

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor Professor Dr. med. Holger Thiele

**Thrombusaspiration bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und
langer Symptombdauer**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Dr. med. univ. Thomas Stiermaier
aus Zwettl / Österreich

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Desch
2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Doreen Richardt

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 06.06.2016

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1. EINLEITUNG.....	6
2. HINTERGRUND	7
2.1. Der akute ST-Hebungsinfarkt.....	7
2.1.1. <i>Definition</i>	7
2.1.2. <i>Pathophysiologie</i>	9
2.1.3. <i>Klinische Präsentation und Diagnostik</i>	10
2.1.4. <i>Therapie</i>	10
2.1.5. <i>Epidemiologie und Prognose</i>	13
2.2. Thrombusaspiration	15
2.2.1. <i>Technische Aspekte der Thrombusaspiration</i>	15
2.2.2. <i>Klinische Studien zur manuellen Thrombusaspiration bei ST-Hebungsinfarkt</i>	17
3. AUFGABENSTELLUNG	20
4. METHODIK	21
4.1. Studiendesign	21
4.2. Randomisierung und Datenauswertung.....	21
4.3. Perkutane Koronarintervention	22
4.4. Kardiale Magnetresonanztomographie	22
4.4.1. <i>Untersuchungsprotokoll</i>	23
4.4.2. <i>Bildanalyse</i>	24
4.5. Endpunkte.....	25
4.6. Stichprobengröße.....	26
4.7. Statistik	27
5. ERGEBNISSE	28
5.1. Patientencharakteristika.....	29
5.2. Angiographische Ergebnisse und enzymatische Infarktgröße	32
5.3. Ergebnisse der kardialen Magnetresonanztomographie.....	32
5.4. Klinische Ergebnisse.....	36

6. DISKUSSION	37
6.1. Thrombusaspiration bei ST-Hebungsinfarkt.....	37
6.1.1. <i>Empfehlungen in den Leitlinien</i>	38
6.1.2. <i>Mögliche Ursachen für die fehlende Effektivität der Thrombusaspiration</i>	39
6.2. Thrombusaspiration bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt.....	40
6.3. Prävention und Therapie von No-reflow.....	41
6.3.1. <i>Pharmakologische Ansätze</i>	41
6.3.2. <i>Ansätze im Bereich der perkutanen Koronarintervention</i>	42
6.4. Therapie des subakuten ST-Hebungsinfarkts	43
6.5. Limitationen der vorliegenden Studie	45
6.6. Schlussfolgerungen.....	46
7. ZUSAMMENFASSUNG	47
LITERATURVERZEICHNIS.....	48
TABELLENVERZEICHNIS	59
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
CURRICULUM VITAE	61
PUBLIKATIONEN.....	63
DANKSAGUNG	65
ANHANG: Votum der Ethikkommission.....	66

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Männer und Frauen beziehen, in der männlichen Form angeführt (z.B. „Patienten“ statt „Patienten und Patientinnen“). Es wird darauf hingewiesen, dass die Verwendung der männlichen Form als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAR	Area at Risk
EKG	Elektrokardiogramm
GP	Glykoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
%LV	prozentualer Anteil an der linksventrikulären Masse
MBG	Myocardial Blush Grade
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Myocardial Salvage (gerettetes Myokard)
MSI	Myocardial Salvage Index
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (non-ST-elevation myocardial infarction)
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST-elevation myocardial infarction)
TA	Thrombusaspiration
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Thrombusaspiration (TA) während der perkutanen Koronarintervention (PCI) bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) durchgeführt. Diese zeigten zuletzt enttäuschende Ergebnisse ohne Verbesserung der klinischen Prognose^{1, 2}. Zudem wurden Sicherheitsbedenken aufgrund einer erhöhten Rate an Schlaganfällen nach TA aufgeworfen^{2, 3}. In diese Studien wurden jedoch überwiegend Patienten eingeschlossen, die innerhalb weniger Stunden nach Symptombeginn mittels primärer PCI revaskularisiert wurden. Daten zu Patienten mit längerer Beschwerdedauer liegen kaum vor. Aufgrund der prolongierten Stase des Blutflusses in der Koronararterie könnten diese Patienten von einer besonders hohen Thrombuslast betroffen sein und von einer TA profitieren. Die Ergebnisse einiger kleinerer Analysen unterstützen diese Hypothese^{4, 5}. Andererseits verändert sich die Zusammensetzung des thrombotischen Materials mit der Zeit und der Thrombus wird durch die Einlagerung von Fibrin zunehmend organisiert⁶. Diese organisierten Thromben könnten für eine TA ungeeignet und besonders anfällig für eine Embolisation nach proximal oder distal sein. Demnach sind auch negative Auswirkungen in Form von Schlaganfällen oder einer schlechteren myokardialen Perfusion nach TA bei Patienten mit subakutem STEMI denkbar.

Die vorliegende Studie untersuchte daher den Einfluss einer routinemäßigen manuellen TA auf die myokardiale Perfusion – gemessen in Form des Ausmaßes an Mikrovaskulärer Obstruktion (MVO) in der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) – bei Patienten mit subakutem STEMI und einer Symptombdauer von 12 bis 48 Stunden.

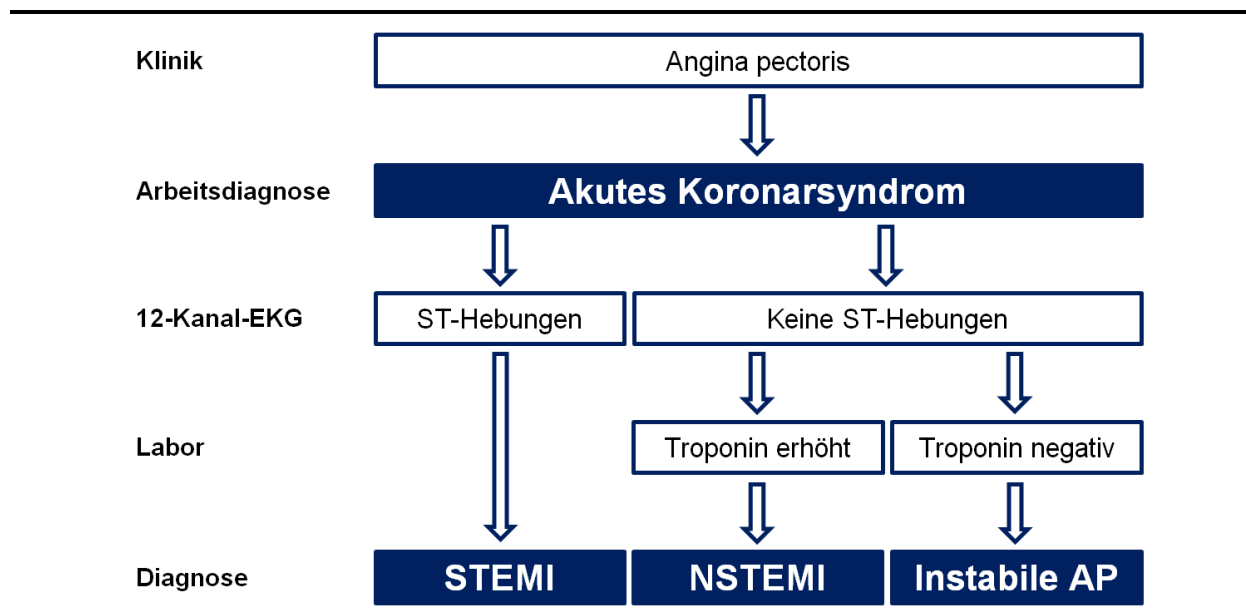
2. HINTERGRUND

2.1. Der akute ST-Hebungsinfarkt

2.1.1. Definition

Im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts (MI) führt eine prolongierte myokardiale Ischämie zu einer Nekrose von Herzmuskelzellen⁷. Entsprechend der dritten universellen Definition erfordert die Diagnose den Anstieg und/oder Abfall kardialer Biomarker (vorzugsweise Troponin mit zumindest einem Wert über der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes) in Verbindung mit ischämietypischen Symptomen, neuen infarkttypischen Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), dem Nachweis eines intrakoronaren Thrombus in der Angiographie bzw. Autopsie oder dem Hinweis auf neue Wandbewegungsstörungen in bildgebenden Verfahren⁷. Gemeinsam mit der instabilen Angina pectoris wird der akute MI unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms zusammengefasst⁷. Die Unterscheidung der beiden Entitäten erfolgt über die Dynamik der kardialen Biomarker, welche im Rahmen einer instabilen Angina pectoris nicht vorhanden ist. Innerhalb des akuten MI wird zwischen dem STEMI und dem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterschieden⁷. ST-Strecken Hebungen von $\geq 0,1\text{mV}$ in zwei benachbarten Ableitungen werden als signifikant angesehen. Eine Ausnahme stellen die Ableitungen V_2 und V_3 dar, in denen folgende alters- und geschlechtsspezifische Grenzwerte zur Anwendung kommen: $\geq 0,2\text{mV}$ bei Männern über 40 Jahren, $\geq 0,25\text{mV}$ bei Männern unter 40 Jahren und $\geq 0,15\text{mV}$ bei Frauen^{7, 8}. Weiterhin deutet ein neu aufgetretener Linksschenkelblock auf einen STEMI hin^{7, 8}. Ein Algorithmus zur Unterscheidung zwischen instabiler Angina pectoris, STEMI und NSTEMI ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1 Algorithmus bei Verdachtsdiagnose akutes Koronarsyndrom (adaptiert nach ⁹⁾)



AP = Angina pectoris; EKG = Elektrokardiogramm; NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI = ST-Hebungsinfarkt

Abgesehen von der Einteilung in STEMI und NSTEMI sieht eine weitere Klassifikation des akuten MI eine Einteilung in fünf Typen entsprechend pathophysiologischer und klinischer Kriterien vor (Tabelle 1) ⁷. Der klassische MI bei akuter Plaqueruptur wird als Typ-1-MI bezeichnet und stellt die häufigste und wichtigste Gruppe dar. Der Typ-2-MI entsteht sekundär durch ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf ohne eine zugrunde liegende koronare Herzkrankheit.

Tabelle 1 Klassifikation des akuten Myokardinfarkts

Typ 1	Spontaner MI durch Thrombenbildung aufgrund oberflächlicher Erosionen oder der Ruptur eines atheromatösen Plaques
Typ 2	MI durch erhöhten Sauerstoffbedarf oder vermindertes Angebot in Abwesenheit einer koronaren Herzkrankheit (z.B. koronarer Vasospasmus, endotheliale Dysfunktion, Koronarembolie, Anämie, Arrhythmien, Hyper-/Hypotension)
Typ 3	Plötzlicher Herztod vermutlich aufgrund einer Myokardischämie (typische Klinik und EKG Veränderungen)
Typ 4a	MI nach PCI
Typ 4b	MI aufgrund einer Stentthrombose
Typ 5	MI nach aortokoronarer Bypassoperation

Entsprechend der Pathophysiologie und der Klinik werden verschiedene Typen des akuten MI unterschieden (adaptiert nach ⁷).

EKG = Elektrokardiogramm; MI = Myokardinfarkt; PCI = perkutane Koronarintervention

2.1.2. Pathophysiologie

In der überwiegenden Zahl der Fälle resultiert ein akuter MI aus einer Plaqueruptur oder aus oberflächlichen Erosionen mit einem teilweisen oder kompletten Verschluss einer epikardialen Koronararterie durch sekundäre Thrombenbildung (Typ-1-MI) ¹⁰. Ein atheromatöser Plaque besteht aus einem lipidreichen Kern und einer fibrösen Kappe, welche den Plaque stabilisiert und die thrombogenen Bestandteile des Kerns von der systemischen Blutzirkulation trennt. Rupturiert die fibröse Kappe infolge von Veränderungen im Kollagenstoffwechsel sowie von inflammatorischen Prozessen, entsteht ein prokoagulatorischer Zustand mit der Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten ¹⁰. Ebenso können oberflächliche Erosionen zu einer Gerinnungsaktivierung und Thrombenbildung führen ¹⁰. Distal der verschlossenen Koronararterie kommt es durch das Perfusionsdefizit zu einer Sauerstoffunterversorgung der Herzmuskelzellen. Diese Ischämie manifestiert sich in Form einer regionalen Wandbewegungsstörung und Ödembildung und stellt zunächst einen reversiblen Zustand dar ¹¹. Tierstudien zeigen jedoch, dass myokardiale Zellen ab einer Ischämiezeit von circa 20 Minuten absterben ^{7, 12}. Im Falle einer persistierenden Ischämie entstehen folglich irreversible Myokardnekrosen, welche sich zeitabhängig von endokardial nach epikardial ausbreiten ¹¹. Ohne Reperfusion endet dies zumeist in einer transmuralen Narbe im distalen Versorgungsgebiet der verschlossenen Koronararterie. Über immunmodulatorische Prozesse sowie eine neurohormonale Aktivierung, welche in der Akutphase hämodynamische Veränderungen kompensieren soll, kommt es im Verlauf zu einem Umbau der Infarkt Narbe ^{13, 14}. Vereinzelt können auch angrenzende, gesunde Myokardabschnitte von strukturellen und funktionellen Veränderungen betroffen sein. Dieses Remodeling trägt entscheidend zur

Entwicklung von Langzeitkomplikationen (z.B. Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen) bei ¹³.

2.1.3. Klinische Präsentation und Diagnostik

Zumeist präsentieren sich Patienten im Falle eines akuten MI mit plötzlich einsetzenden linksthorakalen Schmerzen, welche häufig in den linken Arm bzw. die linke Schulter sowie Hals und Unterkiefer ausstrahlen. Diese typischen Angina pectoris Beschwerden können von Dyspnoe oder vegetativer Symptomatik, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Synkopen oder Kaltschweißigkeit, begleitet sein. Registerdaten zeigen jedoch, dass insbesondere Frauen, Diabetiker und ältere Patienten ein atypisches Beschwerdebild mit variabler Symptomatik aufweisen können ¹⁵.

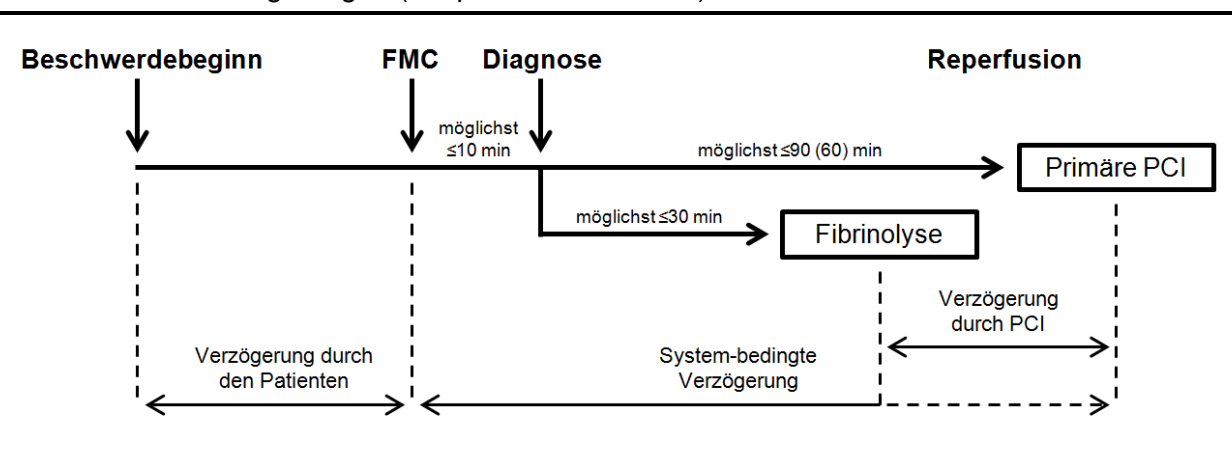
Besteht aufgrund der Anamnese sowie der vorliegenden Klinik der Verdacht auf einen akuten MI, muss unverzüglich ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet werden. Entsprechend der bereits beschriebenen Kriterien kann so die Diagnose eines akuten STEMI gestellt werden ^{7, 8}. Aktuelle Leitlinien sehen die Diagnosesicherung innerhalb von zehn Minuten nach dem medizinischen Erstkontakt vor (Abbildung 2) ⁸. Anschließend muss die beste verfügbare Strategie für eine schnelle Reperfusionstherapie in die Wege geleitet werden. Die laborchemische Bestimmung der kardialen Biomarker sowie der Nachweis von lokalen Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie liefern wertvolle Zusatzinformationen. Die akute Therapie wird durch die Ergebnisse dieser Untersuchungen jedoch nicht beeinflusst und darf durch zusätzliche diagnostische Maßnahmen in keinem Fall verzögert werden ⁸.

2.1.4. Therapie

Die Therapie des akuten STEMI besteht in der schnellstmöglichen Wiederherstellung des Flusses in der verschlossenen Koronararterie. Hierfür stehen

im Wesentlichen zwei Optionen zur Verfügung: die PCI und die Fibrinolyse⁸. Die Bypassoperation spielt bei einem akuten STEMI aufgrund der zeitlichen Verzögerung bis zur Revaskularisation eine untergeordnete Rolle und ist Einzelfällen mit schwieriger Koronaranatomie oder schwerer koronarer Dreigefäßerkrankung vorbehalten^{8, 16}. Der optimale Ablauf vom Beschwerdebeginn bis zur Reperfusion ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2 Bevorzugte Zeitintervalle bei akutem ST-Hebungsinfarkt und mögliche Verzögerungen (adaptiert nach⁸ und¹⁷)



FMC = first medical contact (medizinischer Erstkontakt); PCI = perkutane Koronarintervention

Die primäre PCI stellt die bevorzugte Reperfuptionsstrategie dar, sofern sie innerhalb von 120 Minuten nach medizinischem Erstkontakt durchgeführt werden kann (Klasse I, Evidenzlevel A)⁸. Im Sinne einer bestmöglichen Qualitätssicherung sollte die primäre PCI jedoch innerhalb von 90 Minuten angestrebt werden. Im Falle einer kurzen Symptombdauer, der direkten Vorstellung in einer Klinik mit Herzkatheterlabor oder einem ausgedehnten Infarktareal sehen die Leitlinien eine PCI innerhalb von 60 Minuten nach Vorstellung vor⁸. Kann die primäre PCI nicht innerhalb von 120 Minuten durchgeführt werden, so ist bei Patienten ohne Kontraindikation eine fibrinolytische Therapie indiziert (Klasse I, Evidenzlevel A)⁸. Bei Patienten mit kurzer Symptombdauer (unter zwei Stunden), großem Infarktareal und niedrigem Blutungsrisiko sollte die Fibrinolyse schon in Erwägung gezogen

werden, wenn mehr als 90 Minuten bis zur primären PCI benötigt werden (Klasse IIa, Evidenzlevel B) ⁸. Fällt die Entscheidung auf die Fibrinolyse, sollte diese möglichst innerhalb von 30 Minuten verabreicht werden. Anschließend sollten alle Patienten unverzüglich in eine Klinik mit Herzkatheterlabor und PCI-Bereitschaft transferiert werden (Klasse I, Evidenzlevel A) ⁸. Bei fehlgeschlagener Fibrinolyse (ST-Strecken Resolution <50% nach 60 Minuten; Klasse I, Evidenzlevel A), anhaltenden bzw. wiederkehrenden Beschwerden (Klasse I, Evidenzlevel B) oder Herzversagen bzw. kardiogenem Schock (Klasse I, Evidenzlevel A) wird eine sofortige Koronarangiographie mit ggf. notfallmäßiger PCI (Rescue PCI) empfohlen ⁸. Auch nach erfolgreicher Lyse ist eine angiographische Kontrolle (Klasse I, Evidenzlevel A) innerhalb von drei bis 24 Stunden (Klasse IIa, Evidenzlevel A) indiziert ⁸. Durch den Aufbau regionaler STEMI Netzwerke soll eine rasche Reperfusion mit minimalen Zeitverzögerungen (Abbildung 2) sichergestellt werden.

Unabhängig von der gewählten Reperfusionstherapie sollte bei allen Patienten mit STEMI frühzeitig eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y₁₂-Inhibitor eingeleitet und für 12 Monate fortgeführt werden (Klasse I, Evidenzlevel A) ⁸. Nach primärer PCI sind Prasugrel und Ticagrelor die Präparate der ersten Wahl (Klasse I, Evidenzlevel B) ^{8, 18-20}. Sind diese Substanzen kontraindiziert, wird Clopidogrel empfohlen (Klasse I, Evidenzlevel C) ⁸. Da weder Prasugrel noch Ticagrelor in Verbindung mit einer Lysetherapie getestet wurde, ist Clopidogrel das Mittel der Wahl nach Fibrinolyse (Klasse I, Evidenzlevel A) ⁸. Zusätzlich zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung konnten durch die Gabe von Betablockern, Statinen und Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems protektive Effekte auf das ventrikuläre Remodeling und auch Überlebensvorteile nach STEMI gezeigt werden ²¹⁻²⁵. Bei Patienten mit

eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ist zudem die Gabe eines Aldosteronantagonisten vorteilhaft ^{26, 27}.

2.1.5. Epidemiologie und Prognose

Die koronare Herzkrankheit verursacht ungefähr 13% aller Todesfälle und ist damit die häufigste Todesursache weltweit, wobei der akute MI entscheidend zur Mortalität beiträgt ^{28, 29}. Die jährliche Zahl an Krankenhausaufnahmen aufgrund eines STEMI in Europa und den USA variiert zwischen 44 und 142 pro 100.000 Einwohner ^{30, 31}. Im Gegensatz zur Inzidenz des NSTEMI war die Anzahl an neuen Fällen mit STEMI zuletzt rückläufig ^{31, 32}.

Die Prognose des akuten MI konnte in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert werden ³¹⁻³³. Dies ist in erster Linie auf die Weiterentwicklung und bessere Verfügbarkeit der primären PCI sowie der antithrombozytären Therapie zurückzuführen ³⁰. Dennoch liegt die Krankenhaus- bzw. 30-Tage-Mortalität nach STEMI weiterhin zwischen 4% und 14% und Morbidität und Mortalität sind auch im Langzeitverlauf nicht unerheblich ^{30, 34}. Einige klinische Faktoren wurden mit einer schlechteren Prognose nach STEMI assoziiert. Zur Abschätzung des individuellen Risikos wurden diese Parameter in verschiedene Scores zusammengefasst. Der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risiko-Score ist gut validiert und wird häufig verwendet, obwohl er aus der Zeit vor der primären PCI stammt (Tabelle 2) ^{35, 36}. Die 30-Tages-Mortalität steigt kontinuierlich mit einem höheren TIMI-Score, von 0,8% bei null Punkten bis zu 36% bei über acht Punkten. Auch die 1-Jahres-Mortalität lässt sich mit Hilfe dieses Scores vorhersagen ³⁵. Zusätzlich spielt eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion im Langzeitverlauf eine prognostisch entscheidende Rolle ³⁷.

Tabelle 2 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risiko-Score

Risikofaktor	Punkte
Alter >75 Jahre	3
Alter 65-74 Jahre	2
Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Angina pectoris	1
Systolischer Blutdruck <100 mmHg	3
Herzfrequenz >100/min	2
Killip-Klasse ¹ III oder IV	2
Gewicht <67kg	1
ST-Strecken Hebungen über der Vorderwand oder Linksschenkelblock	1
Zeit bis zur Reperfusion >4 Stunden	1

Der TIMI-Risiko-Score besteht aus acht Parametern und dient zur Abschätzung der Mortalität nach STEMI.

¹ Die Killip-Klassifikation beschreibt Symptome der Herzinsuffizienz bei Patienten mit akutem MI, von keinen Zeichen der Herzinsuffizienz (Klasse I) bis zum kardiogenen Schock (Klasse IV).

Wie schon die empfohlenen Zeitabläufe in den Leitlinien (Abbildung 2) andeuten, ist die unverzügliche Einleitung einer Reperfusionstherapie für die Prognose entscheidend. Verzögerungen im Behandlungsablauf wurden mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ³⁸. Daher ist es das Ziel, den Fluss in der verschlossenen Koronararterie so schnell wie möglich wiederherzustellen. Anhand des TIMI-Flusses in der epikardialen Koronararterie (TIMI 0 = kein Fluss, TIMI 3 = normaler Fluss) kann der Revaskularisationserfolg beurteilt werden. Studien nach Fibrinolyse zeigen, dass nur ein normaler Fluss (TIMI 3) zu einer verbesserten Prognose führt ^{39, 40}. Dies kann durch eine primäre PCI deutlich häufiger erreicht werden als durch die Fibrinolyse ³⁹⁻⁴². Unter anderem können jedoch schwierige anatomische Verhältnisse, eine hohe Thrombuslast, distale Makroembolien, Dissektionen oder Spasmen dazu führen, dass auch durch die PCI das Infarktgefäß nicht zufriedenstellend rekanalisiert werden kann ⁴¹. Zudem bleibt in manchen Fällen der antegrade Fluss trotz erfolgreicher Rekanalisation der Zielläsion eingeschränkt

(Slow-flow oder No-reflow Phänomen), wodurch das Myokard nicht ausreichend perfundiert und die Ischämiezeit verlängert wird. Die myokardiale Perfusion nach PCI kann anhand der ST-Strecken Resolution im EKG sowie angiographisch über das Anfluten und Auswaschen des Kontrastmittels im Myokard (Myocardial Blush Grade [MBG]; MBG 0 = keine Perfusion; MBG 3 = gute Perfusion) indirekt beurteilt werden. No-reflow kann einen ausgeprägten Myokardschaden und eine erhöhte klinische Ereignisrate im Verlauf zur Folge haben ⁴³⁻⁴⁶. Als mögliche Ursachen werden die distale Embolisation von Thromben, mikrovaskuläre Schädigungen, ein Reperfusionsschaden durch die Freisetzung freier Radikale und konsekutivem oxidativem Stress, Vasokonstriktion sowie myokardiale Nekrose und Stunning diskutiert ⁴⁷⁻⁵⁰.

2.2. Thrombusaspiration

Angesichts der führenden pathophysiologischen Rolle von Thromben und deren Einfluss auf den Reperfusionserfolg wurden in den letzten Jahren zahlreiche Strategien zur Reduktion der Thrombuslast im Zielgefäß entwickelt. Zu den vielversprechendsten Ansätzen zählen die intensivierete Thrombozytenaggregationshemmung mittels Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitoren und die TA. Die Aspiration von Thromben während der PCI wurde zuletzt häufig routinemäßig bei Patienten mit akutem MI durchgeführt und auch in zahlreichen klinischen Studien untersucht.

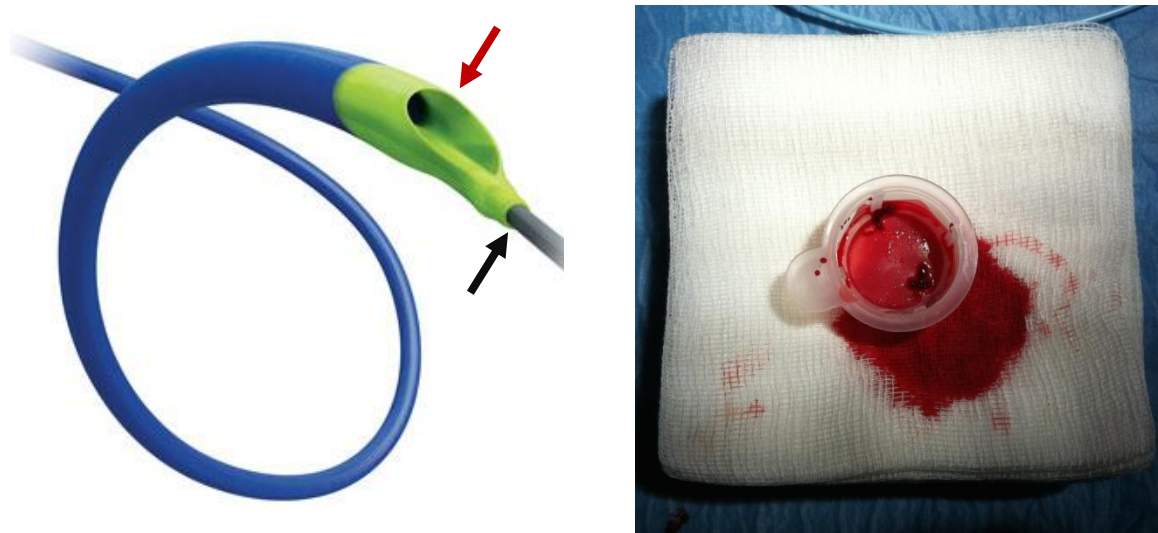
2.2.1. Technische Aspekte der Thrombusaspiration

Im Wesentlichen stehen zwei verschiedene Thrombektomie-Systeme zur Verfügung: manuelle Aspirationskatheter und mechanische (rheolytische) Systeme.

Die Katheter zur manuellen TA haben zumeist eine Größe von sechs French und bestehen aus zwei Lumen (Abbildung 3). Über das kleinere Lumen wird der

Katheter entlang eines Führungsdrahtes in der Koronararterie positioniert. Die Zielläsion muss also zunächst mit einem Draht passiert werden, bevor die TA durchgeführt werden kann. Die manuelle Aspiration des thrombotischen Materials erfolgt über das größere Lumen, welches proximal mit einer Luer-Lock-Spritze verbunden wird. Eine mehrfache Wiederholung der TA soll die Effektivität erhöhen. Mit Hilfe eines Filters können Thromben im Aspirat nachgewiesen sowie deren Größe und Charakteristik festgestellt werden (Abbildung 3).

Abbildung 3 Manueller Aspirationskatheter und Thrombus aus Koronararterie



Links: Katheter zur manuellen TA (Medtronic Export Advance™). Der Katheter wird über das kleinere Lumen entlang eines Führungsdrahtes in der Koronararterie positioniert (schwarzer Pfeil). Anschließend werden über das größere Lumen Thromben aspiriert (roter Pfeil).

Rechts: Thrombotisches Material aus einer Koronararterie.

Quelle linkes Bild: www.medtronic.com

Die Embolisierung von Thromben nach proximal oder distal stellt die größte Gefahr der TA dar⁵¹. Dies kann zu Makro- und Mikroembolien in den Koronararterien mit Beeinträchtigung der myokardialen Perfusion führen. Andererseits können aber durch die Verschleppung von Thromben in die systemische Zirkulation auch Schlaganfälle auftreten. Durch eine kontinuierliche Aspiration während der Passage der Zielläsion nach proximal und distal soll das Risiko für Embolien minimiert werden.

Weitere mögliche Komplikationen sind Dissektionen, Perforationen und Koronarspasmen⁵¹.

Mehrere Hersteller bieten Katheter zur manuellen TA an, wobei Größe und Funktionsweise bei allen Modellen ähnlich sind⁵¹. Einen randomisierten Vergleich der unterschiedlichen Systeme gibt es bislang nicht. Die vorliegenden Daten geben jedoch keinen Hinweis auf Unterschiede hinsichtlich Effektivität oder Sicherheit^{51, 52}.

Mit mechanischen (rheolytischen) Thrombektomie-Systemen werden Thromben durch einen hohen Ansaugdruck, welcher maschinell generiert wird, aspiriert. Zusätzlich sind diese Systeme meist mit Vorrichtungen an der Katheterspitze kombiniert, die Thromben zerkleinern oder auflösen sollen⁵¹. Im Gegensatz zu den manuellen Aspirationskathetern, welche sofort eingesetzt werden können, dauert es einige Zeit, bis diese Systeme vorbereitet sind. Zudem sind die mechanischen Katheter unhandlicher und steifer, wodurch die Anwendung in kleinen oder torquierten Gefäßen erschwert wird⁵¹. Von allen mechanischen Kathetern liegen zum AngioJet System (Boston Scientific/Possis Medical, Minneapolis, Minnesota, USA) die meisten klinischen Daten vor. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und konnten keine eindeutige Verbesserung der myokardialen Perfusion nachweisen⁵³⁻⁵⁶. Auch im direkten Vergleich mit einem manuellen Katheter zeigten sich keine Vorteile^{57, 58}. Angesichts der nicht sonderlich überzeugenden Datenlage sowie der genannten Nachteile in der Handhabung sind mechanische Aspirationskatheter im klinischen Alltag kaum in Verwendung.

2.2.2. Klinische Studien zur manuellen Thrombusaspiration bei ST-Hebungsinfarkt

Neben zahlreichen kleinen Studien wurden in den letzten Jahren auch einige große Untersuchungen zur manuellen TA bei Patienten mit STEMI durchgeführt. Die „Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute

Myocardial Infarction Study (TAPAS)“ randomisierte 1.071 Patienten entweder zu einer konventionellen PCI oder einer PCI mit vorheriger TA und konnte eine Reduktion der Patienten mit einem MBG von 0 oder 1 (26,3% versus 17,1%; $p < 0,001$) sowie eine Steigerung der Anzahl an Patienten mit vollständiger ($\geq 70\%$) ST-Strecken Resolution (44,2% versus 56,6%; $p < 0,001$) durch die TA nachweisen⁵⁹. Außerdem zeigte sich nach einem Jahr eine verminderte Rate an kardialen Todesfällen (6,7% versus 3,6%; $p = 0,02$) sowie erneuten MI (4,3% versus 3,6%; $p = 0,05$) in der TA-Gruppe⁶⁰. Die „Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients with Large Anterior Myocardial Infarction (INFUSE-AMI)“-Studie konnte keine Reduktion der Infarktgröße in der kardialen MRT nach 30 Tagen durch eine TA bei Patienten mit großen Vorderwandinfarkten (Zielläsion im proximalen oder mittleren Ramus interventricularis anterior) zeigen⁶¹. Wie schon bei TAPAS legen die Verlaufsdaten erneut einen klinischen Vorteil nach TA in Form einer Reduktion der Fälle mit neuer Herzinsuffizienz zwischen 30 Tagen und einem Jahr nahe (0,9% versus 4,6%; $p = 0,02$)⁶². Nachdem jedoch weder TAPAS noch INFUSE-AMI für klinische Ereignisse gepowert war, mussten weitere Studien mit primär klinischen Endpunkten folgen. In der „Thrombus Aspiration in STEMI in Scandinavia (TASTE)“-Studie wurden multizentrisch 7.244 Patienten randomisiert¹. Im Vergleich zur konventionellen PCI konnte durch die zusätzliche TA keine Reduktion der 30-Tage-Mortalität erreicht werden (3,0% versus 2,8%; $p = 0,63$). Auch hinsichtlich anderer klinischer Ereignisse sowie der 1-Jahres-Daten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden^{1, 63}. Die „Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI (TOTAL)“ war mit 10.732 randomisierten Patienten die größte Studie zur TA bei STEMI und konnte ebenfalls keinen klinischen Vorteil nach TA zeigen². Der primäre kombinierte Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, erneutem MI, kardiogenem Schock

und Herzversagen (New York Heart Association Klasse IV) nach 180 Tagen, trat in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf (6,9% mit TA versus 7% ohne TA; $p=0,86$). Auch nach einem Jahr zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ⁶⁴. Allerdings wurde in der TA-Gruppe eine erhöhte Rate an Schlaganfällen nach 30 Tagen (0,7% versus 0,3%, $p=0,02$) und einem Jahr (1,2% versus 0,7%; $p=0,02$) festgestellt ^{2, 3, 64}. Diese Ergebnisse, die erst kürzlich veröffentlicht wurden, hatten eine umfangreiche Diskussion hinsichtlich der Sicherheit einer Aspiration von Thromben aus den Koronararterien zur Folge.

3. AUFGABENSTELLUNG

In den eben genannten Studien zur manuellen TA bei STEMI wurden überwiegend Patienten untersucht, die innerhalb von wenigen Stunden nach Symptombeginn mittels primärer PCI revaskularisiert wurden. Aufgrund der prolongierten Stase des Blutflusses in der Koronararterie könnten jedoch insbesondere Patienten mit längerer Beschwerdedauer von einer hohen Thrombuslast betroffen sein und demnach von einer TA profitieren. Andererseits verändert sich die Zusammensetzung des thrombotischen Materials mit der Zeit. Während der Thrombus zunächst relativ weich ist (hoher Anteil an Thrombozyten, wenig Fibrin), nimmt der Fibrinanteil im Verlauf zu und führt zu einer Organisation⁶. Möglicherweise sind diese organisierten Thromben weniger für eine TA geeignet und besonders anfällig für eine Embolisation nach proximal oder distal. Demnach könnte eine TA bei subakutem STEMI auch nachteilig sein und eine mikrovaskuläre Schädigung mit Vergrößerung der Infarktzone zur Folge haben. Wissenschaftliche Daten zur TA bei STEMI mit langer Symptombdauer stehen kaum zur Verfügung. Eine Subgruppenanalyse einer randomisierten Studie zeigte eine Verbesserung des epikardialen Flusses (weniger No-reflow, mehr Patienten mit TIMI 3 Fluss), eine bessere myokardiale Perfusion (mehr Patienten mit MBG 3) und weniger klinische Ereignisse nach TA bei Patienten mit einer Symptombdauer zwischen sechs und 24 Stunden (n=77)⁵. Zudem legte eine weitere Untersuchung nahe, dass eine TA die negativen Auswirkungen einer verzögerten Reperfusion einschränken kann⁴.

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss einer routinemäßigen TA auf das Ausmaß an MVO in der kardialen MRT bei Patienten mit subakutem STEMI mit einer Symptombdauer von 12 bis 48 Stunden.

4. METHODIK

4.1. Studiendesign

Zur Überprüfung der Hypothese, dass eine manuelle TA zu einer Reduktion der MVO bei Patienten mit subakutem STEMI führt, wurde monozentrisch eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt. Patienten im Alter zwischen 18 und 90 Jahren wurden entweder zu PCI mit vorheriger TA oder zu alleiniger PCI in zwei Gruppen randomisiert. Die Symptombdauer musste mindestens 12 Stunden betragen und durfte 48 Stunden nicht überschreiten. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren eine vorangegangene Fibrinolyse, schwere Begleiterkrankungen mit einer eingeschränkten Lebenserwartung unter sechs Monaten oder eine bekannte Kontraindikation zur Durchführung einer kardialen MRT. Der primäre Endpunkt war das Ausmaß an MVO in der Late Gadolinium Enhancement (LGE) Sequenz im kardialen MRT. Alle Patienten wurden im Herzzentrum der Universität Leipzig eingeschlossen.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Auf www.clinicaltrials.gov wurde die Studie unter der Nummer NCT01379248 registriert.

4.2. Randomisierung und Datenauswertung

Die Patienten, die in die Studienteilnahme einwilligten und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden den beiden Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte vor Beginn der Koronarangiographie über eine computergenerierte Liste von zufälligen Nummern nach dem Prinzip der permutierten Blöcke variabler Länge. Die Randomisierungsliste wurde von einem

Experten für Informationstechnologie, der sonst nicht an der Durchführung der Studie beteiligt war, erstellt und verwaltet.

Jene Ärzte, die die Koronarangiographie durchführten, wussten über die Gruppenzugehörigkeit des Patienten Bescheid. Sämtliche Datenauswertungen (inkl. MRT und Koronarangiographie) wurden jedoch verblindet von Ärzten vorgenommen, welche die Randomisierung der jeweiligen Patienten nicht kannten. Die Studienteilnehmer wurden erst nach Beendigung der Studie über die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen informiert.

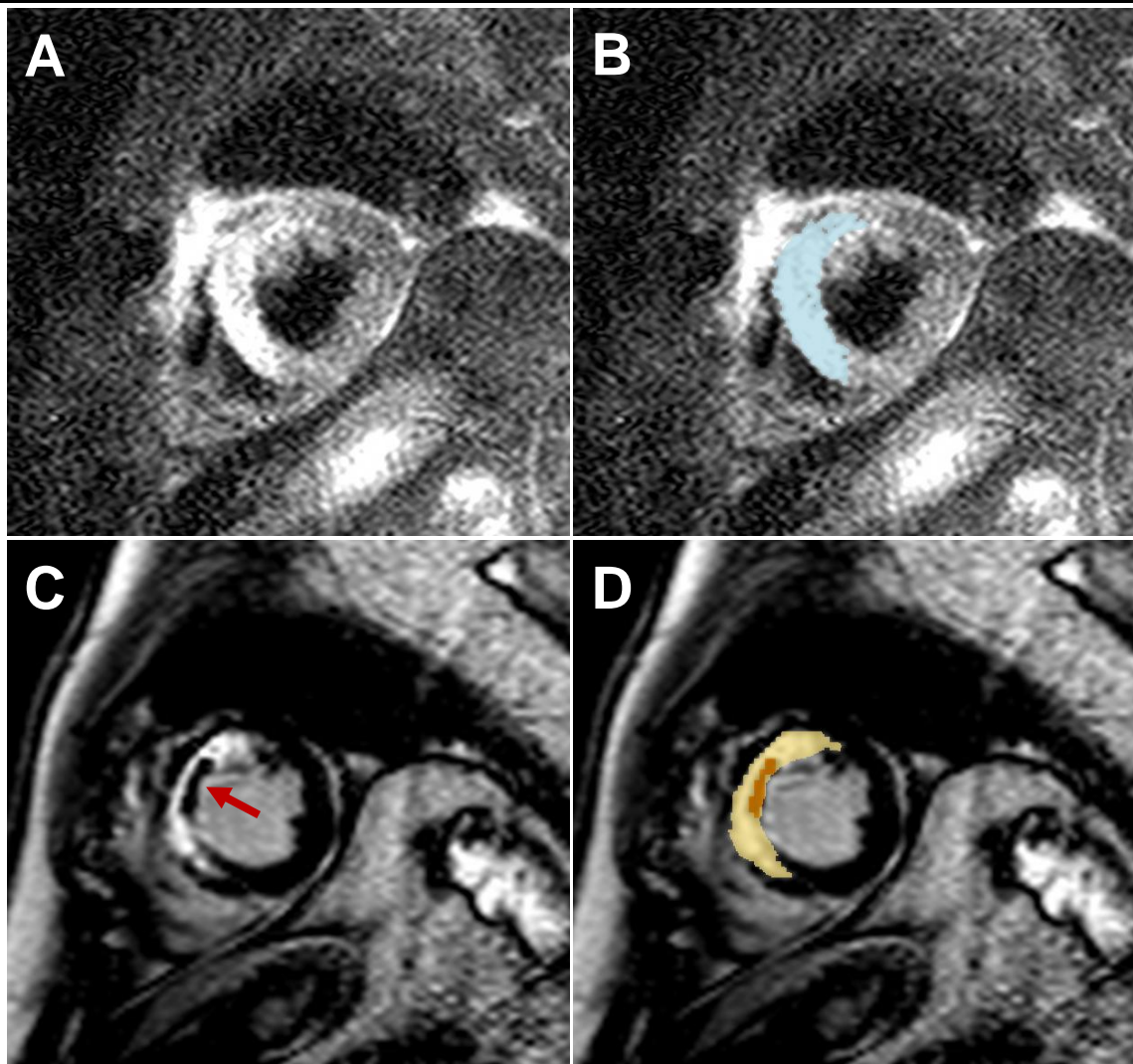
4.3. Perkutane Koronarintervention

Die TA musste vor der ersten Ballondilatation der Zielläsion erfolgen und wurde mit einem manuellen 6-French Aspirationskatheter (Export® AP, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) durchgeführt. Es wurde empfohlen, die Zielläsion zumindest zweimal mit dem Katheter zu passieren, um eine ausreichende TA sicherzustellen. Ansonsten wurde die PCI gemäß den derzeit üblichen Standards vorgenommen. Die Entscheidung bezüglich Stenttyp und Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren wurde dem Untersucher überlassen. Alle Patienten erhielten lebenslang Acetylsalicylsäure, einen P2Y₁₂-Inhibitor für mindestens 12 Monate und die übliche Sekundärprophylaxe nach MI, wie in den Leitlinien empfohlen (in Abwesenheit von Kontraindikationen) ⁸.

4.4. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT wurde innerhalb von vier Tagen nach Randomisierung nach einem standardisierten Protokoll, das bereits in mehreren Studien verwendet wurde, an einem 1,5-Tesla Scanner (Philips Intera CV, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt ⁶⁵⁻⁶⁷.

Abbildung 4 Bestimmung von Area at Risk, Infarktgröße, Myocardial Salvage und Mikrovaskulärer Obstruktion in der kardialen Magnetresonanztomographie



A: T2-gewichtete Sequenz mit hoher Signalintensität (myokardiales Ödem) im Bereich der anteroseptalen Segmente (AAR).

B: Computer-unterstützte Analyse der Signalintensität im T2-gewichteten Bild. Der hellblaue Bereich zeigt eine Signalintensität über zwei Standardabweichungen vom normalen Myokard an.

C: LGE Sequenz mit transmuraler Kontrastmittelanreicherung anteroseptal und ausgeprägter MVO (Pfeil).

D: Computer-unterstützte Analyse der Signalintensität in der LGE Sequenz. Der gelbe Bereich (Infarktgröße) zeigt eine Signalintensität über fünf Standardabweichungen vom gesunden Myokard an. Der orange Bereich markiert die MVO.

Der Vergleich von Ödem (AAR) mit der Infarktgröße zeigt kein relevantes MS.

4.4.1. Untersuchungsprotokoll

Zunächst erfolgte zur Beurteilung der linksventrikulären Volumina und Funktion eine Standard Steady-State Free Precession Sequenz in Kurzachsenschnitten über den gesamten Ventrikel von der Basis bis zum Apex (Schichtdicke 8-10mm). Das

Ausmaß der Area at Risk (AAR, entsprechend dem myokardialen Ödem) wurde in einer T2-gewichteten fettsupprimierten Turbo-Spin-Echo Sequenz (Triple-Inversion-Recovery) in Kurzachsenschnitten ermittelt. Zur Beurteilung der Infarktgröße und der MVO wurden LGE Bilder 15 Minuten nach intravenöser Verabreichung von Gadolinium (gewichtsadaptiert 0,15 mmol/kg Körpergewicht) mittels einer Inversion-Recovery Turbo-Gradient-Echo Sequenz erstellt. Das normale Myokard wurde nach Bestimmung der Inversionszeit anhand einer Look-Locker Sequenz genullt. Die Quantifizierung der Infarktgröße und MVO erfolgte ebenfalls im Kurzachsenstapel (Schichtdicke 8-10mm). Ein hypointenser Kern innerhalb der hyperintensiven Infarktzone wurde als MVO definiert (Abbildung 4).

4.4.2. Bildanalyse

Zur verblindeten Auswertung wurden die MRT Bilder an das Universitäre Herzzentrum Lübeck versendet. Die Bildanalyse erfolgte mittels einer zertifizierten Software (cmr42, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Kanada). Zur Ermittlung des Ödems, der Infarktzone und der MVO wurden semi-automatische Computer-unterstützte Grenzwerte verwendet, wobei zumindest zehn benachbarte myokardiale Pixel den Grenzwert überschreiten mussten.

Die Bestimmung der linksventrikulären Masse, Funktion und Volumina erfolgte über die endo- und epikardialen Konturen in Kurzachsenschnitten über den gesamten linken Ventrikel. Die AAR entsprach dem Ausmaß des myokardialen Ödems, definiert als Abweichung der Signalintensität von mehr als zwei Standardabweichungen vom normalen Myokard (Abbildung 4). Die Infarktgröße wurde mit einer Signalintensität von mehr als fünf Standardabweichungen vom umgebenden Myokard in den LGE Bildern bestimmt (Abbildung 4). MVO wurde in die Infarktgröße inkludiert und auch separat quantifiziert. Infarktgröße, AAR und MVO

wurden zusätzlich als Prozentsatz der linksventrikulären Masse (%LV) angegeben. Die Differenz aus der AAR und der finalen Infarktgröße wurde als Myocardial Salvage (MS, gerettetes Myokard) definiert. Der MS-Index (MSI) wurde über die Formel $((AAR - \text{Infarktgröße}) / AAR) * 100$ berechnet.

Das Studienteam hat auch auf wissenschaftlicher Ebene große Erfahrung mit der Durchführung und Auswertung von kardialen MRT Untersuchungen^{65, 67}.

4.5. Endpunkte

Der primäre Endpunkt war das Ausmaß an MVO in der kardialen MRT in der Intention-to-treat Population. Die als MVO bezeichnete, hypointense Zone innerhalb des Infarktgebietes ist Ausdruck einer stark geschädigten Mikrozirkulation – verursacht unter anderem durch Mikroembolien – und entspricht dem angiographischen No-reflow Phänomen⁶⁸. In einer großen Studie an 738 Patienten nach primärer PCI aufgrund eines STEMI konnte bei 42% der Patienten MVO im MRT nachgewiesen werden⁶⁹. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass das Vorhandensein von MVO ein prognostisch ungünstiges Zeichen ist^{68, 69}.

Sekundäre Endpunkte im MRT waren die Infarktgröße, das MS sowie die linksventrikuläre Funktion und die Volumina. Außerdem wurde eine verblindete Auswertung der angiographischen Parameter zur Beurteilung des Reperfusionserfolges durchgeführt. Der Fluss in der Koronararterie nach der PCI wurde anhand des TIMI-Flusses beurteilt: TIMI 0 = kein antegrader Fluss distal des Verschlusses; TIMI 1 = das Kontrastmittel passiert die Stenose, bleibt dann aber liegen und füllt die distalen Anteile der Koronararterie nicht vollständig aus; TIMI 2 = das Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das distale Gefäß vollständig aus, die Geschwindigkeit des Einstroms und/oder die Auswaschgeschwindigkeit sind jedoch verlangsamt; und TIMI 3 = normaler antegrader Fluss⁷⁰. Außerdem wurde

der MBG ermittelt: MBG 0 = keine Anreicherung von Kontrastmittel im Myokard; MBG 1 = minimale Kontrastmittelanreicherung; MBG 2 = moderate Anreicherung, aber weniger als im nicht-infarzierten Myokard; und MBG 3 = normale Anreicherung von Kontrastmittel im Myokard ⁷¹. Die Bildung von Kollateralen wurde anhand der Rentrop-Klassifikation beurteilt: Grad 0 = keine sichtbaren Kollateralen; Grad 1 = Kontrastierung von Seitästen der Infarktarterie; Grad 2 = teilweise Füllung des epikardialen Gefäßes der Infarktarterie; und Grad 3 = komplette Füllung des epikardialen Gefäßes ⁷². High-sensitivity Troponin T wurde nach 24 und 48 Stunden zur Bestimmung der enzymatischen Infarktgröße gemessen. Die klinischen Endpunkte wurden 30 Tage nach Randomisierung erhoben und umfassten Tod, kardiovaskulärer Tod, erneuter MI, erneute Revaskularisation des Zielgefäßes, Stent-Thrombose und Schlaganfall. Die genaue Definition dieser Endpunkte erfolgte entsprechend der aktuellen Empfehlungen ⁷³.

4.6. Stichprobengröße

Die notwendige Größe der Studienpopulation wurde für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des primären Endpunktes errechnet. Basierend auf den Ergebnissen früherer Studien sowie eigener Daten wurde eine mittlere Differenz an MVO von 2,0%LV mit einer Standardabweichung von 3,5% angenommen ⁷⁴. Dementsprechend wäre eine Stichprobengröße von 132 Patienten nötig gewesen, um die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht, mit einer statistischen Power von 90% (zweiseitiger t-Test, $\alpha=0,05$) zu verwerfen. Unter der Annahme, dass bei 15% der Patienten kein MRT durchgeführt werden kann oder die Untersuchungen nicht auswertbar sind, wurden 152 Patienten randomisiert. Zur Bestimmung der Stichprobengröße wurde SiZ (Cytel, Cambridge, Massachusetts, USA) verwendet.

4.7. Statistik

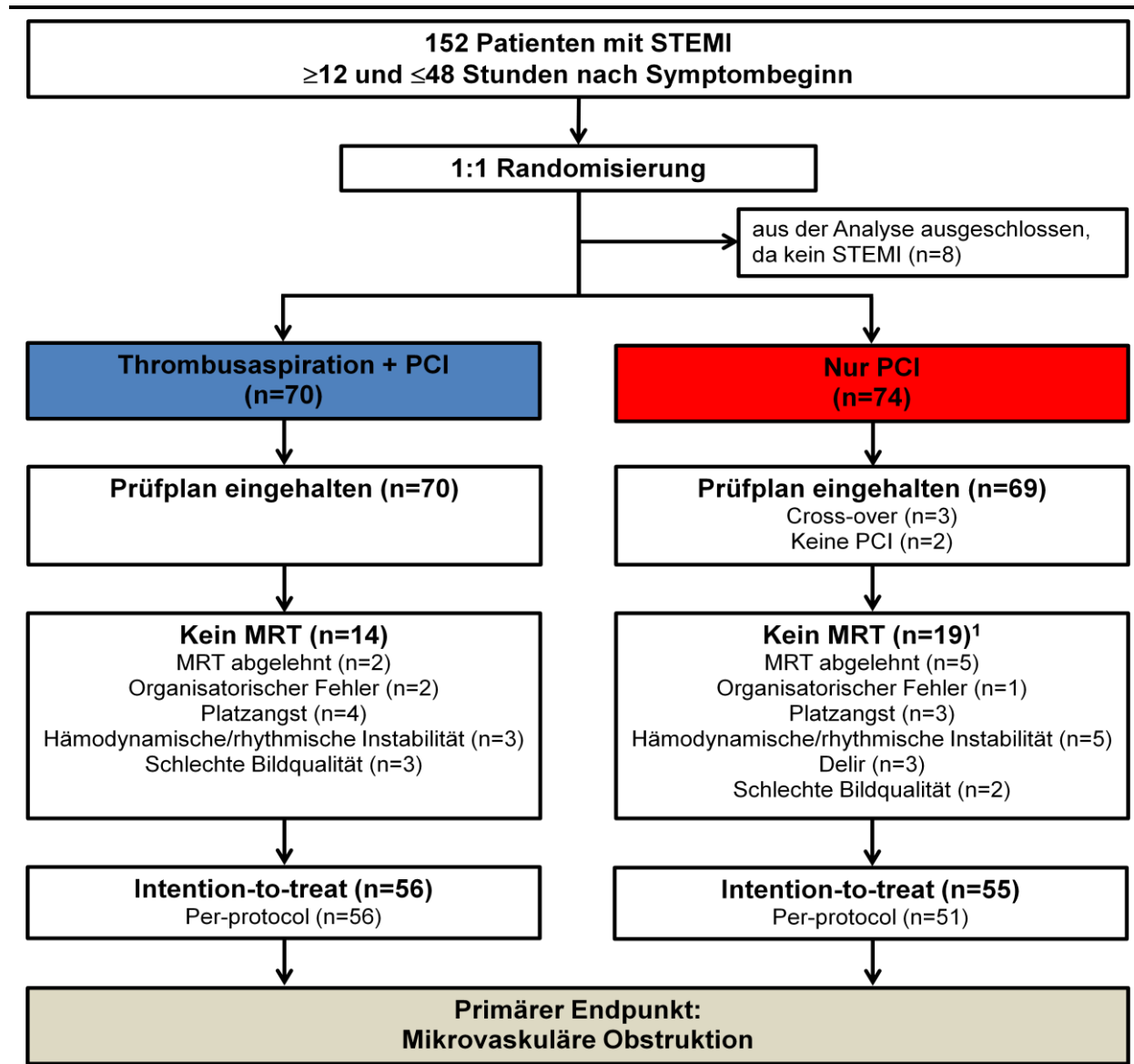
Kategoriale Variablen werden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten angegeben und mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung sowie, wenn angebracht, 95% Konfidenzintervallen dargestellt. Der Vergleich erfolgte mit Hilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben und Varianzanalysen. Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Die erhobenen Daten wurden sowohl nach dem Intention-to-treat Prinzip (Analyse des primären Endpunktes) als auch in der Per-protocol Population ausgewertet. In die Intention-to-treat Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit subakutem STEMI eingeschlossen, unabhängig davon, ob die angestrebte Behandlung tatsächlich gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt wurde. Patienten, die nach diagnostischer Abklärung keinen STEMI hatten (unauffällige Koronararterien, keine Erhöhung der kardialen Enzyme, kein Ödem im MRT), wurden aus der Auswertung ausgeschlossen (n=8). Die Per-protocol Population enthielt alle Patienten mit subakutem STEMI, bei denen die Therapie wie vorgesehen durchgeführt wurde.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 17.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt.

5. ERGEBNISSE

Im Zeitraum von März 2011 bis November 2014 wurden insgesamt 152 Patienten randomisiert (Abbildung 5). Acht Patienten hatten keinen STEMI und wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Abbildung 5 Ablaufplan der Studie



Der Ablaufplan zeigt die Zahl der randomisierten Patienten und die Anzahl, bei denen letztendlich der primäre Endpunkt analysiert wurde.

¹ Von den 69 Patienten, bei denen die vorgesehene Behandlung korrekt durchgeführt wurde, erhielten 18 kein MRT.

MRT = Magnetresonanztomographie; PCI = perkutane Koronarintervention; STEMI = ST-Hebungsinfarkt

In der Gruppe ohne TA wurde der Prüfplan bei fünf Patienten nicht eingehalten und aufgrund von Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT oder schlechter Bildqualität konnte der primäre Endpunkt bei 33 Patienten nicht beurteilt werden. Somit ergab sich eine Intention-to-treat Population von 56 bzw. 55 Patienten und eine Per-protocol Population von 56 bzw. 51 Patienten (Abbildung 5).

5.1. Patientencharakteristika

Die klinischen und angiographischen Patientencharakteristika sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Eröffnung des Infarktgefäßes lag im Gesamtkollektiv bei 28 ± 12 Stunden und war in den beiden Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,17$).

Angiographisch wurde bei der Mehrzahl der Patienten ein kompletter Verschluss des Infarktgefäßes – entsprechend einem TIMI-Thrombus-Grad von 5 – festgestellt ($n=90$; 63%). Bei 89 Patienten (62%) zeigten sich Kollateralen zum Infarktgefäß ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,23$). Bei fünf Patienten konnte der Aspirationskatheter nicht erfolgreich bis zur Zielläsion vorgebracht werden. Nach erfolgreicher Passage der Zielläsion wurde bei über 60% der Patienten auch ein makroskopisch sichtbarer Thrombus aspiriert. In drei Fällen entschieden die Interventionalisten aufgrund eines schlechten Ergebnisses nach konventioneller PCI entgegen der Randomisierung eine TA als Notfallmaßnahme (Bailout) durchzuführen. GP IIb/IIIa-Inhibitoren wurden bei 18 Patienten (25%) mit TA und bei 21 Patienten (28%) ohne TA verabreicht ($p=0,85$). In der Gruppe mit TA wurde signifikant häufiger eine primäre Stentimplantation ohne Vordilatation durchgeführt ($p<0,001$; Tabelle 4).

Tabelle 3 Klinische Patientencharakteristika

Variable	TA+PCI (n=70)	Nur PCI (n=74)
Alter (Jahre)	66 ± 12	66 ± 15
Männer	48/70 (69)	59/74 (80)
Nikotinabusus	25/70 (36)	31/72 (43)
Arterielle Hypertonie	55/70 (79)	48/74 (65)
Hyperlipidämie	11/70 (16)	17/74 (23)
Diabetes mellitus	22/70 (31)	25/74 (34)
Body Mass Index (kg/m ²)	28,9 ± 3,8	28,6 ± 4,7
Vorheriger Myokardinfarkt	2/70 (3)	4/74 (5)
Vorherige Bypassoperation	2/70 (3)	0/74 (0)
Glomeruläre Filtrationsrate ¹ (ml/min/1,73 m ²)	86 ± 27	79 ± 26
Killip-Klasse bei Aufnahme		
1 (keine Herzinsuffizienz)	61/70 (87)	61/74 (82)
2 (feinblasige Rasselgeräusche über der Lunge)	5/70 (7)	8/74 (11)
3 (Lungenödem)	2/70 (3)	1/74 (1)
4 (Kardiogener Schock)	2/70 (3)	4/74 (5)
Anhaltende Ischämie bei Aufnahme	28/57 (49)	34/62 (55)
Kardiogener Schock	2/70 (3)	4/74 (5)
Door-to-balloon Zeit (Minuten)	78 ± 150	62 ± 105
Zeit vom Beschwerdebeginn bis zur PCI (Stunden)	26 ± 13	29 ± 12
Medikation vor Aufnahme		
Aspirin	61/70 (87)	55/74 (74)
P2Y ₁₂ -Inhibitor	36/70 (51)	33/74 (45)
Statin	11/70 (16)	15/74 (20)
Betablocker ²	38/70 (54)	27/74 (37)
ACE-Hemmer/AT-Rezeptor-Antagonist	36/70 (51)	37/74 (50)
Orale Antikoagulation	2/70 (3)	4/74 (5)

Die Daten werden als Anzahl (%) bzw. als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

¹ abgeschätzt anhand der MDRD (modification of diet in renal disease) Formel

² p-Wert = 0,04

ACE = angiotensin converting enzyme; AT = Angiotensin; PCI = perkutane Koronarintervention;
TA = Thrombusaspiration

Tabelle 4 Angiographische Charakteristika

Variable	TA+PCI (n=70)	Nur PCI (n=74)
Mehrfäßkrankung	38/70 (54)	44/74 (60)
Infarktgefäß		
Ramus interventricularis anterior	38/70 (54)	32/72 (44)
Ramus circumflexus	11/70 (16)	9/72 (13)
Rechte Koronararterie	21/70 (30)	31/72 (43)
TIMI-Fluss vor PCI		
0	44/70 (63)	46/74 (62)
1	3/70 (4)	2/74 (3)
2	14/70 (20)	13/74 (18)
3	9/70 (13)	12/74 (18)
TIMI-Thrombus-Grad vor Drahtpassage		
0 (kein Thrombus)	5/70 (7)	12/74 (16)
1 (Möglicher Thrombus)	1/70 (1)	1/74 (1)
2 (Definitiver Thrombus, <0,5 x Gefäßdiameter)	2/70 (3)	0/74 (0)
3 (Definitiver Thrombus, 0,5-2 x Gefäßdiameter)	8/70 (11)	4/74 (5)
4 (Definitiver Thrombus, >2 x Gefäßdiameter)	9/70 (13)	11/74 (15)
5 (Kompletter Gefäßverschluss)	44/70 (63)	46/74 (62)
Myocardial Blush Grade vor PCI		
0	52/70 (74)	53/74 (72)
1	5/70 (7)	4/74 (5)
2	4/70 (6)	6/74 (8)
3	9/70 (13)	11/74 (15)
Vordilatation ¹	27/70 (39)	54/74 (75)
Nachdilataion	7/69 (10)	14/72 (19)
Sichtbarer Thrombus im Aspirat ²	31/51 (61)	2/3 (67)
Anzahl an Stents	1,6 ± 0,9	1,8 ± 1,2
Drug-eluting Stent	50/69 (73)	44/72 (61)

Die Daten werden als Anzahl (%) bzw. als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

¹ p-Wert <0,001

² Bei drei Patienten, die in die Behandlungsgruppe ohne TA randomisiert wurden, wurde dennoch eine TA als Bailout-Maßnahme durchgeführt (Cross-over).

PCI = perkutane Koronarintervention; TA = Thrombusaspiration; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction

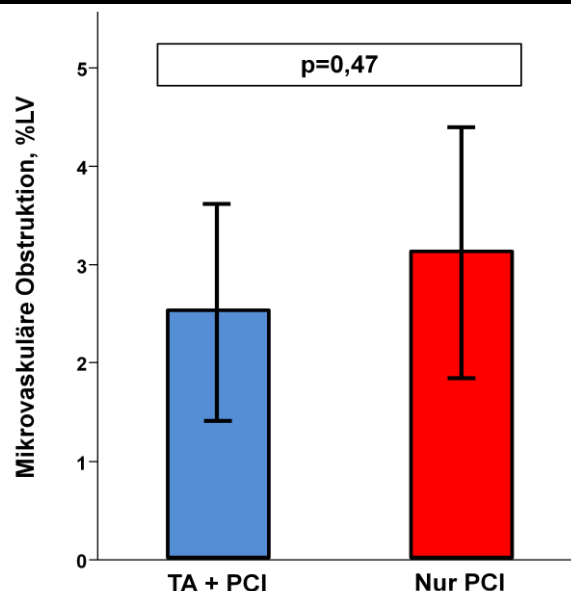
5.2. Angiographische Ergebnisse und enzymatische Infarktgröße

Ein uneingeschränkter Fluss im Infarktgefäß (TIMI 3 Fluss) wurde bei 54 Patienten (78%) in der Gruppe mit TA und bei 50 Patienten (69%) in der Kontrollgruppe erreicht ($p=0,44$). Auch die Anzahl der Patienten, die nach der PCI einen MBG von 3 hatten, war nicht signifikant unterschiedlich (70% nach TA versus 65% ohne TA; $p=0,83$). Die enzymatische Infarktgröße in Form der Höhe des high-sensitivity Troponin T Spiegels war weder nach 24 Stunden ($3.031 \pm 2.189\text{ng/l}$ mit TA versus $2.588 \pm 1.908\text{ng/l}$ ohne TA; $p=0,24$) noch nach 48 Stunden ($2.995 \pm 2.385\text{ng/l}$ mit TA versus $3.150 \pm 2.140\text{ng/l}$ ohne TA; $p=0,75$) signifikant unterschiedlich.

5.3. Ergebnisse der kardialen Magnetresonanztomographie

Die Ergebnisse der kardialen MRT, die im Mittel $2,3 \pm 2,0$ Tage nach der PCI durchgeführt wurde, sind in Tabelle 5 sowie den Abbildungen 6, 7 und 8 dargestellt.

Abbildung 6 Ausmaß an Mikrovaskulärer Obstruktion



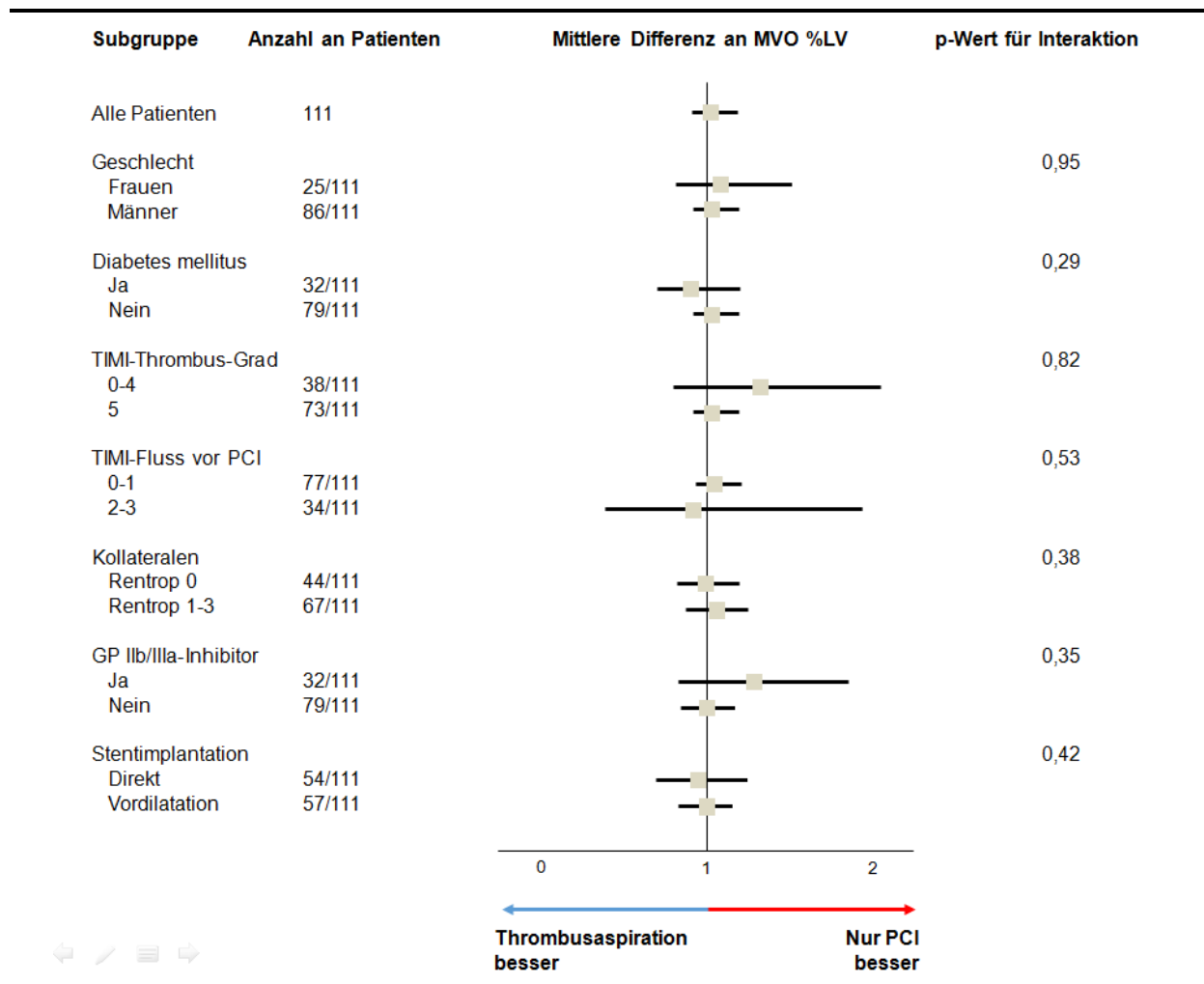
Dargestellt ist das Ausmaß an MVO (%LV) bei Patienten mit und ohne TA.

Die Fehlerbalken zeigen 95% Konfidenzintervalle.

%LV = prozentualer Anteil an der linksventrikulären Masse; PCI = perkutane Koronarintervention; TA = Thrombusaspiration

MVO zeigte sich bei 33 Patienten (59%) nach TA und bei 35 Patienten (64%) in der Kontrollgruppe ($p=0,69$). Der primäre Endpunkt der Studie – das Ausmaß der MVO – lag bei $2,5 \pm 4,0\%$ LV in der TA-Gruppe und bei $3,1 \pm 4,4\%$ LV bei Patienten ohne TA ($p=0,47$; Tabelle 5 und Abbildung 6). Auch in der Per-protocol Analyse waren die Ergebnisse in beiden Gruppen ähnlich. In einer Subgruppen-Analyse wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des primären Endpunktes festgestellt und es konnte somit in keiner Patientenpopulation ein Vorteil durch die TA nachgewiesen werden (Abbildung 7).

Abbildung 7 Subgruppen-Analyse für das Ausmaß an Mikrovaskulärer Obstruktion



Dargestellt sind die mittlere Differenz und 95% Konfidenzintervalle für den primären Endpunkt – Ausmaß der MVO – in vordefinierten Subgruppen nach TA und nach alleiniger PCI.

GP = Glykoprotein; %LV = prozentualer Anteil an der linksventrikulären Masse; PCI = perkutane Koronarintervention; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction

Tabelle 5 Ergebnisse der kardialen Magnetresonanztomographie

Variable	TA+PCI (n=56)	Nur PCI (n=55)	p
Zeit zwischen PCI und MRT (Tage)	2,2 ± 1,5	2,4 ± 2,4	0,66
Linksventrikuläre Masse (g)	147 ± 45	140 ± 36	0,36
Mikrovaskuläre Obstruktion (g)	4,2 ± 7,8	4,7 ± 7,5	0,77
Mikrovaskuläre Obstruktion (%LV)	2,5 ± 4,0	3,1 ± 4,4	0,47
Infarktgröße (g)	44,0 ± 28,0	38,6 ± 26,8	0,32
Infarktgröße (%LV)	29,5 ± 16,6	27,2 ± 16,7	0,49
Area at Risk (g)	57,0 ± 28,6	49,6 ± 23,9	0,17
Area at Risk (%LV)	38,9 ± 16,1	37,1 ± 16,3	0,59
Myocardial Salvage (g)	12,5 ± 8,5	11,8 ± 12,7	0,77
Myocardial Salvage Index (%Area at Risk)	26,2 ± 21,2	28,8 ± 30,8	0,63
LV Ejektionsfraktion (%)	46,4 ± 10,7	44,8 ± 11,5	0,44
LV enddiastolisches Volumen (mL)	160 ± 52	157 ± 42	0,77
LV endsystolisches Volumen (mL)	88 ± 38	89 ± 34	0,89

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

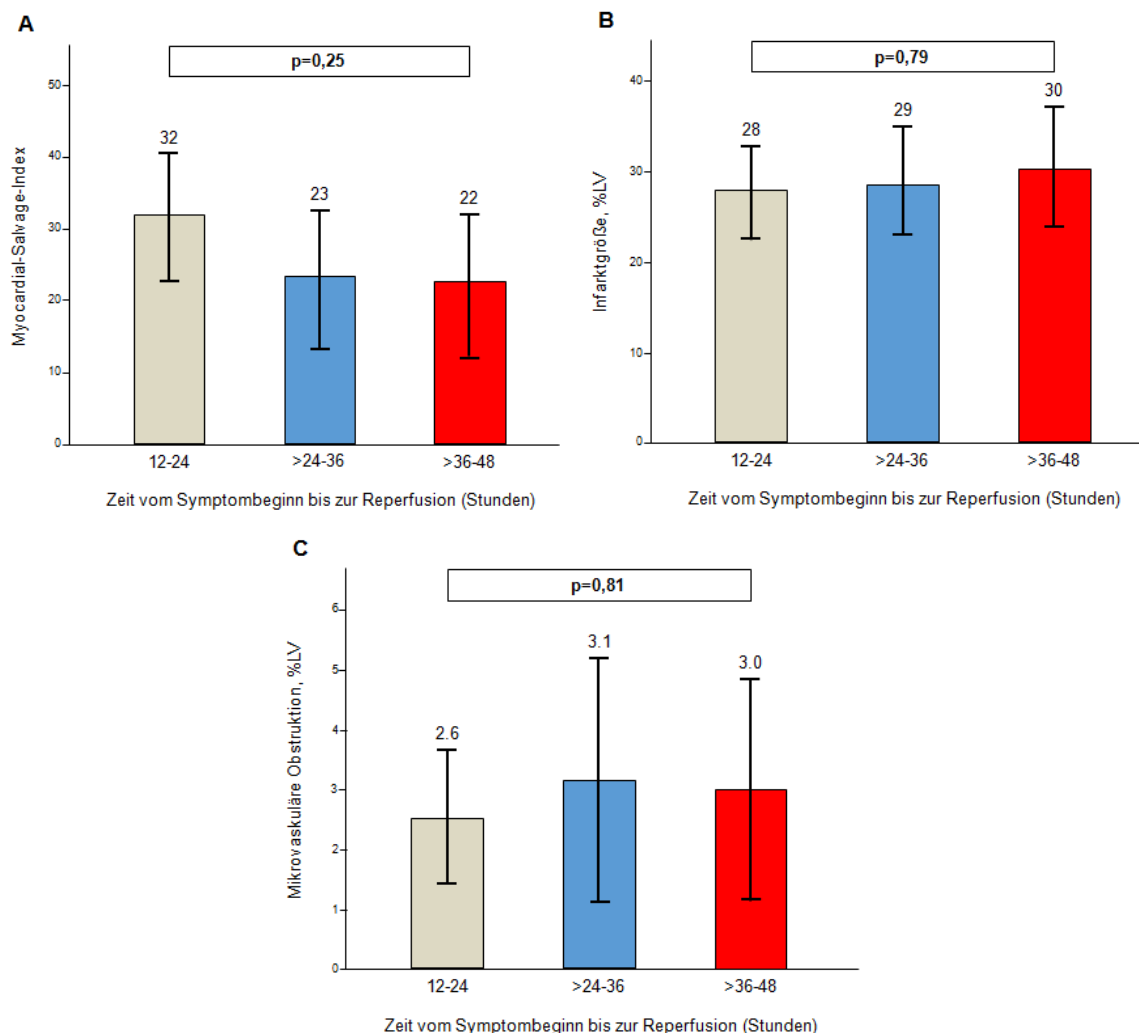
LV = linksventrikulär; %LV = prozentualer Anteil an der linksventrikulären Masse; MRT = Magnetresonanztomographie; PCI = perkutane Koronarintervention; TA = Thrombusaspiration

Im Gesamtkollektiv lag die endgültige Infarktgröße bei $28 \pm 17\%$ LV bei einer AAR von $38 \pm 16\%$ LV und einem MSI von 27 ± 26 , wobei 60% der Patienten einen MSI über 10 hatten. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion war moderat eingeschränkt ($45 \pm 11\%$). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Infarktgröße, des MSI, der linksventrikulären Volumina oder der Ejektionsfraktion (Tabelle 5).

Asymptomatische Patienten und Patienten mit anhaltenden Ischämiezeichen bei Aufnahme hatten einen ähnlichen MSI (33 ± 29 versus 26 ± 25 ; $p=0,31$). Allerdings zeigte sich bei Patienten mit einem guten oder nur leicht eingeschränkten Fluss vor PCI (TIMI-Fluss 3 oder 2) ein deutlich besserer MSI als bei Patienten mit stark eingeschränktem Fluss oder komplettem Gefäßverschluss (TIMI-Fluss 1 oder 0; 43 ± 32 versus 21 ± 20 ; $p<0,001$). Im Vergleich zu Patienten ohne jegliche Kollateralen war der MSI im Falle von sichtbaren Kollateralen (Rentrop 1-3) höher

(21 ± 21 versus 37 ± 30 ; $p=0,004$). Wie eine Analyse der Terzile vom Symptombeginn bis zur Reperfusion des Zielgefäßes zeigt, waren der MSI, die Infarktgröße sowie das Ausmaß an MVO bei Patienten mit kürzerer Symptombdauer nicht signifikant besser (Abbildung 8). Es konnte auch keine Korrelation zwischen MSI ($p=0,30$), Infarktgröße ($p=0,80$) und MVO ($p=0,41$) mit der Zeit vom Beschwerdebeginn bis zur PCI nachgewiesen werden.

Abbildung 8 Ergebnisse der kardialen Magnetresonanztomographie gemäß der Dauer vom Beschwerdebeginn bis zur Reperfusion



Dargestellt sind der MSI (**A**) sowie das Ausmaß der Infarktgröße (**B**) und der MVO (**C**) gemäß der Zeit vom Symptombeginn bis zur Reperfusion (12-24 Stunden, >24-36 Stunden und >36-48 Stunden).

Die Fehlerbalken zeigen 95% Konfidenzintervalle.

%LV = prozentualer Anteil an der linksventrikulären Masse

5.4. Klinische Ergebnisse

Eine klinische Verlaufskontrolle wurde bei allen Patienten nach 30 Tagen durchgeführt. Die Anzahl an Ereignissen war gering und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne TA (Tabelle 6). Ein Patient, bei dem keine TA durchgeführt wurde, erlitt wenige Stunden nach der PCI einen Schlaganfall.

Tabelle 6 Klinische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen

Variable	TA+PCI (n=70)	Nur PCI (n=74)	p
Tod	2 (3)	4 (5)	0,68
Kardiovaskulärer Tod	2 (3)	3 (4)	1,00
Erneuter Myokardinfarkt	0	0	-
Revaskularisation des Zielgefäßes	2 (3)	0	0,24
Revaskularisation der Zielläsion	2 (3)	0	0,24
Stent-Thrombose	0	0	-
Schlaganfall	0	1 (1)	0,24

Die Daten werden als Anzahl (%) angegeben.

PCI = perkutane Koronarintervention; TA = Thrombusaspiration

6. DISKUSSION

Die vorliegende randomisierte Studie untersuchte erstmalig die routinemäßige Durchführung einer manuellen TA bei Patienten mit subakutem STEMI und konnte keine Reduktion der MVO durch die Thrombektomie nachweisen. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

6.1. Thrombusaspiration bei ST-Hebungsinfarkt

Die wichtigen klinischen Studien zur TA bei Patienten mit STEMI wurden bereits eingangs erwähnt. Zusammenfassend konnten die Ergebnisse der monozentrischen TAPAS-Studie, die eine verbesserte Reperfusion und auch eine Mortalitätsreduktion nach TA zeigte, in multizentrischen Studien nicht bestätigt werden^{59, 60}. Weder in der TASTE- noch in der TOTAL-Studie wurde eine Reduktion der primär klinischen Endpunkte nach TA bei STEMI nachgewiesen^{1, 2, 63, 64}. Zudem traten im Rahmen der TOTAL-Studie bei Patienten in der TA-Gruppe signifikant häufiger Schlaganfälle auf, die auch prognostisch relevant und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren^{2, 3, 64}. Der Unterschied war bereits 48 Stunden nach der Intervention nachweisbar und vorrangig auf ischämische Ereignisse zurückzuführen³. Ein Zusammenhang mit der TA durch das Lösen von Verkalkungen an der Aorta aufgrund von Manipulationen mit dem Katheter bzw. durch Embolisation der Thromben aus den Koronararterien in die systemische Zirkulation erscheint somit durchaus möglich. Letzteres soll durch eine kontinuierliche Aspiration während der Passage der Zielläsion nach distal und proximal bis zum Rückzug in den Führungskatheter verhindert werden. In der TOTAL-Studie wurde jedoch nach TA auch ein Trend zu späten Schlaganfällen mehrere Monate nach der Intervention festgestellt und die Rate an hämorrhagischen Ereignissen war ebenfalls erhöht³. Hierbei könnte es sich auch um eine zufällige

Beobachtung handeln, da sowohl die Genese als auch der zeitliche Abstand nicht unbedingt eine Verbindung zur TA nahelegen. Die Ergebnisse mehrerer Meta-Analysen bestätigen die Daten aus den großen klinischen Studien und zeigen ebenfalls keine Verbesserung klinischer Endpunkte sowie eine möglicherweise erhöhte Rate an Schlaganfällen nach TA ^{3, 75, 76}.

In den bislang veröffentlichten Studien zur TA bei STEMI wurde das Infarktgefäß in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn rekanalisiert. Daten für Patienten mit subakutem Infarkt lagen nur aus kleinen Untersuchungen und Subgruppen-Analysen vor ^{4, 5}. Die nun durchgeführte randomisierte Studie an Patienten mit einer Symptombdauer zwischen 12 und 48 Stunden konnte im Vergleich zur alleinigen PCI keinen Vorteil durch eine zusätzliche TA zeigen. Demnach scheint eine routinemäßige TA auch bei Patienten mit langer Beschwerdedauer nicht sinnvoll.

Subgruppen-Analysen aus TASTE und TOTAL zeigen auch bei Patienten mit eindeutigem Nachweis großer Mengen an thrombotischem Material im Bereich der Zielläsion oder einem kompletten Verschluss der Koronararterie keine Reduktion der klinischen Ereignisse durch eine TA ^{1, 2}. Hochrisikopatienten, die in randomisierten Studien gelegentlich unterrepräsentiert sind, scheinen ebenfalls nicht von einer zusätzlichen TA zu profitieren. In einer Registerstudie konnte auch für ältere Patienten oder Patienten im kardiogenen Schock kein Vorteil nach TA festgestellt werden ⁷⁷.

6.1.1. Empfehlungen in den Leitlinien

Die Ergebnisse aus TAPAS führten zunächst sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen Leitlinien zu einer Klasse IIa Empfehlung zur routinemäßigen Durchführung einer manuellen TA bei Patienten mit STEMI

(Evidenzlevel B) ^{8, 78}. Vorwiegend aufgrund der Erkenntnisse aus der INFUSE-AMI und der TASTE-Studie wurde die Empfehlung in den im Jahr 2014 veröffentlichten europäischen Richtlinien zur myokardialen Revaskularisation herabgestuft ⁷⁹. Demnach kann die TA lediglich in Ausnahmefällen in Erwägung gezogen werden (Klasse IIb, Evidenzlevel A). Die amerikanische Leitlinie wurde im Anschluss an die Veröffentlichung der TOTAL-Studie ebenfalls überarbeitet ⁸⁰. Sie geht einen Schritt weiter als die europäische Richtlinie und rät von einer routinemäßigen TA bei allen Patienten mit STEMI klar ab (Klasse III, Evidenzlevel A). Die Durchführung einer TA als Notfallmaßnahme (Bailout) bei einzelnen Patienten mit einem unzufriedenstellenden Interventionsergebnis wird mit Klasse IIb (Evidenzlevel C) bewertet. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es auch hierfür derzeit keine klaren Daten gibt.

6.1.2. Mögliche Ursachen für die fehlende Effektivität der Thrombusaspiration

Aufgrund der maßgeblichen Rolle von Thromben bei der Entstehung eines akuten STEMI erscheint das Konzept der TA in der Theorie schlüssig ^{10, 51}. Dennoch konnte in den zuletzt veröffentlichten Studien kein Vorteil durch eine zusätzliche TA gezeigt werden. Eine mögliche Ursache hierfür liegt in der technischen Durchführung der Thrombektomie. Der thrombotische Gefäßverschluss muss zunächst mit einem Draht und anschließend mit dem Aspirationskatheter passiert werden, wodurch Thromben nach distal embolisieren können. Obwohl durch die anschließende TA bei der Mehrzahl der Patienten Thromben entfernt werden und damit das Risiko für Embolien während der Stentimplantation minimiert wird, heben sich die positiven und negativen Effekt möglicherweise auf. Eine andere denkbare Erklärung für die enttäuschenden Studienergebnisse könnte sein, dass der Effekt der TA zu gering ist, um Surrogat-Marker für die myokardiale Perfusion oder sogar klinische Endpunkte zu

beeinflussen. Sowohl die distale Embolisation als auch der geringe therapeutische Effekt könnten aufgrund der hohen Thrombuslast sowie der langen Ischämiezeit insbesondere auf Patienten mit langer Symptombdauer, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht wurden, zutreffen. Allerdings konnten zahlreiche Studien an Patienten mit rascher Rekanalisation des Infarktgefäßes ebenfalls keinen Vorteil durch eine routinemäßige TA zeigen ^{1, 2, 61}.

6.2. Thrombusaspiration bei Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Nachdem auch bei 50% bis 70% der Patienten mit NSTEMI im akuten Stadium Thromben nachweisbar sind, wurde die TA in diesem Kollektiv ebenfalls untersucht ⁸¹⁻⁸³. Erste Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie zeigten eine Reduktion des thrombotischen Materials sowie eine Verbesserung des Flusses im Infarktgefäß nach TA und ließen einen möglichen Vorteil vermuten ⁸³. Dies konnte jedoch die einzige randomisierte Studie zur TA bei NSTEMI nicht bestätigen. Die „Thrombus Aspiration in Thrombus Containing Culprit Lesions in NSTEMI (TATORT-NSTEMI)“-Studie untersuchte die zusätzliche TA bei 440 Patienten mit NSTEMI und angiographischem Nachweis von Thromben und konnte keine Reduktion der MVO in der kardialen MRT nachweisen (1,4%LV [Interquartilsabstand 0,7%LV-2,6%LV] ohne TA versus 2,0%LV [Interquartilsabstand 0,8%LV-4,1%LV] mit TA; $p=0,17$) ⁶⁵. Auch klinische Ereignisse traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, wobei die Patientenzahl zur validen Beurteilung der klinischen Endpunkte zu gering war. In den aktuellen Leitlinien zur Therapie des NSTEMI gibt es mit Verweis auf den Mangel an Studien und die ungünstige Datenlage bei Patienten mit STEMI keine Empfehlung zur Durchführung einer TA ^{84, 85}.

6.3. Prävention und Therapie von No-reflow

Sowohl elektrokardiographische Marker einer eingeschränkten myokardialen Perfusion als auch der angiographische Nachweis von No-reflow waren in Studien prognostisch ungünstig^{39, 40, 86, 87}. Außerdem wurden Zeichen einer geschädigten Mikrozirkulation in der kardialen MRT mit dem Auftreten klinischer Ereignisse in Verbindung gebracht^{68, 69}. Zahlreiche Studien beschäftigten sich daher mit Strategien zum Schutz bzw. zur Wiederherstellung der mikrovaskulären Perfusion. Neben pharmakologischen Möglichkeiten wurden auch vermehrt neue Techniken und Hilfsmittel im Rahmen der PCI untersucht.

6.3.1. *Pharmakologische Ansätze*

Pharmakologisch wurde das Hauptaugenmerk auf eine intensivierete Thrombozytenaggregationshemmung durch die intravenöse Verabreichung von GP IIb/IIIa-Inhibitoren gelegt. Die meisten Studien, die zunächst einen Vorteil durch die routinemäßige Verabreichung von Abciximab im Vergleich zu einem Placebo zeigten, wurden vor Verwendung der modernen P2Y₁₂-Inhibitoren durchgeführt⁸⁸. Studien mit der heute üblichen Begleittherapie konnten, ähnlich wie bei der TA, keine wesentlichen Vorteile durch die routinemäßige Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren nachweisen^{89, 90}. Folglich wird in der aktuellen Leitlinie die Verwendung nur als Notfallmaßnahme bei hoher Thrombuslast, Slow-flow/No-reflow oder thrombotischen Komplikationen empfohlen (Klasse IIa, Evidenzlevel C)^{8, 78}. Anhand des Evidenzlevels ist jedoch bereits ersichtlich, dass auch hierfür die Datenlage nicht unbedingt überzeugend ist. Die Ergebnisse der INFUSE-AMI-Studie sowie einige kleinere Analysen legten einen Vorteil durch die intrakoronare Verabreichung von GP IIb/IIIa-Inhibitoren nahe^{61, 91, 92}. Der direkte Vergleich im Rahmen der „Abciximab Intracoronary versus intravenous Drug Application in STEMI (AIDA STEMI)“-Studie,

in der 2.065 Patienten mit STEMI randomisiert wurden, konnte jedoch keine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod, erneutem MI und neuer Herzinsuffizienz nach 90 Tagen durch die intrakoronare Gabe zeigen^{66, 67, 93}. Daher sollte die Verabreichung von GP IIb/IIIa-Inhibitoren weiterhin bevorzugt intravenös erfolgen⁸.

Für die intrakoronare Gabe von Vasodilatoren wie z.B. Adenosin oder Verapamil konnten bisherige Studien keine ausreichende Evidenz liefern⁹⁴.

6.3.2. Ansätze im Bereich der perkutanen Koronarintervention

Infolge der Manipulation im Bereich des Koronarverschlusses während der PCI kann thrombotisches Material nach distal embolisieren und die myokardiale Perfusion beeinträchtigen. An diesem Punkt setzen einige Strategien zur Prävention von No-reflow an. Eine direkte Stentimplantation (ohne Vordilatation) vermindert die mechanische Manipulation und konnte in einigen Studien die Perfusion verbessern⁹⁴⁻⁹⁶. Obwohl es technisch nicht immer einfach ist, sollte daher bei Patienten mit akutem MI die direkte Stentimplantation bevorzugt werden. Basierend auf der Annahme, dass das Risiko für No-reflow bei sofortiger Stentimplantation größer ist, wurde kürzlich das Konzept der verzögerten Stentimplantation (Deferred Stenting) untersucht⁹⁷. Insgesamt 101 Patienten mit STEMI und erhöhtem Risiko für No-reflow wurden nach erfolgreicher Rekanalisation der Zielläsion (mittels TA und/oder Ballondilatation) zu einer verzögerten (nach vier bis 16 Stunden) oder einer sofortigen Stentimplantation randomisiert. Die Ergebnisse zeigten weniger No-reflow und mehr MS in der Gruppe mit verzögerter Stentimplantation⁹⁷. Dieser innovative Ansatz ist jedoch mit logistischen Herausforderungen verbunden und kann Komplikationen (z.B. erneuter Verschluss des Infarktgefäßes oder Blutungen durch die überlappende Verabreichung von GP IIb/IIIa-Inhibitoren) nach sich ziehen. Daher

sind zur abschließenden Beurteilung größere Studien nötig. Distale Protektionssysteme (Filter, Ballonokklusion und Aspiration) wurden in zahlreichen Studien bei Patienten mit STEMI untersucht, konnten jedoch keine Vorteile zeigen⁹⁸⁻¹⁰⁰. Ein weiterer Ansatz sind gecoverte Stents, die eine Embolisation von Thromben durch die Stentmaschen verhindern sollen. Das MGuard Stentsystem (InspireMD, Tel Aviv, Israel) wurde im Rahmen einer randomisierten Studie an 433 STEMI Patienten untersucht¹⁰¹. Im Vergleich zu herkömmlichen Stents (vorwiegend Bare-Metal-Stents) zeigten die ersten Ergebnisse einen verbesserten epikardialen Fluss und eine höhere Anzahl an Patienten mit vollständiger ST-Strecken Resolution in der Gruppe mit dem gecoverten Stent bei einer ähnlichen Zahl an klinischen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen¹⁰¹. In den Verlaufsdaten nach einem Jahr war jedoch die Rate an kardiovaskulären Ereignissen (8,6% versus 0,9%; $p=0,0003$) nach Implantation eines gecoverten Stents deutlich erhöht¹⁰². Zudem lag die Rate an InStent-Restenosen (31,6%) und erneuten Interventionen im Bereich der Zielläsion (8,6%) über den Werten, die bei Drug-eluting Stents der neuesten Generation üblich sind¹⁰³.

Zusammenfassend konnte bislang durch keinen der genannten Ansätze ein entscheidender Durchbruch zur Prävention bzw. zur Therapie von No-reflow erzielt werden und die fehlende myokardiale Perfusion trotz rekanalisiertem Infarktgefäß stellt weiterhin ein prognostisch relevantes Problem dar.

6.4. Therapie des subakuten ST-Hebungsinfarkts

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass der positive Effekt einer Reperfusionstherapie mit zunehmendem zeitlichen Abstand vom Beschwerdebeginn stetig abnimmt^{38, 104, 105}. Dies ist unabhängig davon, ob eine Fibrinolyse oder eine

primäre PCI durchgeführt wird, wobei eine späte PCI vermutlich eher Vorteile mit sich bringt als eine späte Fibrinolyse ¹⁰⁶. Es besteht eine allgemeine Übereinstimmung darüber, dass bei Patienten mit STEMI die primäre PCI die Therapie der Wahl ist, sofern sie innerhalb von 12 Stunden nach Beschwerdebeginn durchgeführt werden kann (Klasse I, Evidenzlevel A) ^{8, 79}. Für Patienten mit einer längeren Symptombdauer ist die Datenlage jedoch nicht eindeutig. Gemäß den Leitlinien ist bei anhaltenden Ischämiezeichen (klinisch oder elektrokardiographisch) bzw. kardiogenem Schock, schwerer Herzinsuffizienz oder Arrhythmien eine Reperfusion auch nach den ersten 12 Stunden indiziert (Klasse I, Evidenzlevel C) ^{8, 79}. Außerdem sollte eine primäre PCI bei stabilen Patienten mit einer Symptombdauer zwischen 12 und 48 Stunden in Erwägung gezogen werden (Klasse IIa, Evidenzlevel B) ⁷⁹.

Die Annahme, dass eine Reperfusion bei langer Beschwerdedauer Vorteile bringt, basiert auf der Hypothese, dass auch zu diesem Zeitpunkt noch vitales Myokard gerettet werden kann. Trotz der langen Ischämiezeit könnten ein minimaler Restfluss im Infarktgefäß, zwischenzeitliche spontane Rekanalisationen des Verschlusses, ischämische Präkonditionierung oder Kollateralen einem irreversiblen Myokardschaden vorbeugen ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Tatsächlich wurde in einer Studie gezeigt, dass auch bei vollständigem Gefäßverschluss und einer Symptombdauer zwischen 12 und 72 Stunden nach einer primären PCI noch Myokard gerettet werden kann ¹¹⁰. Ebenso konnte in der vorliegenden Studie ein nicht unerhebliches MS erzielt werden (Tabelle 5). In beiden Studien wurden jedoch alle Patienten mit einer primären PCI behandelt, sodass kein Rückschluss auf einen möglichen Vorteil durch die Intervention im Vergleich zur konservativen Therapie möglich ist. Daten diesbezüglich liegen nur spärlich vor. Die Ergebnisse einer großen Registerstudie legen einen Vorteil nach Reperfusion bei STEMI Patienten mit einer Beschwerdedauer über 12 Stunden nahe ¹¹¹. In der „Beyond 12 hours Reperfusion

Alternative Evaluation 2 (BRAVE 2)¹⁰⁹-Studie wurden 365 beschwerdefreie Patienten mit STEMI, die sich erst 12 bis 48 Stunden nach Symptombeginn vorstellten, entweder zu sofortiger PCI oder konservativer Therapie randomisiert ¹⁰⁹. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Infarktgröße (gemessen mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) in der Gruppe nach PCI signifikant geringer. Zudem zeigte sich im Langzeitverlauf eine geringere Mortalität nach mechanischer Reperfusion ¹¹². Die Effektivität einer PCI zu einem noch späteren Zeitpunkt, nämlich zwischen drei und 28 Tagen nach Symptombeginn, wurde in der „Occluded Artery Trial (OAT)“ untersucht ¹¹³. Insgesamt 2.166 stabile STEMI Patienten mit verschlossenem Infarktgefäß erhielten entweder eine PCI oder wurden medikamentös konservativ behandelt. Die Ergebnisse konnten keine Reduktion der klinischen Ereignisse nach PCI nachweisen ^{113, 114}. Gleichermaßen zeigte eine kleinere randomisierte Studie keinen klinischen Vorteil nach einer Intervention zwischen zwei und 15 Tagen nach STEMI ¹¹⁵.

6.5. Limitationen der vorliegenden Studie

Entsprechend der Berechnung der Stichprobengröße waren 132 Patienten für eine statistische Power von 90% nötig. Nachdem letztlich nur 111 Patienten analysiert wurden, konnte die angestrebte Power nicht erreicht werden. In der Gruppe der Patienten mit TA wurde signifikant häufiger eine direkte Stentimplantation ohne Vordilatation durchgeführt. Dieser Umstand könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse (Bias) geführt haben, da eine direkte Stentimplantation möglicherweise mit einer Reduktion der mikrovaskulären Schädigung einhergeht ⁹⁶. Jenen Ärzten, die die Koronarangiographie durchführten, war die Randomisierung der Patienten bekannt. Alle Endpunkte wurden jedoch verblindet ausgewertet. Die vorliegende Studie untersuchte die routinemäßige TA vor PCI bei Patienten mit subakutem

STEMI. Rückschlüsse auf die Effektivität einer notfallmäßigen TA im Falle eines schlechten Interventionsergebnisses nach erfolgter PCI können aus den Daten nicht gezogen werden.

6.6. Schlussfolgerungen

Die routinemäßige manuelle TA vor PCI bei Patienten mit subakutem STEMI und einer Symptombdauer zwischen 12 und 48 Stunden konnte in der vorliegenden Studie keine Reduktion des primären Endpunktes – MVO in der kardialen MRT – zeigen. Auch hinsichtlich angiographischer, enzymatischer und klinischer Endpunkte wurde kein Vorteil durch die TA im Vergleich zur alleinigen PCI nachgewiesen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche Studien haben in den letzten Jahren die Durchführung einer manuellen Thrombusaspiration zusätzlich zur perkutanen Koronarintervention bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt untersucht. Hinsichtlich der Effektivität einer Thrombusaspiration bei Patienten mit langer Beschwerdedauer über 12 Stunden liegen jedoch kaum Daten vor.

Das Ziel dieser Studie war es daher, den Einfluss einer routinemäßigen Thrombusaspiration auf das Ausmaß an Mikrovaskulärer Obstruktion in der kardialen Magnetresonanztomographie bei Patienten mit subakutem ST-Hebungsinfarkt zu ermitteln.

Patienten mit subakutem ST-Hebungsinfarkt und einer Symptombdauer zwischen 12 und 48 Stunden wurden 1:1 zu einer perkutanen Koronarintervention mit oder ohne zusätzlicher Thrombusaspiration randomisiert. Eine kardiale Magnetresonanztomographie wurde innerhalb von vier Tagen durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Ausmaß an Mikrovaskulärer Obstruktion.

Es wurden insgesamt 152 Patienten mit einer mittleren Beschwerdedauer von 28 ± 12 Stunden randomisiert. Das Ausmaß an Mikrovaskulärer Obstruktion war bei Patienten mit Thrombusaspiration ähnlich wie in der Kontrollgruppe ($2,5 \pm 4,0\%$ versus $3,1 \pm 4,4\%$ der linksventrikulären Masse; $p=0,47$). Auch bezüglich der Infarktgröße, des geretteten Myokards, der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie angiographischer oder klinischer Endpunkte gab es keine signifikanten Unterschiede.

Somit konnte in dieser ersten randomisierten Studie zur routinemäßigen Thrombusaspiration bei Patienten mit subakutem ST-Hebungsinfarkt keine Verbesserung der Parameter zur myokardialen Perfusion nach Thrombusaspiration nachgewiesen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeras O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Karegren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjogren I, Ostlund O, Harnek J, James SK. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1587-1597.
2. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemela K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Dzavik V. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372:1389-1398.
3. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Gao P, Hart RG, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Horak D, Kassam S, Rokoss MJ, Leung RC, El-Omar M, Romppanen HO, Alazzoni A, Alak A, Fung A, Alexopoulos D, Schwalm JD, Valettas N, Dzavik V. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36:2364-2372.
4. De Vita M, Burzotta F, Porto I, Dudek D, Lefevre T, Trani C, Mielecki W, Niccoli G, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Thrombus aspiration in ST elevation myocardial infarction: comparative efficacy in patients treated early and late after onset of symptoms. *Heart*. 2010;96:1287-1290.
5. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, Kawano S, Katsuki T, Kimura K, Suzuki T, Yamashita T, Takizawa A, Misumi K, Hashimoto H, Isshiki T. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuuM asPIration thrombus REmoval) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:424-431.
6. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, Cayla G, Pena A, Brugier D, Barthelemy O, Montalescot G, Weisel JW. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1359-1367.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-2567.
8. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619.

9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. 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 (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
10. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004-2013.
11. Windecker S, Bax JJ, Myat A, Stone GW, Marber MS. Future treatment strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. *Lancet*. 2013;382:644-657.
12. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res*. 1974;35:156-172.
13. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1593-1603.
14. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101:2981-2988.
15. Brieger D, Eagle K, Goodman S, Steg P, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126:461-469.
16. Gu YL, van der Horst IC, Douglas YL, Svilaas T, Mariani MA, Zijlstra F. Role of coronary artery bypass grafting during the acute and subacute phase of ST-elevation myocardial infarction. *Neth Heart J*. 2010;18:348-354.
17. Stiermaier T, Desch S, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Reperfusion strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. *Minerva Med*. 2013;104:391-411.
18. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-2141.
19. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-731.
20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
21. Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Kim JH, Ahn YK, Jeong MH, Choi DJ, Park JS, Kim YJ, Park HS, Han KR, Rha SW, Gwon HC. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:592-601.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.

23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286:533-535.
24. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
26. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321.
27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
28. WHO-Fact-sheet N°310, Tag des Zugriffs: 20.11.2015.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
29. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292.
30. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klineva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943-957.
31. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124:40-47.
32. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362:2155-2165.
33. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrieres J, Danchin N. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998-1006.
34. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305:1677-1684.

35. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102:2031-2037.
36. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, McCabe CH, Barron HV, Braunwald E. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001;286:1356-1359.
37. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:30-36.
38. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304:763-771.
39. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1-10.
40. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1391-1395.
41. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, O'Neill W, Grines CL. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1739-1746.
42. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-966.
43. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Tcheng JE, Cox DA, Stuckey T, Garcia E, Guagliumi G, Turco M, Josephson ME, Zimetbaum P. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1215-1223.
44. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1202-1209.
45. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, Cafiero F, De Servi S. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation*. 2002;106:313-318.

46. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:591-597.
47. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J*. 2001;22:729-739.
48. Gregorini L, Marco J, Kozakova M, Palombo C, Anguissola GB, Marco I, Bernies M, Cassagneau B, Distanto A, Bossi IM, Fajadet J, Heusch G. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:482-490.
49. Kotani J, Nanto S, Mintz GS, Kitakaze M, Ohara T, Morozumi T, Nagata S, Hori M. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002;106:1672-1677.
50. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101:570-580.
51. Serdoz R, Pighi M, Konstantinidis NV, Kilic ID, Abou-Sherif S, Di Mario C. Thrombus aspiration in primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:431.
52. Frobert O, Calais F, James SK, Lagerqvist B. ST-elevation myocardial infarction, thrombus aspiration, and different invasive strategies. A TASTE trial substudy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001755.
53. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D, Setum C, Popma J. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:244-252.
54. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Memisha G, Santoro GM, Sciagra R. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;93:1033-1035.
55. Carrabba N, Parodi G, Maehara A, Pradella S, Migliorini A, Valenti R, Comito V, Marrani M, Rega L, Colagrande S, Mintz GS, Antonucci D. Rheolytic thrombectomy in acute myocardial infarction: Effect on microvascular obstruction, infarct size, and left ventricular remodeling. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; [Epub ahead of print].
56. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, Gandolfo C, Rodriguez Granillo AM, Valenti R, Parodi G, Neumann FJ, Colombo A, Antonucci D. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1298-1306.
57. De Carlo M, Aquaro GD, Palmieri C, Guerra E, Misuraca L, Giannini C, Lombardi M, Berti S, Petronio AS. A prospective randomized trial of thrombectomy versus no thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombus-rich lesions: MUSTELA (MULTidevice Thrombectomy in Acute ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1223-1230.
58. Parodi G, Valenti R, Migliorini A, Maehara A, Vergara R, Carrabba N, Mintz GS, Antonucci D. Comparison of manual thrombus aspiration with rheolytic thrombectomy in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:224-230.
59. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;358:557-567.

60. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1915-1920.
61. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1817-1826.
62. Stone GW, Witzenbichler B, Godlewski J, Dambrink JH, Ochala A, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Dizon JM, Wolff SD, Brener SJ, Mehran R, Maehara A, Gibson CM. Intralesional abciximab and thrombus aspiration in patients with large anterior myocardial infarction: one-year results from the INFUSE-AMI trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:527-534.
63. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O, Gotberg M, Hardhammar P, Ioanes D, Kallryd A, Linder R, Lundin A, Odenstedt J, Omerovic E, Puskar V, Todt T, Zellerroth E, Ostlund O, James SK. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1111-1120.
64. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Rokoss MJ, Gao P, Meeks B, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemela K, Bernat I, Cantor WJ, Cheema AN, Steg PG, Welsh RC, Sheth T, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Natarajan MK, Horak D, Leung RC, Kassam S, Rao SV, El-Omar M, Mehta SR, Velianou JL, Pancholy S, Dzavik V. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet*. 2015; [Epub ahead of print].
65. 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. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1117-1124.
66. Thiele H, Wohrle 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. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2012;379:923-931.
67. Eitel I, Wohrle 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. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1447-1454.
68. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:68.
69. Eitel I, de Waha S, Wohrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1217-1226.

70. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142-154.
71. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97:2302-2306.
72. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:587-592.
73. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, Fonarow GC, Jacobs JP, Jaff MR, Lichtman JH, Limacher MC, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Smith EE, Targum SL. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:403-469.
74. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, Francone M, Di Roma A, Benedetti G, Conti G, Fedele F. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:309-315.
75. Deng SB, Wang J, Xiao J, Wu L, Jing XD, Yan YL, Du JL, Liu YJ, She Q. Adjunctive manual thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9:e113481.
76. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. Is Aspiration Thrombectomy Beneficial in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002258.
77. Watanabe H, Shiomi H, Nakatsuma K, Morimoto T, Taniguchi T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T, Sakata R, Marui A, Matsuda M, Mitsuoka H, Onoe M, Yamanaka K, Fujiwara H, Takatsu Y, Ohno N, Nohara R, Murakami T, Takeda T, Nobuyoshi M, Iwabuchi M, Hanyu M, Tatami R, Matsushita T, Shirotani M, Nishiwaki N, Kita T, Okada Y, Kato H, Eizawa H, Is K, Tanaka M, Nakayama S, Lee JD, Nakano A, Koshiji T, Morioka K, Takizawa A, Shimamoto M, Yamazaki F, Takahashi M, Nishizawa J, Takashima H, Tamura T, Aota M, Tabata T, Tei C, Hamasaki S, Imoto Y, Yamamoto H, Kambara H, Doi O, Matsuda K, Nara M, Mitsudo K, Kadota K, Komiya T, Miki S, Mizoguchi T, Nakajima H, Ogawa H, Sugiyama S, Kawasuji M, Moriyama S, Hattori R, Aoyama T, Araki M, Suwa S, Tanbara K, Kitagawa K, Yamauchi M, Okamoto N, Fujino Y, Tezuka S, Saeki A, Hanazawa M, Sato Y, Hibi C, Sasae H, Takinami E, Uchida Y, Yamamoto Y, Nishida S, Yoshimoto M, Maeda S, Miki I, Minematsu S, Abe M, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Tokushige A, Natsuaki M, Nakajima T. Clinical efficacy of thrombus aspiration on 5-year clinical outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001962.

78. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78-140.
79. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.
80. Levine GN, O'Gara PT, Bates ER, Blankenship JC, Kushner FG, Bailey SR, Bittl JA, Brindis RG, Casey DE, Jr., Cercek B, Chambers CE, Chung MK, de Lemos JA, Diercks DB, Ellis SG, Fang JC, Franklin BA, Granger CB, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Krumholz HM, Lange RA, Linderbaum JA, Mauri L, Mehran R, Morrow DA, Moussa ID, Mukherjee D, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Ting HH, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2015; [Epub ahead of print].
81. Bahrmann P, Rach J, Desch S, Schuler GC, Thiele H. Incidence and distribution of occluded culprit arteries and impact of coronary collaterals on outcome in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and early invasive treatment strategy. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:457-467.
82. Wang TY, Zhang M, Fu Y, Armstrong PW, Newby LK, Gibson CM, Moliterno DJ, Van de Werf F, White HD, Harrington RA, Roe MT. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *Am Heart J*. 2009;157:716-723.
83. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:937-942.
84. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139-228.

85. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015; [Epub ahead of print].
86. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1283-1294.
87. Rommel KP, Baum A, Mende M, Desch S, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Prognostic significance and relationship of worst lead residual ST segment elevation with myocardial damage assessed by cardiovascular MRI in myocardial infarction. *Heart*. 2014;100:1257-1263.
88. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:1759-1765.
89. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation*. 2009;119:1933-1940.
90. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-2230.
91. Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, Fokkema ML, Nijsten MW, Hillege HL, van den Heuvel AF, Tan ES, Pundziute G, van der Werf R, Hoseyni Guyomi S, van der Horst IC, Zijlstra F, de Smet BJ. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation*. 2010;122:2709-2717.
92. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109:624-628.
93. Desch S, Wohrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Pauschinger M, Kerber S, Kleinertz K, de Waha S, Eitel I, Schuler G, Thiele H. Intracoronary versus intravenous abciximab bolus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the randomized AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1214-1215.
94. Aung Naing K, Li L, Su Q, Wu T. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009503.
95. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM. Direct infarct artery stenting without predilation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;142:684-690.

96. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:15-21.
97. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Owens C, Watkins S, Layland J, Lindsay M, Peat E, Rae A, Behan M, Sood A, Hillis WS, Mordi I, Mahrous A, Ahmed N, Wilson R, Lasalle L, Genereux P, Ford I, Berry C. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2088-2098.
98. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, Kienzle RP, Ferenc M, Werner K, Comberg T, Peitz K, Zohnhofer D, Bassignana V, Buettner HJ, Neumann FJ. 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.* 2005;112:1462-1469.
99. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, Kaltoft A, Engstrom T, Botker HE, Saunamaki K, Krusell LR, Jorgensen E, Hansen HH, Christiansen EH, Ravkilde J, Kober L, Kofoed KF, Thuesen L. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:899-905.
100. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD, Antonucci D, Krucoff MW, Gibbons RJ, Jones D, Lansky AJ, Mehran R. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:1063-1072.
101. Stone GW, Abizaid A, Silber S, Dizon JM, Merkely B, Costa RA, Kornowski R, Wojdyla R, Maehara A, Dressler O, Brener SJ, Bar E, Dudek D. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1975-1984.
102. Dudek D, Dziewierz A, Brener SJ, Abizaid A, Merkely B, Costa RA, Bar E, Rakowski T, Kornowski R, Dressler O, Silber S, Stone GW. Mesh-covered embolic protection stent implantation in ST-segment-elevation myocardial infarction: final 1-year clinical and angiographic results from the MGuard for acute ST elevation reperfusion trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e001484.
103. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1482-1490.
104. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006;27:779-788.
105. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348:771-775.

106. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, Pache J, Martinoff S, Bollwein H, Kastrati A. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation*. 2003;108:1084-1088.
107. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR, Jr., Gibbons RJ. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1246-1251.
108. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Stecy P, Hosat S, Cohen M, Rey M, Ambrose J, Nachamie M, Schwartz W, et al. Late thrombolytic therapy preserves left ventricular function in patients with collateralized total coronary occlusion: primary end point findings of the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:58-64.
109. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2865-2872.
110. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bottcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J*. 2009;30:1322-1330.
111. Elad Y, French WJ, Shavelle DM, Parsons LS, Sada MJ, Every NR. Primary angioplasty and selection bias inpatients presenting late (>12 h) after onset of chest pain and ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:826-833.
112. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301:487-488.
113. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395-2407.
114. Hochman JS, Reynolds HR, Dzavik V, Buller CE, Ruzyllo W, Sadowski ZP, Maggioni AP, Carvalho AC, Rankin JM, White HD, Goldberg S, Forman SA, Mark DB, Lamas GA. Long-term effects of percutaneous coronary intervention of the totally occluded infarct-related artery in the subacute phase after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2320-2328.
115. Steg PG, Thuair C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, Khalife K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montely JM, Rodriguez RM, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, Brucker L, Chevret S, Chastang C. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:2187-2194.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Klassifikation des akuten Myokardinfarkts.....	8
Tabelle 2 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risiko-Score	14
Tabelle 3 Klinische Patientencharakteristika.....	30
Tabelle 4 Angiographische Charakteristika.....	31
Tabelle 5 Ergebnisse der kardialen Magnetresonanztomographie	34
Tabelle 6 Klinische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen.....	36

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Algorithmus bei Verdachtsdiagnose akutes Koronarsyndrom.....	8
Abbildung 2 Bevorzugte Zeitintervalle bei akutem ST-Hebungsinfarkt und mögliche Verzögerungen	11
Abbildung 3 Manueller Aspirationskatheter und Thrombus aus Koronararterie	16
Abbildung 4 Bestimmung von Area at Risk, Infarktgröße, Myocardial Salvage und Mikrovaskulärer Obstruktion in der kardialen Magnetresonanztomographie	23
Abbildung 5 Ablaufplan der Studie.....	28
Abbildung 6 Ausmaß an Mikrovaskulärer Obstruktion	32
Abbildung 7 Subgruppen-Analyse für das Ausmaß an Mikrovaskulärer Obstruktion	33
Abbildung 8 Ergebnisse der kardialen Magnetresonanztomographie gemäß der Dauer vom Beschwerdebeginn bis zur Reperfusion	35

CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name Dr. med. univ. Thomas Stiermaier
Geburtsdatum 03.10.1985
Geburtsort Horn, Österreich
Staatsangehörigkeit Österreich



Ausbildung

10/2005 – 08/2011 **Medizinische Universität Wien**, Wien, Österreich
09/2009 – 01/2010 Showa University, School of Medicine, Tokyo, Japan
08/2011 Studienabschluss Dr. med. univ. (Notendurchschnitt 1,1)
Diplomarbeit: Einfluss der Sepsis auf Ressourcen und Outcome. (Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin I, Wien, Österreich. Betreuer: Univ.-Prof. Dr. H. Burgmann)
08/2011 Approbation als Arzt
10/2004 – 09/2005 Rettungssanitäter, Rotes Kreuz Zwettl, Österreich
09/1996 – 06/2004 Bundesgymnasium Zwettl, Österreich
Abitur mit ausgezeichnetem Erfolg (Notendurchschnitt 1,0)

Beruflicher Werdegang

Seit 09/2015 **Assistenzarzt, Universitäres Herzzentrum Lübeck, Medizinische Klinik II (Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin)**, Lübeck, Deutschland.
Leiter: Prof. Dr. med. H. Thiele

09/2011 – 08/2015 **Assistenzarzt, Universität Leipzig – Herzzentrum, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie**, Leipzig, Deutschland.
Leiter: Prof. Dr. med. G. Schuler

03/2015 – 05/2015 Universität Leipzig – Herzzentrum, Klinik für Radiologie, Leipzig, Deutschland.
Leiter: Prof. Dr. med. M. Gutberlet

04-2013 – 06/2013 Universität Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland.
Leiter: Prof. Dr. med. J. Mössner

01/2013 – 03/2013 Universität Leipzig, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Sektion Nephrologie, Leipzig, Deutschland.
Leiter: Prof. Dr. med. T. Lindner

Erfahrung in der Durchführung klinischer Studien

<i>01/2015</i>	Zertifikat „Grundlagen und Praxis klinischer Prüfungen nach AMG“
<i>02/2013</i>	GCP/ISO 14155 Zertifizierung nach MPG
<i>01/2013 – 08/2015</i>	Leaders Free – A Randomized Clinical Evaluation of the BioFreedom™ Stent, Phase III (co-investigator)
<i>11/2008 – 10/2010</i>	Phase III Study of a H5N1 Vaccine in Adults, Elderly and Specified Risk Groups (Studienassistent)

Zeitraum der Dissertation

<i>Bis 12/2014</i>	Einschluss der Patienten
<i>01/2015 – 08/2015</i>	Auswertung der MRT Bilder sowie der Koronarangiographien, Vervollständigung der klinischen Verlaufsdaten, statistische Auswertung
<i>09/2015 – 11/2015</i>	Verfassen der Dissertation

PUBLIKATIONEN

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. Thrombus Aspiration in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Presenting Late after Symptom Onset. *JACC:Cardiovascular Interventions*. 2016;9:113-122.

Stiermaier T, Eitel C, Desch S, Fuernau G, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015; [Epub ahead of print].

Eitel I, **Stiermaier T**, Rommel KP, Fuernau G, Sandri M, Mangner N, Linke A, Erbs S, Lurz P, Boudriot E, Mende M, Desch S, Schuler G, Thiele H. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J*. 2015; [Epub ahead of print].

Stiermaier T, Eitel C, Deneff S, Desch S, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Prevalence and Clinical Significance of Life-Threatening Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2148-50.

Stiermaier T, Eitel I. Reply to the letter regarding the article "Growth differentiation factor-15 in Takotsubo cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value". *Int J Cardiol*. 2014;177:39-40.

Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, **Stiermaier T**, Lurz P, Holzhey D, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:30-38.

Stiermaier T, Desch S, Blazek S, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Frequency and significance of myocardial bridging and recurrent segment of the left anterior descending coronary artery in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;114:1204-1209.

Desch S, Freund A, de Waha S, Eitel I, Lurz P, **Stiermaier T**, Fuernau G, Schuler G, Thiele H. Outcome in patients with left-sided native-valve infective endocarditis and isolated large vegetations. *Clin Cardiol*. 2014;37:626-633.

Blazek S, Fengler K, **Stiermaier T**, Lurz P, Schuler G, Fuernau G. Treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Herz*. 2014;39:702-710.

de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, **Stiermaier T**, Blazek S, Schuler G, Thiele H. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine. *Trials*. 2014;15:249.

Stiermaier T, Adams V, Just M, Blazek S, Desch S, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Growth differentiation factor-15 in Takotsubo cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value. *Int J Cardiol*. 2014;173:424-429.

Stiermaier T, Desch S, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Reperfusion strategies in ST-segment elevation myocardial infarction.

Minerva Med. 2013;104:391-411.

Stiermaier T, Heinz A, Schloma D, Kleinertz K, Dänschel W, Erbs S, Linke A, Boudriot E, Lauer B, Schuler G, Thiele H, Desch S. Five-year clinical follow-up of a randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus (LIPSIA Yukon trial).

Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83:418-424.

Stiermaier T, Herkner H, Tobudic S, Burgmann K, Staudinger T, Schellongowski P, Burgmann H. Incidence and long-term outcome of sepsis on general wards and in an ICU at the General Hospital of Vienna: an observational cohort study.

Wien Klin Wochenschr. 2013;125:302-308.

Stiermaier T, Schuler G, Boudriot E, Desch S, Thiele H. Is percutaneous coronary intervention as effective as bypass surgery in left main stem coronary artery stenosis?

Herz. 2013;38:147-152.

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Steffen Desch für die Betreuung dieser Arbeit sowie die Unterstützung im Rahmen zahlreicher weiterer Projekte. Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Holger Thiele und PD Dr. med. Ingo Eitel für die Förderung meiner wissenschaftlichen Ambitionen und für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. An dieser Stelle sollen auch meine Eltern Erna und Johann Stiermaier nicht unerwähnt bleiben, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg stets tatkräftig unterstützt und mir viele Möglichkeiten eröffnet haben. Nicht zuletzt geht mein Dank an meine Freundin Lisa Frosch. Ohne ihre Geduld und Unterstützung wären meine klinischen und wissenschaftlichen Ziele in dieser Form nicht realisierbar.

ANHANG: Votum der Ethikkommission



Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Vorsitzender: Professor Dr. R. Preiß

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
☒ Institut für Klinische Pharmakologie, Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

Vorsitzender:
Prof. Dr. R. Preiß
Institut für Klinische
Pharmakologie

Mitglieder:
Prof. Dr. med. Jan Dreßler
Institut für Rechtsmedizin, Universität Leipzig

Prof. Dr. Dr. med. dent. Bernhard Frerich
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie im Hause der
Chirurgischen Universitätsklinik Rostock

Prof. (em.) Dr. Dirk Ollhoff
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Prof. Dr. theol. Martin Petzoldt
Institut für Systematische Theologie, Universität Leipzig

Prof. Dr. med. Dr. phil. Ortrun Rina
Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften, Universität Leipzig

Prof. Dr. med. Michael Schaefer
Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Leipzig

Prof. (em.) Dr. med. Peter Schneider
Universität Leipzig - Herzzentrum Leipzig GmbH
Klinik für Kinderkardiologie

Prof. Arnd Schultheiß
Maier und Graphiker/Kultursenator

Tzscharschuch, Doreen
Justiziarin der Universität Leipzig

Unsere Bearb.-Nr. 080-11-13122010 (Bitte stets angeben!)

Thrombusaspiration bei Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt und Präsentation spät nach
Symptombeginn (Version 1, 28.02.2011)

➤ Dr. med. Steffen Desch – Universität Leipzig-Herzzentrum, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie

Die genannte Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Universität Leipzig unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und juristischen Gesichtspunkten geprüft.

Das Gutachten kann die uneingeschränkte Zustimmung, die Darlegung von Empfehlungen und Forderungen oder die Ablehnung der Studie in der vorliegenden Fassung beinhalten (siehe Seite 2). Eine Empfehlung soll auf die moralische Verantwortung hinweisen und in Freiheit und Verantwortung zur Änderung bzw. Erweiterung des Versuchsplanes anregen.

Eine zur Forderung erhobene Stellungnahme der Kommission hat zur Folge, dass die Zustimmung der Kommission für die Durchführung der vorgelegten Studien an die Erfüllung dieser Forderung(en) durch den verantwortlichen Studienleiter gebunden ist.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass Ihre Zusammensetzung und Arbeitsweise den gesetzlichen Vorschriften bzw. relevanten ICH-GCP-Empfehlungen zur Nutzen-Risiko-Abwägung von wissenschaftlichen Untersuchungen am Menschen entspricht.

Unsere Bearb.-Nr. 080-11-13122010 (Bitte stets angeben!)

Thrombusaspiration bei Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt und Präsentation spät nach
Symptombeginn (Version 1, 28.02.2011)

➤ Dr. med. Steffen Desch – Universität Leipzig-Herzzentrum, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie

Nach Vorlage der überarbeiteten Unterlagen erhebt die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität
Leipzig keine ethischen und wissenschaftlichen Bedenken gegen das Studiendesign.

Seitens der Kommission werden folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- Abschluss einer Probandenversicherung (prospektive, randomisierte Studie mit studienbedingten Maßnahmen)
- Vorlage eines aktuellen CE-Zertifikates (Das den Studienunterlagen beigelegte Zertifikat endete in seiner Gültigkeit
am 02.12.2010.).

Leipzig, 16. März 2011

Professor Dr. med. R. Preiß
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Unsere Bearb.-Nr. 080-11-13122010 (Bitte stets angeben!)

Thrombusaspiration bei Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt und Präsentation spät nach
Symptombeginn (Version 1, 28.02.2011)

➤ Dr. med. Steffen Desch – Universität Leipzig-Herzzentrum, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig bestätigt den Eingang
des CE-Zertifikates mit Schreiben vom 24. März 2011.

- Das Votum vom 16.03.2011 hinsichtlich Probandenversicherung bleibt bestehen.

Professor Dr. med. R. Preiß
Vorsitzender der Ethik-Kommission