, I. & BERRY, C. 2014. A Randomized Trial of Deferred Stenting Versus Immediate Stenting to Prevent No- or Slow-Reflow in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (DEFERSTEMI). *Journal of the American College of Cardiology*, 63, 2088-2098.
- CLINICALTRIALS.GOV <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04844931> (Tag des Zugriffs 13.04.2024).
- COHEN, M. V. & DOWNEY, J. M. 2008. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic Research in Cardiology*, 103, 203-215.
- COLLET, J.-P., THIELE, H., BARBATO, E., BARTHÉLÉMY, O., BAUERSACHS, J., BHATT, D. L., DENDALE, P., DOROBANTU, M., EDVARDBSEN, T., FOLLIGUET, T., GALE, C. P., GILARD, M., JOBS, A., JÜNI, P., LAMBRINOU, E., LEWIS, B. S., MEHILLI, J., MELIGA, E., MERKELY, B., MUELLER, C., ROFFI, M., RUTTEN, F. H., SIBBING, D., SIONTIS, G. C. M., CHETTIBI, M., HAYRAPETYAN, H. G., METZLER, B., NAJAFOV, R., STELMASHOK, V. I., CLAEYS, M., KUŠLJUGIĆ, Z., GATZOV, P. M., SKORIC, B., PANAYI, G., MATES, M., SORENSEN, R., SHOKRY, K., MARANDI, T., KAJANDER, O. A., COMMEAU, P., ALADASHVILI, A., MASSBERG, S., NIKAS, D., BECKER, D., GUÐMUNDSDÓTTIR, I. J., PEACE, A. J., BEIGEL, R., INDOLFI, C., AIDARGALIYEVA, N., ELEZI, S., BEISHENKULOV, M., MACA, A., GUSTIENE, O., DEGRELL, P., CASSAR MAEMPEL, A., IVANOV, V., DAMMAN, P., KEDEV, S., STEIGEN, T. K., LEGUTKO, J., MORAIS, J., VINEREANU, D., DUPLYAKOV, D., ZAVATTA,

- M., PAVLOVIĆ, M., ORBAN, M., BUNC, M., IBAÑEZ, B., HOFMANN, R., GAEMPERLI, O., MARJEH, Y. B., ADDAD, F., TUTAR, E., PARKHOMENKO, A., KARIA, N. & GROUP, E. S. D. 2020. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 42, 1289-1367.
- CRIMI, G., PICA, S., RAINERI, C., BRAMUCCI, E., DE FERRARI, G. M., KLERSY, C., FERLINI, M., MARINONI, B., REPETTO, A., ROMEO, M., ROSTI, V., MASSA, M., RAISARO, A., LEONARDI, S., RUBARTELLI, P., OLTRONA VISCONTI, L. & FERRARIO, M. 2013. Remote Ischemic Post-Conditioning of the Lower Limb During Primary Percutaneous Coronary Intervention Safely Reduces Enzymatic Infarct Size in Anterior Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 6, 1055-1063.
- D'ENTREMONT, M.-A., ALAZZONI, A., DZAVIK, V., SHARMA, V., OVERGAARD, C. B., LEMAIRE-PAQUETTE, S., LAMELAS, P., CAIRNS, J. A., MEHTA, S. R., NATARAJAN, M. K., SHETH, T. N., SCHWALM, J.-D., RAO, S. V., STANKOVIC, G., KEDEV, S., MORENO, R., CANTOR, W. J., LAVI, S., BERTRAND, O. F., NGUYEN, M., COUTURE, É. L. & JOLLY, S. S. 2023. No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: an angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial. *EuroIntervention*, 19, e394-e401.
- DE LUCA, G., NAVARESE, E. & MARINO, P. 2009. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *European Heart Journal*, 30, 2705-2713.
- DE MARIA, G. L., SCARSINI, R., SHANMUGANATHAN, M., KOTRONIAS, R. A., TERENCE-PRINTZIOS, D., BORLOTTI, A., LANGRISH, J. P., LUCKING, A. J., CHOUDHURY, R. P., KHARBANDA, R., FERREIRA, V. M., CHANNON, K. M., GARCIA-GARCIA, H. M., BANNING, A. P. & OXFORD ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION STUDY, I. 2020. Angiography-derived index of microcirculatory resistance as a novel, pressure-wire-free

tool to assess coronary microcirculation in ST elevation myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 36, 1395-1406.

- DE WAHA, S., DESCH, S., EITEL, I., FUERNAU, G., ZACHRAU, J., LEUSCHNER, A., GUTBERLET, M., SCHULER, G. & THIELE, H. 2010. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *European Heart Journal*, 31, 2660-2668.
- DE WAHA, S., PATEL, M. R., GRANGER, C. B., OHMAN, E. M., MAEHARA, A., EITEL, I., BEN-YEHUDA, O., JENKINS, P., THIELE, H. & STONE, G. W. 2017. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *European Heart Journal*, 38, 3502-3510.
- DESCH, S., STIERMAIER, T., DE WAHA, S., LURZ, P., GUTBERLET, M., SANDRI, M., MANGNER, N., BOUDRIOT, E., WOINKE, M., ERBS, S., SCHULER, G., FUERNAU, G., EITEL, I. & THIELE, H. 2016. Thrombus Aspiration in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Presenting Late After Symptom Onset. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 9, 113-122.
- DUDEK, D., DZIEWIERZ, A., BRENER, S. J., ABIZAID, A., MERKELY, B., COSTA, R. A., BAR, E., RAKOWSKI, T., KORNOWSKI, R., DRESSLER, O., ABIZAID, A., SILBER, S. & STONE, G. W. 2015. Mesh-Covered Embolic Protection Stent Implantation in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 8, e001484.
- DURANTE, A., LARICCHIA, A., BENEDETTI, G., ESPOSITO, A., MARGONATO, A., RIMOLDI, O., COBELLI, F. D., COLOMBO, A. & CAMICI, P. G. 2017. Identification of High-Risk Patients After ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 10, e005841.
- EITEL, I., DESCH, S., FUERNAU, G., HILDEBRAND, L., GUTBERLET, M., SCHULER, G. & THIELE, H. 2010a. Prognostic Significance and Determinants of Myocardial Salvage Assessed by Cardiovascular Magnetic

- Resonance in Acute Reperfused Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 2470-2479.
- EITEL, I., DESCH, S., SAREBAN, M., FUERNAU, G., GUTBERLET, M., SCHULER, G. & THIELE, H. 2009. Prognostic significance and magnetic resonance imaging findings in aborted myocardial infarction after primary angioplasty. *American Heart Journal*, 158, 806-813.
- EITEL, I., NOWAK, M., STEHL, C., ADAMS, V., FUERNAU, G., HILDEBRAND, L., DESCH, S., SCHULER, G. & THIELE, H. 2010b. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *American Heart Journal*, 159, 882-890.
- EITEL, I., STIERMAIER, T., ROMMEL, K. P., FUERNAU, G., SANDRI, M., MANGNER, N., LINKE, A., ERBS, S., LURZ, P., BOUDRIOT, E., MENDE, M., DESCH, S., SCHULER, G. & THIELE, H. 2015. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *European Heart Journal*, 36, 3049-3057.
- EITEL, I., WÖHRLE, J., SUENKEL, H., MEISSNER, J., KERBER, S., LAUER, B., PAUSCHINGER, M., BIRKEMEYER, R., AXTHELM, C., ZIMMERMANN, R., NEUHAUS, P., BROSTEANU, O., DE WAHA, S., DESCH, S., GUTBERLET, M., SCHULER, G. & THIELE, H. 2013. Intracoronary Compared With Intravenous Bolus Abciximab Application During Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Cardiac Magnetic Resonance Substudy of the AIDA STEMI Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 61, 1447-1454.
- ELLIS, S. G., TENDERA, M., DE BELDER, M. A., VAN BOVEN, A. J., WIDIMSKY, P., JANSSENS, L., ANDERSEN, H. R., BETRIU, A., SAVONITTO, S., ADAMUS, J., PERUGA, J. Z., KOSMIDER, M., KATZ, O., NEUNTEUFL, T., JORGOVA, J., DOROBANTU, M., GRINFELD, L., ARMSTRONG, P., BRODIE, B. R., HERRMANN, H. C., MONTALESCOT, G., NEUMANN, F.-J., EFFRON, M. B., BARNATHAN, E. S. & TOPOL, E. J. 2008. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 358, 2205-2217.

- FEARON, W. F., LOW, A. F., YONG, A. S., MCGEOCH, R., BERRY, C., SHAH, M. G., HO, M. Y., KIM, H.-S., LOH, J. P. & OLDROYD, K. G. 2013. Prognostic Value of the Index of Microcirculatory Resistance Measured After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 127, 2436-2441.
- FERDINANDY, P., ANDREADOU, I., BAXTER, G. F., BØTKER, H. E., DAVIDSON, S. M., DOBREV, D., GERSH, B. J., HEUSCH, G., LECOUR, S., RUIZ-MEANA, M., ZUURBIER, C. J., HAUSENLOY, D. J. & SCHULZ, R. 2023. Interaction of Cardiovascular Nonmodifiable Risk Factors, Comorbidities and Comedications With Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection by Pharmacological Treatments and Ischemic Conditioning. *Pharmacological Reviews*, 75, 159-216.
- FOKKEMA, M. L., VLAAR, P. J., VOGELZANG, M., GU, Y. L., KAMPINGA, M. A., SMET, B. J. D., JESSURUN, G. A., ANTHONIO, R. L., HEUVEL, A. F. V. D., TAN, E.-S. & ZIJLSTRA, F. 2009. Effect of High-Dose Intracoronary Adenosine Administration During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2, 323-329.
- FREISINGER, E., FUERSTENBERG, T., MALYAR, N. M., WELLMANN, J., KEIL, U., BREITHARDT, G. & REINECKE, H. 2014. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *European Heart Journal*, 35, 979-988.
- FRÖBERT, O., LAGERQVIST, B., OLIVECRONA, G. K., OMEROVIC, E., GUDNASON, T., MAENG, M., AASA, M., ANGERÅS, O., CALAIS, F., DANIELEWICZ, M., ERLINGE, D., HELLSTEN, L., JENSEN, U., JOHANSSON, A. C., KÅREGREN, A., NILSSON, J., ROBERTSON, L., SANDHALL, L., SJÖGREN, I., ÖSTLUND, O., HARNEK, J. & JAMES, S. K. 2013. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 369, 1587-1597.
- GALLI, M., NICCOLI, G., DE MARIA, G., BRUGALETTA, S., MONTONE, R. A., VERGALLO, R., BENENATI, S., MAGNANI, G., D'AMARIO, D., PORTO, I., BURZOTTA, F., ABBATE, A., ANGIOLILLO, D. J. & CREA, F. 2024.

- Coronary microvascular obstruction and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*, 21, 283-298.
- GIBSON, C. M., LEMOS, J. A. D., MURPHY, S. A., MARBLE, S. J., MCCABE, C. H., CANNON, C. P., ANTMAN, E. M. & BRAUNWALD, E. 2001. Combination Therapy With Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 103, 2550-2554.
- GICK, M., JANDER, N., BESTEHORN, H.-P., KIENZLE, R.-P., FERENC, M., WERNER, K., COMBERG, T., PEITZ, K., ZOHLNHÖFER, D., BASSIGNANA, V., BUETTNER, H. J. & NEUMANN, F.-J. 2005. Randomized Evaluation of the Effects of Filter-Based Distal Protection on Myocardial Perfusion and Infarct Size After Primary Percutaneous Catheter Intervention in Myocardial Infarction With and Without ST-Segment Elevation. *Circulation*, 112, 1462-1469.
- GIUGLIANO, R. P., WHITE, J. A., BODE, C., ARMSTRONG, P. W., MONTALESCOT, G., LEWIS, B. S., VAN 'T HOF, A., BERDAN, L. G., LEE, K. L., STRONY, J. T., HILDEMAN, S., VELTRI, E., VAN DE WERF, F., BRAUNWALD, E., HARRINGTON, R. A., CALIFF, R. M. & NEWBY, L. K. 2009. Early versus Delayed, Provisional Eptifibatide in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 360, 2176-2190.
- GO, A. S., MOZAFFARIAN, D., ROGER, V. L., BENJAMIN, E. J., BERRY, J. D., BLAHA, M. J., DAI, S., FORD, E. S., FOX, C. S., FRANCO, S., FULLERTON, H. J., GILLESPIE, C., HAILPERN, S. M., HEIT, J. A., HOWARD, V. J., HUFFMAN, M. D., JUDD, S. E., KISSELA, B. M., KITTNER, S. J., LACKLAND, D. T., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., MACKAY, R. H., MAGID, D. J., MARCUS, G. M., MARELLI, A., MATCHAR, D. B., MCGUIRE, D. K., MOHLER, E. R., MOY, C. S., MUSSOLINO, M. E., NEUMAR, R. W., NICHOL, G., PANDEY, D. K., PAYNTER, N. P., REEVES, M. J., SORLIE, P. D., STEIN, J., TOWFIGHI, A., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WONG, N. D., WOO, D. & TURNER, M. B. 2014. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. *Circulation*, 129, e28-e292.
- GREGORINI, L., MARCO, J., KOZÁKOVÀ, M., PALOMBO, C., ANGUISSOLA, G. B., MARCO, I., BERNIES, M., CASSAGNEAU, B., DISTANTE, A., BOSSI, I. M., FAJADET, J. & HEUSCH, G. 1999. α -Adrenergic Blockade Improves

- Recovery of Myocardial Perfusion and Function After Coronary Stenting in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 99, 482-490.
- GRESELE, P., GUGLIELMINI, G., DE ANGELIS, M., CIFERRI, S., CIOFETTA, M., FALCINELLI, E., LALLI, C., CIABATTONI, G., DAVÌ, G. & BOLLI, G. B. 2003. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 1013-1020.
- HAHN, J.-Y., SONG, Y. B., KIM, E. K., YU, C. W., BAE, J.-W., CHUNG, W.-Y., CHOI, S.-H., CHOI, J.-H., BAE, J.-H., AN, K. J., PARK, J.-S., OH, J. H., KIM, S.-W., HWANG, J.-Y., RYU, J. K., PARK, H. S., LIM, D.-S. & GWON, H.-C. 2013. Ischemic Postconditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 128, 1889-1896.
- HALKIN, A., SINGH, M., NIKOLSKY, E., GRINES, C. L., TCHENG, J. E., GARCIA, E., COX, D. A., TURCO, M., STUCKEY, T. D., NA, Y., LANSKY, A. J., GERSH, B. J., O'NEILL, W. W., MEHRAN, R. & STONE, G. W. 2005. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC Risk Score. *Journal of the American College of Cardiology*, 45, 1397-1405.
- HAMIRANI, Y. S., WONG, A., KRAMER, C. M. & SALERNO, M. 2014. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 7, 940-952.
- HASKÓ, G., LINDEN, J., CRONSTEIN, B. & PACHER, P. 2008. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 759-770.
- HAUSENLOY, D. J., KHARBANDA, R. K., MØLLER, U. K., RAMLALL, M., AARØE, J., BUTLER, R., BULLUCK, H., CLAYTON, T., DANA, A., DODD, M., ENGSTROM, T., EVANS, R., LASSEN, J. F., CHRISTENSEN, E. F., GARCIA-RUIZ, J. M., GOROG, D. A., HJORT, J., HOUGHTON, R. F., IBANEZ, B., KNIGHT, R., LIPPERT, F. K., LØNBORG, J. T., MAENG, M., MILASINOVIC, D., MORE, R., NICHOLAS, J. M., JENSEN, L. O., PERKINS, A., RADOVANOVIC, N., RAKHIT, R. D., RAVKILDE, J., RYDING, A. D., SCHMIDT, M. R., RIDDERVOLD, I. S., SØRENSEN, H. T., STANKOVIC, G., VARMA, M., WEBB, I., TERKELSEN, C. J.,

- GREENWOOD, J. P., YELLON, D. M. & BØTKER, H. E. 2019. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 394, 1415-1424.
- HAYAKAWA, H. & RAIJ, L. 1999. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. *Journal of Hypertension*, 17.
- HEUSCH, G. 2010. Adenosine and maximum coronary vasodilation in humans: myth and misconceptions in the assessment of coronary reserve. *Basic Research in Cardiology*, 105, 1-5.
- HEUSCH, G. 2019. Coronary microvascular obstruction: the new frontier in cardioprotection. *Basic Research in Cardiology*, 114, 45.
- HEUSCH, G. 2020. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nature Reviews Cardiology*, 17, 773-789.
- HEUSCH, G., BAUMGART, D., CAMICI, P., CHILIAN, W., GREGORINI, L., HESS, O., INDOLFI, C. & RIMOLDI, O. 2000. α -Adrenergic Coronary Vasoconstriction and Myocardial Ischemia in Humans. *Circulation*, 101, 689-694.
- HEUSCH, G., BØTKER, H. E., FERDINANDY, P. & SCHULZ, R. 2023. Primordial non-responsiveness: a neglected obstacle to cardioprotection. *European Heart Journal*, 44, 1687-1689.
- HEUSCH, G. & GERSH, B. J. 2016. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *European Heart Journal*, 38, 774-784.
- HEUSCH, G., KLEINBONGARD, P., BÖSE, D., LEVKAU, B., HAUDE, M., SCHULZ, R. & ERBEL, R. 2009. Coronary Microembolization. *Circulation*, 120, 1822-1836.
- HOF, A. W. J. V. T., LIEM, A., SURYAPRANATA, H., HOORNTJE, J. C. A., BOER, M.-J. D. & ZIJLSTRA, F. 1998. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 97, 2302-2306.
- HONG, Y. J., JEONG, M. H., CHOI, Y. H., KO, J. S., LEE, M. G., KANG, W. Y., LEE, S. E., KIM, S. H., PARK, K. H., SIM, D. S., YOON, N. S., YOUN, H. J., KIM, K. H., PARK, H. W., KIM, J. H., AHN, Y., CHO, J. G., PARK, J. C. & KANG, J. C. 2009. Impact of plaque components on no-reflow phenomenon

after stent deployment in patients with acute coronary syndrome: a virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *European Heart Journal*, 32, 2059-2066.

HUSSER, O., BODI, V., SANCHIS, J., NUNEZ, J., LOPEZ-LEREU, M. P., MONMENEU, J. V., GOMEZ, C., RUMIZ, E., MERLOS, P., BONANAD, C., MINANA, G., VALERO, E., CHAUSTRE, F., FORTEZA, M. J., RIEGGER, G. A. J., CHORRO, F. J. & LLACER, A. 2013. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patient admission in STEMI. *International Journal of Cardiology*, 166, 77-84.

IBANEZ, B., ALETRAS, A. H., ARAI, A. E., ARHEDEN, H., BAX, J., BERRY, C., BUCCIARELLI-DUCCI, C., CROISILLE, P., DALL'ARMELLINA, E., DHARMAKUMAR, R., EITEL, I., FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ, R., FRIEDRICH, M. G., GARCÍA-DORADO, D., HAUSENLOY, D. J., KIM, R. J., KOZERKE, S., KRAMER, C. M., SALERNO, M., SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, J., SANZ, J. & FUSTER, V. 2019. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 238-256.

IBANEZ, B., JAMES, S., AGEWALL, S., ANTUNES, M. J., BUCCIARELLI-DUCCI, C., BUENO, H., CAFORIO, A. L. P., CREA, F., GOUDEVENOS, J. A., HALVORSEN, S., HINDRICKS, G., KASTRATI, A., LENZEN, M. J., PRESCOTT, E., ROFFI, M., VALGIMIGLI, M., VARENHORST, C., VRANCKX, P., WIDIMSKÝ, P. & GROUP, E. S. D. 2017. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39, 119-177.

INSERTE, J., HERNANDO, V. & GARCIA-DORADO, D. 2012. Contribution of calpains to myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, 96, 23-31.

INVESTIGATORS, T. G. I.-A. 2001. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *The Lancet*, 357, 1915-1924.

- INVESTIGATORS, T. R. 1997. Effects of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade With Tirofiban on Adverse Cardiac Events in Patients With Unstable Angina or Acute Myocardial Infarction Undergoing Coronary Angioplasty. *Circulation*, 96, 1445-1453.
- ISMAIL, M. D., HAN, C. K. & LOCH, A. 2016. Dislodgement of the MGuard Prime MicroNet™ During Primary PCI. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 39, 785-787.
- ITO, H., OKAMURA, A., IWAKURA, K., MASUYAMA, T., HORI, M., TAKIUCHI, S., NEGORO, S., NAKATSUCHI, Y., TANIYAMA, Y., HIGASHINO, Y., FUJII, K. & MINAMINO, T. 1996. Myocardial Perfusion Patterns Related to Thrombolysis in Myocardial Infarction Perfusion Grades After Coronary Angioplasty in Patients With Acute Anterior Wall Myocardial Infarction. *Circulation*, 93, 1993-1999.
- IWAKURA, K., ITO, H., IKUSHIMA, M., KAWANO, S., OKAMURA, A., ASANO, K., KURODA, T., TANAKA, K., MASUYAMA, T., HORI, M. & FUJII, K. 2003. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon inpatients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 1-7.
- JAFFE, R., CHARRON, T., PULEY, G., DICK, A. & STRAUSS, B. H. 2008. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 117, 3152-3156.
- JAFFE, R., DICK, A. & STRAUSS, B. H. 2010. Prevention and Treatment of Microvascular Obstruction-Related Myocardial Injury and Coronary No-Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3, 695-704.
- JOLLY, S. S., CAIRNS, J. A., LAVI, S., CANTOR, W. J., BERNAT, I., CHEEMA, A. N., MORENO, R., KEDEV, S., STANKOVIC, G., RAO, S. V., MEEKS, B., CHOWDHARY, S., GAO, P., SIBBALD, M., VELIANOU, J. L., MEHTA, S. R., TSANG, M., SHETH, T. & DŽAVÍK, V. 2018. Thrombus Aspiration in Patients With High Thrombus Burden in the TOTAL Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 72, 1589-1596.
- JOLLY, S. S., CAIRNS, J. A., YUSUF, S., MEEKS, B., POGUE, J., ROKOSS, M. J., KEDEV, S., THABANE, L., STANKOVIC, G., MORENO, R., GERSHLICK, A., CHOWDHARY, S., LAVI, S., NIEMELÄ, K., STEG, P. G.,

- BERNAT, I., XU, Y., CANTOR, W. J., OVERGAARD, C. B., NABER, C. K., CHEEMA, A. N., WELSH, R. C., BERTRAND, O. F., AVEZUM, A., BHINDI, R., PANCHOLY, S., RAO, S. V., NATARAJAN, M. K., TEN BERG, J. M., SHESTAKOVSKA, O., GAO, P., WIDIMSKY, P. & DŽAVÍK, V. 2015. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *New England Journal of Medicine*, 372, 1389-1398.
- KALUSKI, E., TSAI, S. & KLAPHOLZ, M. 2008. Coronary stenting with MGuard: from conception to human trials. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 9, 88-94.
- KASTRATI, A., MEHILLI, J., SCHÜHLEN, H., DIRSCHINGER, J., DOTZER, F., BERG, J. M. T., NEUMANN, F.-J., BOLLWEIN, H., VOLMER, C., GAWAZ, M., BERGER, P. B. & SCHÖMIG, A. 2004. A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel. *New England Journal of Medicine*, 350, 232-238.
- KAUL, U., SAPRA R FAU - SINGH, B., SINGH B FAU - SUDAN, D., SUDAN D FAU - GHOSE, T., GHOSE T FAU - DIXIT, N. S., DIXIT NS FAU - WASIR, H. S. & WASIR, H. S. 2000. Reversal of slow flow phenomenon during primary stenting by bail-out administration of abciximab. *International Journal of Cardiovascular Interventions*, 3, 35-39.
- KHAN, J. N., GREENWOOD, J. P., NAZIR, S. A., LAI, F. Y., DALBY, M., CURZEN, N., HETHERINGTON, S., KELLY, D. J., BLACKMAN, D., PEEBLES, C., WONG, J., FLATHER, M., SWANTON, H., GERSHLICK, A. H. & MCCANN, G. P. 2016. Infarct Size Following Treatment With Second- versus Third-generation P2Y₁₂ Antagonists in Patients With Multivessel Coronary Disease at ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the CvLPRIT Study. *Journal of the American Heart Association*, 5, e003403.
- KHAN, K. A., QAMAR, N., SAGHIR, T., SIAL, J. A., KUMAR, D., KUMAR, R., QAYYUM, D., YASIN, U., JALBANI, J. & KARIM, M. 2022. Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 15, e011408.

- KILLIP, T., III & KIMBALL, J. T. 1967. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A Two year experience with 250 patients. *American Journal of Cardiology*, 20, 457-464.
- KIRMA, C., IZGI, A., DUNDAR, C., TANALP, A. C., ODUNCU, V., AUNG, S. M., SONMEZ, K., MUTLU, B., OZDEMIR, N. & ERENTUG, V. 2008. Clinical and Procedural Predictors of No-Reflow Phenomenon After Primary Percutaneous Coronary Interventions Experience at a Single Center. *Circulation Journal*, 72, 716-721.
- KITAKAZE, M., ASAKURA, M., KIM, J., SHINTANI, Y., ASANUMA, H., HAMASAKI, T., SEGUCHI, O., MYOISHI, M., MINAMINO, T., OHARA, T., NAGAI, Y., NANTO, S., WATANABE, K., FUKUZAWA, S., HIRAYAMA, A., NAKAMURA, N., KIMURA, K., FUJII, K., ISHIHARA, M., SAITO, Y., TOMOIKE, H. & KITAMURA, S. 2007. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *The Lancet*, 370, 1483-1493.
- KLEINBONGARD, P., BAARS, T., MÖHLENKAMP, S., KAHLERT, P., ERBEL, R. & HEUSCH, G. 2013. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 305, H1222-H1229.
- KLEINBONGARD, P., BÖSE, D., BAARS, T., MÖHLENKAMP, S., KONORZA, T., SCHÖNER, S., ELTER-SCHULZ, M., EGGBRECHT, H., DEGEN, H., HAUDE, M., LEVKAU, B., SCHULZ, R., ERBEL, R. & HEUSCH, G. 2011. Vasoconstrictor Potential of Coronary Aspirate From Patients Undergoing Stenting of Saphenous Vein Aortocoronary Bypass Grafts and Its Pharmacological Attenuation. *Circulation Research*, 108, 344-352.
- KLEINBONGARD, P. & HEUSCH, G. 2022. A fresh look at coronary microembolization. *Nature Reviews Cardiology*, 19, 265-280.
- KLONER, R. A., FORMAN, M. B., GIBBONS, R. J., ROSS, A. M., ALEXANDER, R. W. & STONE, G. W. 2006. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *European Heart Journal*, 27, 2400-2405.
- KOCH, K. T. E. A. 2015. One-year clinical outcomes of the STENTYS Self-Apposing® coronary stent in patients presenting with ST-segment elevation

- myocardial infarction: results from the APPOSITION III registry.
EuroIntervention, 11, 264-271.
- KRYCHTIUK, K. A., VRINTS, C., WOJTA, J., HUBER, K. & SPEIDL, W. S. 2022.
Basic mechanisms in cardiogenic shock: part 2 – biomarkers and treatment options. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 11, 366-374.
- KUNADIAN, V., JAMES, S. K., WOJDYLA, D. M., ZORKUN, C., WU, J., STOREY, R. F., STEG, P. G., KATUS, H., EMANUELSSON, H., HORROW, J., MAYA, J., WALLENTIN, L., HARRINGTON, R. A. & GIBSON, C. M. 2013.
Angiographic Outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). *JACC: Cardiovascular Interventions*, 6, 671-683.
- LABORANTE, R., BIANCHINI, E., RESTIVO, A., CILIBERTI, G., GALLI, M., VERGALLO, R., RODOLICO, D., ZITO, A., PRINCI, G., LEONE, A. M., AURIGEMMA, C., ROMAGNOLI, E., MONTONE, R. A., BURZOTTA, F., TRANI, C., CREA, F. & D'AMARIO, D. 2022. Adenosine as adjunctive therapy in acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 9, 173-182.
- LAGERQVIST, B., FRÖBERT, O., OLIVECRONA, G. K., GUDNASON, T., MAENG, M., ALSTRÖM, P., ANDERSSON, J., CALAIS, F., CARLSSON, J., COLLSTE, O., GÖTBERG, M., HÅRDHAMMAR, P., IOANES, D., KALLRYD, A., LINDER, R., LUNDIN, A., ODENSTEDT, J., OMEROVIC, E., PUSKAR, V., TÖDT, T., ZELLEROTH, E., ÖSTLUND, O. & JAMES, S. K. 2014. Outcomes 1 Year after Thrombus Aspiration for Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 371, 1111-1120.
- LEFKOVITS, J., PLOW, E. F. & TOPOL, E. J. 1995. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptors in Cardiovascular Medicine. *New England Journal of Medicine*, 332, 1553-1559.
- LEINWEBER, K., BÖSE, D., VOGELSANG, M., HAUDE, M., ERBEL, R. & HEUSCH, G. 2006. Intense Vasoconstriction in Response to Aspirate From Stented Saphenous Vein Aortocoronary Bypass Grafts. *Journal of the American College of Cardiology*, 47, 981-986.
- LINCOFF, A. M., KLEIMAN, N. S., KEREIAKES, D. J., FEIT, F., BITTL, J. A., JACKMAN, J. D., SAREMBOCK, I. J., COHEN, D. J., SPRIGGS, D., EBRAHIMI, R., KEREN, G., CARR, J., COHEN, E. A., BETRIU, A.,

- DESMET, W., RUTSCH, W., WILCOX, R. G., DE FEYTER, P. J., VAHANIAN, A., TOPOL, E. J. & INVESTIGATORS, F. T. R.-. 2004. Long-term Efficacy of Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade vs Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Revascularization REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA*, 292, 696-703.
- LIND, L., FUGMANN, A., BRANTH, S., VESSBY, B., MILLGÅRD, J., BERNE, C. & LITHELL, H. 2000. The impairment in endothelial function induced by non-esterified fatty acids can be reversed by insulin. *Clinical Science*, 99, 169-174.
- LOUBEYRE, C., MORICE, M.-C., LEFÈVRE, T., PIÉCHAUD, J.-F., LOUVARD, Y. & DUMAS, P. 2002. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 39, 15-21.
- MADSEN, J. M., KELBÆK, H., NEPPER-CHRISTENSEN, L., JACOBSEN, M. R., AHTAROVSKI, K. A., HØFSTEN, D. E., HOLMVANG, L., PEDERSEN, F., TILSTED, H.-H., AARØE, J., JENSEN, S. E., RAUNGAARD, B., TERKELSEN, C. J., KØBER, L., ENGSTRØM, T. & LØNBORG, J. T. 2022. Clinical outcomes of no stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing deferred primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*, 18, 482-491.
- MAHAFFEY, K. W., PUMA, J. A., BARBAGELATA, N. A., DICARLI, M. F., LEESAR, M. A., BROWNE, K. F., EISENBERG, P. R., BOLLI, R., CASAS, A. C., MOLINA-VIAMONTE, V., ORLANDI, C., BLEVINS, R., GIBBONS, R. J., CALIFF, R. M. & GRANGER, C. B. 1999. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 34, 1711-1720.
- MARIA, G. L. D., ALKHALIL, M., WOLFRUM, M., FAHRNI, G., BORLOTTI, A., GAUGHRAN, L., DAWKINS, S., LANGRISH, J. P., LUCKING, A. J., CHOUDHURY, R. P., PORTO, I., CREA, F., DALL'ARMELLINA, E., CHANNON, K. M., KHARBANDA, R. K. & BANNING, A. P. 2019. Index of Microcirculatory Resistance as a Tool to Characterize Microvascular

- Obstruction and to Predict Infarct Size Regression in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12, 837-848.
- MARZILLI, M., ORSINI, E., MARRACCINI, P. & TESTA, R. 2000. Beneficial Effects of Intracoronary Adenosine as an Adjunct to Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 101, 2154-2159.
- MAZNYCZKA, A. M., OLDROYD, K. G., MCCARTNEY, P., MCENTEGART, M. & BERRY, C. 2019. The Potential Use of the Index of Microcirculatory Resistance to Guide Stratification of Patients for Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 12, 951-966.
- MCCARTNEY, P. J., ETEIBA, H., MAZNYCZKA, A. M., MCENTEGART, M., GREENWOOD, J. P., MUIR, D. F., CHOWDHARY, S., GERSHLICK, A. H., APPLEBY, C., COTTON, J. M., WRAGG, A., CURZEN, N., OLDROYD, K. G., LINDSAY, M., ROCCHICCIOLI, J. P., SHAUKAT, A., GOOD, R., WATKINS, S., ROBERTSON, K., MALKIN, C., MARTIN, L., GILLESPIE, L., FORD, T. J., PETRIE, M. C., MACFARLANE, P. W., TAIT, R. C., WELSH, P., SATTAR, N., WEIR, R. A., FOX, K. A., FORD, I., MCCONNACHIE, A., BERRY, C. & GROUP, F. T. T.-T. 2019. Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321, 56-68.
- MCENTEGART, M. B., KIRTANE, A. J., CRISTEA, E., BRENER, S., MEHRAN, R., FAHY, M., MOSES, J. W. & STONE, G. W. 2012. Intraprocedural Thrombotic Events During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Are Associated With Adverse Outcomes: Analysis From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 59, 1745-1751.
- MCGEOCH, R., WATKINS, S., BERRY, C., STEEDMAN, T., DAVIE, A., BYRNE, J., HILLIS, S., LINDSAY, M., ROBB, S., DARGIE, H. & OLDROYD, K. 2010. The Index of Microcirculatory Resistance Measured Acutely Predicts the Extent and Severity of Myocardial Infarction in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3, 715-722.

- MEHILLI, J., KASTRATI, A., SCHULZ, S., FRÜNGEL, S., NEKOLLA, S. G., MOSHAGE, W., DOTZER, F., HUBER, K., PACHE, J., DIRSCHINGER, J., SEYFARTH, M., MARTINOFF, S., SCHWAIGER, M. & SCHÖMIG, A. 2009. Abciximab in Patients With Acute ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Loading. *Circulation*, 119, 1933-1940.
- MEHRAN, R., RAO, S. V., BHATT, D. L., GIBSON, C. M., CAIXETA, A., EIKELBOOM, J., KAUL, S., WIVIOTT, S. D., MENON, V., NIKOLSKY, E., SEREBRUANY, V., VALGIMIGLI, M., VRANCKX, P., TAGGART, D., SABIK, J. F., CUTLIP, D. E., KRUCOFF, M. W., OHMAN, E. M., STEG, P. G. & WHITE, H. 2011. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation*, 123, 2736-2747.
- MEHTA, R. H., HARJAI, K. J., COX, D., STONE, G. W., BRODIE, B., BOURA, J., O'NEILL, W. & GRINES, C. L. 2003. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 42, 1739-1746.
- MONTALESCOT, G., BARRAGAN, P., WITTENBERG, O., ECOLLAN, P., ELHADAD, S., VILLAIN, P., BOULENC, J.-M., MORICE, M.-C., MAILLARD, L., PANSIÉRI, M., CHOUSSAT, R. & PINTON, P. 2001. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with Coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 344, 1895-1903.
- MONTALESCOT, G., BORENTAIN, M., PAYOT, L., COLLET, J. P. & THOMAS, D. 2004. Early vs Late Administration of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Primary Percutaneous Coronary Intervention of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction A Meta-analysis. *JAMA*, 292, 362-366.
- NAZIR, S. A., MCCANN, G. P., GREENWOOD, J. P., KUNADIAN, V., KHAN, J. N., MAHMOUD, I. Z., BLACKMAN, D. J., BEEN, M., ABRAMS, K. R., SHIPLEY, L., WILCOX, R., ADGEY, A. A. J. & GERSHLICK, A. H. 2016. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *European Heart Journal*, 37, 1910-1919.

- NDREPEPA, G. 2023. Angiographic coronary no-reflow after primary percutaneous coronary intervention – a combination of an insensitive diagnostic method, inappropriate timing and rushed judgement. *EuroIntervention*, 19, e368-e370.
- NICCOLI, G., ALTAMURA, L., FABRETTI, A., LANZA, G. A., BIASUCCI, L. M., REBUZZI, A. G., LEONE, A. M., PORTO, I., BURZOTTA, F., TRANI, C. & CREA, F. 2008. Ethanol Abolishes Ischemic Preconditioning in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 51, 271-275.
- NICCOLI, G., BURZOTTA, F., GALIUTO, L. & CREA, F. 2009. Myocardial No-Reflow in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 54, 281-292.
- NICCOLI, G., MONTONE, R. A., IBANEZ, B., THIELE, H., CREA, F., HEUSCH, G., BULLUCK, H., HAUSENLOY, D. J., BERRY, C., STIERMAIER, T., CAMICI, P. G. & EITEL, I. 2019. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation Research*, 125, 245-258.
- NICCOLI, G., RIGATTIERI, S., DE VITA, M. R., VALGIMIGLI, M., CORVO, P., FABBIOCCHI, F., ROMAGNOLI, E., DE CATERINA, A. R., LA TORRE, G., LO SCHIAVO, P., TARANTINO, F., FERRARI, R., TOMAI, F., OLIVARES, P., COSENTINO, N., D'AMARIO, D., LEONE, A. M., PORTO, I., BURZOTTA, F., TRANI, C. & CREA, F. 2013. Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Intracoronary Adenosine or Nitroprusside After Thrombus Aspiration During Primary Percutaneous Coronary Intervention for the Prevention of Microvascular Obstruction in Acute Myocardial Infarction: The REOPEN-AMI Study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC: Cardiovascular Interventions*, 6, 580-589.
- NICCOLI, G., SCALONE, G., COSENTINO, N., FABRETTI, A., MIRIZZI, A. M., GRAMEGNA, M., PANEBIANCO, M., ROBERTO, M. & CREA, F. 2014a. Protective Effect of Pre-Infarction Angina on Microvascular Obstruction After Primary Percutaneous Coronary Intervention Is Blunted in Humans by Cardiovascular Risk Factors. *Circulation Journal*, 78, 1935-1941.
- NICCOLI, G., SCALONE, G., LERMAN, A. & CREA, F. 2015. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 37, 1024-1033.

- NICCOLI, G., SPAZIANI, C. & CREA, F. 2014b. Left Ventricular Remodeling and 1-Year Clinical Follow-Up of the REOPEN-AMI Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 63, 1454-1455.
- PAHLKE, F., KÖNIG, I. R. & ZIEGLER, A. 2004. Randomization In Treatment Arms (RITA): A randomization program for clinical trials. *Informatik Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, 35, 1-22.
- PORTO, I., SELVANAYAGAM, J. B., GAAL, W. J. V., PRATI, F., CHENG, A., CHANNON, K., NEUBAUER, S. & BANNING, A. P. 2006. Plaque Volume and Occurrence and Location of Periprocedural Myocardial Necrosis After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 114, 662-669.
- QIAN, G., ZHANG, Y., DONG, W., JIANG, Z. C., LI, T., CHENG, L. Q., ZOU, Y. T., JIANG, X. S., ZHOU, H., A, X., LI, P., CHEN, M. L., SU, X., TIAN, J. W., SHI, B., LI, Z. Z., WU, Y. Q., LI, Y. J. & CHEN, Y. D. 2022. Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CHANGE Trial. *Journal of the American Heart Association*, 11, e026232.
- RAWITSCHER, D., LEVIN, T. N., COHEN, I. & FELDMAN, T. 1997. Rapid reversal of no-reflow using abciximab after coronary device intervention. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 42, 187-190.
- REFFELMANN, T. & KLONER, R. A. 2006. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Research in Cardiology*, 101, 359-372.
- REGENFUS, M., SCHLUNDT, C., KRÄHNER, R., SCHÖNEGGER, C., ADLER, W., LUDWIG, J., DANIEL, W. G. & SCHMID, M. 2015. Six-Year Prognostic Value of Microvascular Obstruction After Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction as Assessed by Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance. *American Journal of Cardiology*, 116, 1022-1027.
- RENTOUKAS, I., GIANNOPOULOS, G., KAOUKIS, A., KOSSYVAKIS, C., RAISAKIS, K., DRIVA, M., PANAGOPOULOU, V., TSAROUCAS, K., VAVETSI, S., PYRGAKIS, V. & DEFTEREOS, S. 2010. Cardioprotective Role of Remote Ischemic Perconditioning in Primary Percutaneous

- Coronary Intervention: Enhancement by Opioid Action. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3, 49-55.
- RIKKEN, S. A. O. F., SELVARAJAH, A., HERMANIDES, R. S., COLLER, B. S., GIBSON, C. M., GRANGER, C. B., LAPOSTOLLE, F., POSTMA, S., VAN DE WETERING, H., VAN VLIET, R. C. W., MONTALESCOT, G., TEN BERG, J. M. & VAN 'T HOF, A. W. J. 2023. Prehospital treatment with zalunfiban (RUC-4) in patients with ST- elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the CELEBRATE trial. *American Heart Journal*, 258, 119-128.
- ROTH, G. A., MENSAH, G. A. & FUSTER, V. 2020. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *Journal of the American College of Cardiology*, 76, 2980-2981.
- SAAD, M., STIERMAIER, T., FUERNAU, G., PÖSS, J., DE WAHA-THIELE, S., DESCH, S., THIELE, H. & EITEL, I. 2019. Impact of direct stenting on myocardial injury assessed by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 283, 88-92.
- SARDELLA, G., MANCONE, M., BUCCIARELLI-DUCCI, C., AGATI, L., SCARDALA, R., CARBONE, I., FRANCONI, M., DI ROMA, A., BENEDETTI, G., CONTI, G. & FEDELE, F. 2009. Thrombus Aspiration During Primary Percutaneous Coronary Intervention Improves Myocardial Reperfusion and Reduces Infarct Size: The EXPIRA (Thrombectomy With Export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) Prospective, Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 53, 309-315.
- SATOGAMI, K., INO, Y., KUBO, T., TANIMOTO, T., ORII, M., MATSUO, Y., OTA, S., YAMAGUCHI, T., SHIONO, Y., SHIMAMURA, K., KATAYAMA, Y., AOKI, H., NISHIGUCHI, T., OZAKI, Y., YAMANO, T., KAMEYAMA, T., KUROI, A., KITABATA, H., TANAKA, A., HOZUMI, T. & AKASAKA, T. 2017. Impact of Plaque Rupture Detected by Optical Coherence Tomography on Transmural Extent of Infarction After Successful Stenting in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10, 1025-1033.

- SCARABELLI, T., STEPHANOU, A., RAYMENT, N., PASINI, E., COMINI, L., CURELLO, S., FERRARI, R., KNIGHT, R. & LATCHMAN, D. 2001. Apoptosis of Endothelial Cells Precedes Myocyte Cell Apoptosis in Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation*, 104, 253-256.
- SCARSINI, R., SHANMUGANATHAN, M., KOTRONIAS, R. A., TERENCE-PRINTZIOS, D., BORLOTTI, A., LANGRISH, J. P., LUCKING, A. J., RIBICHINI, F., FERREIRA, V. M., CHANNON, K. M., GARCIA-GARCIA, H. M., BANNING, A. P., DE MARIA, G. L. & OX, A. M. I. S. I. 2021. Angiography-derived index of microcirculatory resistance (IMRangio) as a novel pressure-wire-free tool to assess coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 37, 1801-1813.
- SKYSCHALLY, A., LEINEWEBER, K., GRES, P., HAUDE, M., ERBEL, R. & HEUSCH, G. 2006. Coronary microembolization. *Basic Research in Cardiology*, 101, 373-382.
- SLOTH, A. D., SCHMIDT, M. R., MUNK, K., KHARBANDA, R. K., REDINGTON, A. N., SCHMIDT, M., PEDERSEN, L., SØRENSEN, H. T., BØTKER, H. E. & INVESTIGATORS, C. 2013. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*, 35, 168-175.
- SOEDA, T., HIGUMA, T., ABE, N., YAMADA, M., YOKOYAMA, H., SHIBUTANI, S., ONG, D. S., VERGALLO, R., MINAMI, Y., LEE, H., OKUMURA, K. & JANG, I.-K. 2016. Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 18, 103-110.
- STAKOS, D. A., KAMBAS, K., KONSTANTINIDIS, T., MITROULIS, I., APOSTOLIDOU, E., ARELAKI, S., TSIRONIDOU, V., GIATROMANOLAKI, A., SKENDROS, P., KONSTANTINIDES, S. & RITIS, K. 2015. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 36, 1405-1414.
- STAPLETON, P. A., GOODWILL, A. G., JAMES, M. E., D'AUDIFFRET, A. C. & FRISBEE, J. C. 2010. Differential Impact of Familial Hypercholesterolemia

- and Combined Hyperlipidemia on Vascular Wall and Network Remodeling in Mice. *Microcirculation*, 17, 47-58.
- STIERMAIER, T., JENSEN, J.-O., ROMMEL, K.-P., WAHA-THIELE, S. D., FUERNAU, G., DESCH, S., THIELE, H. & EITEL, I. 2019. Combined Intrahospital Remote Ischemic Preconditioning and Postconditioning Improves Clinical Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation Research*, 124, 1482-1491.
- STIERMAIER, T., JOBS, A., WAHA, S. D., FUERNAU, G., PÖSS, J., DESCH, S., THIELE, H. & EITEL, I. 2017. Optimized Prognosis Assessment in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Using a Cardiac Magnetic Resonance Imaging Risk Score. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 10, e006774.
- STONE, G. W., ABIZAID, A., SILBER, S., DIZON, J. M., MERKELY, B., COSTA, R. A., KORNOWSKI, R., ABIZAID, A., WOJDYŁA, R., MAEHARA, A., DRESSLER, O., BRENER, S. J., BAR, E. & DUDEK, D. 2012a. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh–Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, 1975-1984.
- STONE, G. W., MAEHARA, A., WITZENBICHLER, B., GODLEWSKI, J., PARISE, H., DAMBRINK, J.-H. E., OCHALA, A., CARLTON, T. W., CRISTEA, E., WOLFF, S. D., BRENER, S. J., CHOWDHARY, S., EL-OMAR, M., NEUNTEUFL, T., METZGER, D. C., KARWOSKI, T., DIZON, J. M., MEHRAN, R., GIBSON, C. M. & INFUSE-AMI INVESTIGATORS, F. T. 2012b. Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction: The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA*, 307, 1817-1826.
- STONE, G. W., SELKER, H. P., THIELE, H., PATEL, M. R., UDELSON, J. E., OHMAN, E. M., MAEHARA, A., EITEL, I., GRANGER, C. B., JENKINS, P. L., NICHOLS, M. & BEN-YEHUDA, O. 2016. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 67, 1674-1683.

- STONE, G. W., WITZENBICHLER, B., GUAGLIUMI, G., PERUGA, J. Z., BRODIE, B. R., DUDEK, D., KORNOWSKI, R., HARTMANN, F., GERSH, B. J., POCOCK, S. J., DANGAS, G., WONG, S. C., KIRTANE, A. J., PARISE, H. & MEHRAN, R. 2008. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 358, 2218-2230.
- TANIYAMA, Y., ITO, H., IWAKURA, K., MASUYAMA, T., HORI, M., TAKIUCHI, S., NISHIKAWA, N., HIGASHINO, Y., FUJII, K. & MINAMINO, T. 1997. Beneficial Effect of Intracoronary Verapamil on Microvascular and Myocardial Salvage in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 30, 1193-1199.
- THIELE, H., DE WAHA, S., ZEYMER, U., DESCH, S., SCHELLER, B., LAUER, B., GEISLER, T., GAWAZ, M., GUNKEL, O., BRUCH, L., KLEIN, N., PFEIFFER, D., SCHULER, G. & EITEL, I. 2014. Effect of Aspiration Thrombectomy on Microvascular Obstruction in NSTEMI Patients: The TATORT-NSTEMI Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 1117-1124.
- THIELE, H., ENGELMANN, L., ELSNER, K., KAPPL, M. J., STORCH, W.-H., RAHIMI, K., HARTMANN, A., PFEIFFER, D., KNEISSL, G. D., SCHNEIDER, D., MÖLLER, T., HEBERLING, H. J., WEISE, I., SCHULER, G. & GROUP, F. T. L. P. F. 2005. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 26, 1956-1963.
- THIELE, H., HILDEBRAND, L., SCHIRDEWAHN, C., EITEL, I., ADAMS, V., FUERNAU, G., ERBS, S., LINKE, A., DIEDERICH, K.-W., NOWAK, M., DESCH, S., GUTBERLET, M. & SCHULER, G. 2010a. Impact of High-Dose N-Acetylcysteine Versus Placebo on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Reperfusion Injury in Unselected Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 2201-2209.

- THIELE, H., SCHINDLER, K., FRIEDENBERGER, J., EITEL, I., FÜRNAU, G., GREBE, E., ERBS, S., LINKE, A., MÖBIUS-WINKLER, S., KIVELITZ, D. & SCHULER, G. 2008. Intracoronary Compared With Intravenous Bolus Abciximab Application in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 118, 49-57.
- THIELE, H., WÖHRLE, J., HAMBRECHT, R., RITTGER, H., BIRKEMEYER, R., LAUER, B., NEUHAUS, P., BROSTEANU, O., SICK, P., WIEMER, M., KERBER, S., KLEINERTZ, K., EITEL, I., DESCH, S. & SCHULER, G. 2012a. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *The Lancet*, 379, 923-931.
- THIELE, H., WÖHRLE, J., NEUHAUS, P., BROSTEANU, O., SICK, P., PRONDZINSKY, R., BIRKEMEYER, R., WIEMER, M., KERBER, S., SCHUEHLEN, H., KLEINERTZ, K., AXTHELM, C., ZIMMERMANN, R., RITTGER, H., BRAUN-DULLAEUS, R. C., LAUER, B., BURCKHARDT, W., FERRARI, M., BERGMANN, M. W., HAMBRECHT, R. & SCHULER, G. 2010b. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention: Design and rationale of the Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction (AIDA STEMI) trial. *American Heart Journal*, 159, 547-554.
- THIELE, H., ZEYMER, U., NEUMANN, F.-J., FERENC, M., OLBRICH, H.-G., HAUSLEITER, J., RICHARDT, G., HENNERSDORF, M., EMPEN, K., FUERNAU, G., DESCH, S., EITEL, I., HAMBRECHT, R., FUHRMANN, J., BÖHM, M., EBELT, H., SCHNEIDER, S., SCHULER, G. & WERDAN, K. 2012b. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*, 367, 1287-1296.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., CHAITMAN, B. R., BAX, J. J., MORROW, D. A. & WHITE, H. D. 2018. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 138, e618-e651.
- VALGIMIGLI, M., PERCOCO, G., BARBIERI, D., FERRARI, F., GUARDIGLI, G., PARRINELLO, G., SOUKHOMOVSKAIA, O. & FERRARI, R. 2004. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the

- prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: The advance trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 44, 14-19.
- VAN'T HOF, A. W. J., TEN BERG, J., HEESTERMANS, T., DILL, T., FUNCK, R. C., VAN WERKUM, W., DAMBRINK, J.-H. E., SURYAPRANATA, H., VAN HOUWELINGEN, G., OTTERVANGER, J. P., STELLA, P., GIANNITSIS, E. & HAMM, C. 2008. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 372, 537-546.
- VAN GEUNS, R.-J., TAMBURINO, C., FAJADET, J., VROLIX, M., WITZENBICHLER, B., EECKHOUT, E., SPAULDING, C., RECZUCH, K., LA MANNA, A., SPAARGAREN, R., GARCÍA-GARCÍA, H. M., REGAR, E., CAPODANNO, D., VAN LANGENHOVE, G. & VERHEYE, S. 2012. Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents in Acute Myocardial Infarction: Results From the APPOSITION II Study: Self-Expanding Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 5, 1209-1219.
- VAN KRANENBURG, M., MAGRO, M., THIELE, H., DE WAHA, S., EITEL, I., COCHET, A., COTTIN, Y., ATAR, D., BUSER, P., WU, E., LEE, D., BODI, V., KLUG, G., METZLER, B., DELEWI, R., BERNHARDT, P., ROTTBAUER, W., BOERSMA, E., ZIJLSTRA, F. & VAN GEUNS, R.-J. 2014. Prognostic Value of Microvascular Obstruction and Infarct Size, as Measured by CMR in STEMI Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 7, 930-939.
- VERGALLO R, L. M., BESIS G, MIGLIARO S, RICCHIUTO A, MAINO A, ET AL. 2023. Pre-stenting residual thrombotic volume assessed by dual quantitative coronary angiography predicts microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardiol Angiol*, 71, 421-30.
- VERHEUGT, F. W. A., LIEM, A., ZIJLSTRA, F., MARSH, R. C., VEEN, G. & BRONZWAER, J. G. F. 1998. High Dose Bolus Heparin as Initial Therapy Before Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Results of the

- Heparin in Early Patency (HEAP) Pilot Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 31, 289-293.
- VIJAYALAKSHMI, K., WHITTAKER, V. J., KUNADIAN, B., GRAHAM, J., WRIGHT, R. A., HALL, J. A., SUTTON, A. & DE BELDER, M. A. 2006. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart*, 92, 1278-1284.
- WANG, T. Y., ZHANG, M., FU, Y., ARMSTRONG, P. W., NEWBY, L. K., GIBSON, C. M., MOLITERNO, D. J., VAN DE WERF, F., WHITE, H. D., HARRINGTON, R. A. & ROE, M. T. 2009. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *American Heart Journal*, 157, 716-723.
- WHITE, S. K., FROHLICH, G. M., SADO, D. M., MAESTRINI, V., FONTANA, M., TREIBEL, T. A., TEHRANI, S., FLETT, A. S., MEIER, P., ARITI, C., DAVIES, J. R., MOON, J. C., YELLON, D. M. & HAUSENLOY, D. J. 2015. Remote Ischemic Conditioning Reduces Myocardial Infarct Size and Edema in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 8, 178-188.
- WINCHESTER, D. E., WEN, X., BREARLEY, W. D., PARK, K. E., ANDERSON, R. D. & BAVRY, A. A. 2011. Efficacy and Safety of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors During Elective Coronary Revascularization: A Meta-Analysis of Randomized Trials Performed in the Era of Stents and Thienopyridines. *Journal of the American College of Cardiology*, 57, 1190-1199.
- YANG, X.-M., LIU, Y., CUI, L., YANG, X., LIU, Y., TANDON, N., KAMBAYASHI, J., DOWNEY, J. M. & COHEN, M. V. 2013. Platelet P2Y12 Blockers Confer Direct Postconditioning-Like Protection in Reperfused Rabbit Hearts. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 18, 251-262.
- YELLON, D. M., ACKBARKHAN, A. K., BALGOBIN, V., BULLUCK, H., DEELCHAND, A., DHUNY, M. R., DOMAH, N., GAONEADRY, D., JAGESSUR, R. K., JOONAS, N., KOWLESSUR, S., LUTCHOO, J., NICHOLAS, J. M., PAUVADAY, K., SHAMLOLL, O., WALKER, J. M. & HAUSENLOY, D. J. 2015. Remote Ischemic Conditioning Reduces

- Myocardial Infarct Size in STEMI Patients Treated by Thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 65, 2764-2765.
- YELLON, D. M. & HAUSENLOY, D. J. 2007. Myocardial Reperfusion Injury. *New England Journal of Medicine*, 357, 1121-1135.
- YOSHINO, S., CILLUFFO, R., BEST, P. J. M., ATKINSON, E. J., AOKI, T., CUNNINGHAM, J. M., DE ANDRADE, M., CHOI, B.-J., LERMAN, L. O. & LERMAN, A. 2014. Single nucleotide polymorphisms associated with abnormal coronary microvascular function. *Coronary Artery Disease*, 25, 281-289.
- ZEYMER, U., VAN 'T HOF, A., ADGEY, J., NIBBE, L., CLEMMENSEN, P., CAVALLINI, C., TEN BERG, J., COSTE, P., HUBER, K., DELIARGYRIS, E. N., DAY, J., BERNSTEIN, D., GOLDSTEIN, P., HAMM, C. & STEG, P. G. 2014. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *European Heart Journal*, 35, 2460-2467.
- ZHAO, Z. Q., SATO, H., WILLIAMS, M. W., FERNANDEZ, A. Z. & VINTEN-JOHANSEN, J. 1996. Adenosine A2-receptor activation inhibits neutrophil-mediated injury to coronary endothelium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 271, H1456-H1464.
- ZIJLSTRA, F., ERNST, N., DE BOER, M.-J., NIBBERING, E., SURYAPRANATA, H., HOORNTJE, J. C. A., DAMBRINK, J.-H. E., VAN'T HOF, A. W. J. & VERHEUGT, F. W. A. 2002. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute st elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 39, 1733-1737.

7. Anhang

7.1. Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Holger Thiele
Direktor der Medizinischen Klinik II

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 15-259

Datum: 29. Februar 2016

REVERSE-FLOW. Prospektiver randomisierter Vergleich von Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitoren versus Standardtherapie bei Patienten mit Myokardinfarkt und angiographisch nachgewiesenem No-Reflow

Hier: Amendment – Ihr Schreiben vom 09. Februar 2016

Sehr geehrter Herr Prof. Thiele,

mit Schreiben vom 09. Februar informieren Sie die Ethik-Kommission darüber, dass die Studie REVERSE-FLOW nicht mono-, sondern multizentrisch durchgeführt und der Nachbeobachtungszeitraum auf 5 Jahre erweitert werden soll.

Zur Beratung lagen folgende Unterlagen vor:

- Studienprotokoll in der Version 3.0 vom 09. Februar 2016
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung (Langversion) Version 3 vom 09.02.2016
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung (Kurzversion) Version 2 vom 11.12.2015.

Die Kommission hat **keine Bedenken** gegen die Erweiterungen des Studienvorhabens.
Es gilt weiterhin das positive Votum vom 18.12.2015.

Mit freundlichem Gruß


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismen der MVO (adaptiert von Nicolli 2016)

Abbildung 2: Late-gadolinium enhancement (Gelb=Infarktareal, Orange=MVO)

Abbildung 3: Studien-Flowchart

Abbildung 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Abbildung 5: K-MRT Protokoll

Abbildung 6: Studieneinschlussdiagramm

Abbildung 7: Akuter STEMI mit Verschluss der LAD (links vor, rechts nach PCI)

Abbildung 8: Anteroseptaler Infarkt (Gelb=Infarktareal, Orange=MVO)

Abbildung 9: Akuter STEMI mit Verschluss der RCA (links vor, rechts nach PCI)

Abbildung 10: Inferiorer Infarkt (Gelb=Infarktareal, Orange=MVO)

Abbildung 11: Primäre und sekundäre Endpunkte

Abbildung 12: Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt Infarktgröße

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Inzidenz von angiographischem No-Reflow in großen Studien

Tabelle 2: GP IIb/IIIa-Inhibitoren

Tabelle 3: Blutungsschweregrade nach BARC

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Tabelle 5: Angiographische und prozedurale Charakteristika

Tabelle 6: Ergebnisse kardiale Magnetresonanztomographie

Tabelle 7: 30-Tages Ergebnisse

8. Danksagungen

Im wissenschaftlichen und beruflichen Sinne möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. T. S. und meinem Mentor Prof. Dr. I. E. bedanken, die mich uneingeschränkt und außerordentlich bei der Bewältigung und Auswertung dieser Studie sowie der Dissertation unterstützt und das Projekt mit zu einem erfolgreichen Abschluss gebracht haben. Darüber hinaus bin ich PD Dr. C. K. sehr dankbar, dass sie mir als Mentorin an meiner ersten Wirkstätte des Regiomed Klinikums Lichtenfels beratend und ausbildend zur Seite stand, und zu gutem Schluss auch den Weg nach Lübeck ebnete.

Im persönlichen Sinne möchte ich mich herzlich bei meiner Frau N. für die Unterstützung und den Freiraum zur Verwirklichung der wissenschaftlichen Tätigkeit im beruflichen Alltag bedanken, auch bei meinen und ihren Eltern, die die ärztliche Tätigkeit schätzen und die klinische Forschung unterstützen.