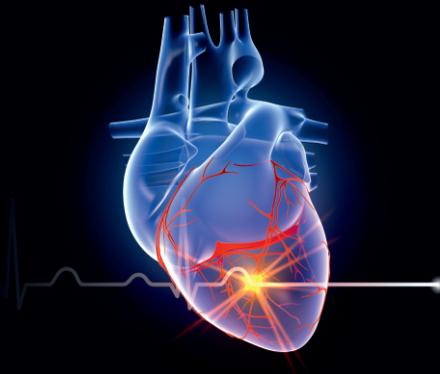


ABU SAMRA, MAISUN

**Der Einfluss der Thrombusaspiration während
der primären perkutanen Koronarintervention
auf die Mortalität von Patienten mit
ST-Strecken-Hebungsinfarkt**



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2020

© 2020 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Der Einfluss der Thrombusaspiration während der primären
perkutanen Koronarintervention auf die Mortalität von
Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Abu Samra, Maisun
aus Schönebeck (Elbe)

Gießen 2020

Aus der Abteilung für Kardiologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. C. Hamm.

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen

und ihres Fachbereichs Medizin.

Gutachter: Prof. Dr. med. C. Liebtrau

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Böning

Tag der Disputation: 21.07.2020

Meiner Familie

1	Einleitung	1
1.1	Der akute Myokardinfarkt	2
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Pathophysiologie und Definition des akuten Myokardinfarktes	2
1.1.3	Klassifikation des akuten Myokardinfarktes	5
1.2	Der ST-Strecken-Hebungsinfarkt	6
1.2.1	Zeitintervalle und Reperfusionstrategien	7
1.3	Primäre perkutane Koronarintervention	10
1.3.1	Die Thrombozytenaggregationshemmung	10
1.3.2	Der arterielle Zugang	11
1.3.3	Die Koronarläsion	12
1.3.4	Die Koronarperfusion	12
1.4	Die Thrombusaspiration	14
1.4.1	Durchführung der Thrombusaspiration	15
1.4.2	Studienlage zur manuellen Thrombusaspiration	17
2	Methodik und Statistik	20
2.1	Studiendesign	20
2.2	Ausschlusskriterien	20
2.3	Primäre perkutane Koronarintervention	21
2.4	Periinterventionelle Medikation	21
2.5	Allgemeine Datenerhebung	22
2.6	Statistische Analyse	24
2.7	Ziel der Studie	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Patientencharakteristika vor der IPTW-Analyse	28
3.2	Patientencharakteristika nach der IPTW-Analyse	31
3.3	Primärer Endpunkt	33
3.4	Sekundäre Endpunkte	35
4	Diskussion	38
4.1	Intrahospitale Mortalität	40
4.1.1	Höhere intrahospitale Mortalitätsrate in der TA-Gruppe	43
4.1.2	Thrombuslast als Faktor für den Zusatznutzen der Thrombusaspiration	46
4.2	Langzeitmortalität	48
4.2.1	Reduktion der Langzeitmortalität durch die TA	48
4.2.2	Keine Reduktion der Langzeitmortalität durch die TA	50
4.3	Sekundäre Endpunkte	51

4.4	Schlussfolgerung.....	55
4.5	Limitationen.....	56
5	Zusammenfassung.....	58
6	Summary	60
7	Abkürzungsverzeichnis.....	62
8	Abbildungsverzeichnis	64
9	Tabellenverzeichnis.....	65
10	Literaturverzeichnis.....	66
11	Publikationsverzeichnis	76
12	Erklärung zur Dissertation	77
13	Danksagung.....	78

1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört in Deutschland und weltweit zu den häufigsten Todesursachen ¹⁻³. Insbesondere der ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ¹. Die primäre perkutane Koronarintervention (PPCI) ist die bevorzugte Behandlung des STEMI, wenn sie in der durch die Leitlinien vorgegebenen Zeit durchgeführt werden kann ². Während der PPCI wird der Thrombus durch Einlage eines Führungsdrahtes in das Infarktgefäß fragmentiert und die Reste werden durch die Stentimplantation an die Gefäßwand gedrückt. Hierdurch kann thrombotisches Material in die Gefäßperipherie abgeschwemmt werden und Mikrozirkulationsstörungen verursachen. Diese können zu einer verminderten Reperfusion des Myokards führen (No-Reflow-Phänomen). Das No-Reflow erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, von Arrhythmien, für Reinfarkte und die Mortalität ^{4,5}.

Durch die Verwendung von Aspirationskathetern kann der Thrombus aspiriert werden. Die Thrombusaspiration (TA) reduziert das Thrombusmaterial im Infarktgefäß, wodurch die Häufigkeit distaler Embolisationen vermindert ist ^{6,7} und die myokardiale Reperfusion gesteigert werden kann ⁷⁻¹¹. Studien konnten für STEMI-Patienten nach Durchführung der TA eine Verbesserung insbesondere angiographischer Endpunkte zeigen ^{8,12,13}. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die TA in den USA im Jahr 2009 ¹⁴ und in Europa im Jahr 2012 ¹⁵ in die Leitlinien zur Behandlung von STEMI-Patienten aufgenommen. Allerdings erbrachten im Anschluss durchgeführte Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse. Durch die TA wurde keine signifikante Verbesserung klinischer Endpunkte erreicht, außerdem konnte eine erhöhte Schlaganfallrate beobachtet werden ^{6,16-19}. Diese Erkenntnisse führten zu einer Änderung sowohl der amerikanischen als auch der europäischen STEMI-Leitlinien, in denen die routinemäßige Durchführung der TA somit aktuell nicht mehr empfohlen wird ^{2,20}.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, ob die routinemäßige Anwendung der TA bei der Behandlung von nicht selektionierten STEMI-Patienten zu einer Reduktion der Gesamtmortalität führt und ob die TA einen positiven Einfluss auf gewählte sekundäre Endpunkte (LVEF, kardialer Enzymverlauf, Re-infarkt, Re-hospitalisierung und kardiale Symptomatik) hat.

1.1 Der akute Myokardinfarkt

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit beruhen jährlich etwa 13 % und europaweit etwa 20% aller Todesfälle auf einer KHK^{15,21}. Einen akuten Myokardinfarkt (AMI) erleiden deutschlandweit circa 250 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, bei nahezu der Hälfte dieser Patienten (121/100.000/Jahr) wird ein STEMI diagnostiziert²². Europaweit variiert die Zahl der STEMI-Patienten zwischen 42 und 144 Patienten pro 100.000 Einwohner pro Jahr²². Im Jahr 2015 verstarben in Deutschland 50.948 Menschen an einem AMI¹. Damit ist die Herzinfarkt-Sterblichkeit in den letzten zwei Jahrzehnten vor allem aufgrund verbesserter prähospitaler Therapiestrategien, der Weiterentwicklung und breiteren Verfügbarkeit der PPCI sowie dem Einsatz von potenten Thrombozytenaggregationshemmern deutlich rückläufig²²⁻²⁴. Neben den Verbesserungen in der Akuttherapie beruhen die sinkenden Mortalitätszahlen auch auf der Reduktion von Risikofaktoren^{25,26}. Innerhalb Europas liegt die intrahospitale Mortalität in Abhängigkeit von der Region zwischen 4% und 14%²². Für Deutschland wurde eine Rate zwischen 7% und 10% ermittelt, was etwa einer Halbierung der Sterberate in den letzten 20 Jahren entspricht^{23,27}. Trotzdem liegt die akute STEMI-Sterblichkeit damit weiterhin deutlich über der eines Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarktes (NSTEMI), wobei sich im Langzeitverlauf die Mortalitätsrate angleicht bzw. sogar umkehrt^{23,27}.

1.1.2 Pathophysiologie und Definition des akuten Myokardinfarktes

Die Ursache für einen AMI ist zumeist die KHK. Dieser liegen komplexe pathophysiologische Prozesse zugrunde, die zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques an bzw. in den Gefäßwänden der Koronararterien führen können. Bei der Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen spielen sowohl die Speicherung von Lipoproteinen als auch Interaktionen zwischen Risikofaktoren, Endothelzellen der Gefäßwände, Blutzellen und Zytokin-vermittelten, lokalen Entzündungsreaktionen eine Rolle²⁸. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen die Hyper- und Dyslipidämien (insbesondere eine LDL-Cholesterin-Erhöhung), der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, der Nikotinabusus, das Lebensalter und eine familiäre Atherosklerosemanifestation bei Verwandten 1. Grades vor dem 55. Lebensjahr (bei Männern) bzw. vor dem 65. Lebensjahr (bei Frauen). Als weitere Risikofaktoren sind

Einleitung

auch die Adipositas, der Bewegungsmangel, die genetische Veranlagung sowie psychosoziale Faktoren zu nennen ²⁹.

Verschiedene Faktoren wie beispielsweise Dyslipoproteinämie, Oxidationsprozesse, vasokonstriktorische Hormone und proinflammatorische Zytokine fördern über die Expression von Adhäsionsmolekülen die Anheftung von Leukozyten an der Oberfläche der Endothelzellen. Dies führt über einen Einstrom von Monozyten zur Zellproliferation in der Gefäßintima und zur Kalzifikation der Läsion und somit zur Plaquebildung ²⁸. Plaques, die nur durch eine dünne fibröse Kappe bedeckt sind, werden als vulnerabel bezeichnet. Im weiteren Verlauf kann es durch entzündliche Prozesse und Einwanderung von Makrophagen zur Ruptur einer solchen vulnerablen Plaque kommen, was zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und zu einer Thrombozytenaggregation führt. Über eine Vernetzung der Thrombozyten mittels von-Willebrand-Faktor und der Stabilisierung des Gefüges durch Fibrin kann es zur Bildung eines Thrombus im Bereich der rupturierten Plaque und zu einem Koronararterienverschluss kommen. Dieser Mechanismus stellt die häufigste Ursache eines AMI dar ³⁰. Dabei führt die mangelnde oder unterbrochene Perfusion der Koronararterie zu einer Sauerstoffunterversorgung des Myokards und schließlich zu einem Untergang von Myokardzellen ²⁹. Bei Einsetzen der Myokardischämie kommt es zunächst zu einer Ödembildung und reversiblen regionalen Wandbewegungsstörungen ³¹. Nach circa 20 Minuten beginnen die ersten Myokardzellen von subendokardial nach subepikardial abzusterben. Nach etwa vier bis sechs Stunden sind alle Zellen in dem unterversorgten Gebiet abgestorben und es hat sich ein irreversibler transmuraler Infarkt ausgebildet ³¹⁻³³. Im Anschluss an den Infarkt werden durch proinflammatorische und neurohormonale Aktivierung Mechanismen ausgelöst, welche zum Umbau der Infarktnarbe und häufig auch der angrenzenden, vitalen Myokardabschnitten führt ³⁴. Dieses sogenannte kardiale Remodeling wurde im Jahr 2000 definiert als ischämiebedingte, zelluläre, molekulare und interstitielle Vorgänge, welche zu Veränderungen der Form, Größe und Funktion des Herzmuskels führen. Diese tragen entscheidend zu den Langzeitkomplikationen (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen) nach einem AMI bei ^{35,36}.

Im Rahmen eines Myokardinfarktes (MI) kommt es häufig zu charakteristischen Schmerzen oder einem thorakalen Druck- beziehungsweise Engegefühl. Die Schmerzen beziehen meist die Mitte der Brust und das Epigastrium ein und können in die Arme, den Hals, den Unterkiefer sowie den Rücken ausstrahlen. Diese typische Angina

Einleitung

pectoris Symptomatik wird häufig von Dyspnoe und vegetativen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Kaltschweißigkeit und Todesangst begleitet. Insbesondere Diabetiker, Frauen und ältere Menschen können auch ein atypisches oder abgeschwächtes Beschwerdebild zeigen. In einer amerikanischen Registerstudie beispielsweise wiesen von mehr als 430.000 AMI-Patienten 33% der Patienten keine typischen Angina pectoris Beschwerden bei Krankenhausaufnahme auf³⁷.

Die derzeit gültige AMI-Definition baut auf der im Jahr 2000 veröffentlichten Ursprungsdefinition und ihrer Überarbeitung aus den Jahren 2007, 2012 und 2018 auf. Hierbei wurde erstmalig festgelegt, dass ein signifikanter Anstieg des kardialen Troponin I/T auch ohne eine spezifische Symptomatik oder Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) für die Diagnose eines AMI ausreicht^{38,39}. Mit dieser Neuerung trug die globale Myokardinfarkt Task Force der in den letzten Jahren zunehmenden Sensitivität von laborchemischen Methoden zum Nachweis myokardialer Nekrosen Rechnung⁴⁰. Auch in der aktuell gültigen, 4. allgemeinen Definition aus dem Jahr 2018 wird als Hauptkriterium des AMI der Anstieg und/oder der Abfall des Biomarkers kardiales Troponin (T oder I) festgelegt. Zusätzlich sollte mindestens eines der folgenden Nebenkriterien vorliegen⁴¹:

1. Ischämie-typische Symptomatik wie Thoraxschmerzen mit oder ohne Ausstrahlung in den linken Arm, den Unterkiefer oder das Epigastrium, Atemnot und/oder retrosternales Enge- oder Druckgefühl
2. typische EKG-Veränderungen wie neue signifikante ST-Strecken-Veränderungen, neuer Linksschenkelblock oder neu aufgetretene pathologische Q-Zacken
3. bildgebende Hinweise auf einen neu aufgetretenen, avitalen Myokardabschnitt oder eine neu aufgetretene, hypokinetische Wandbewegungsstörungen (z. B. echokardiographisch)
4. Nachweis eines intrakoronaren Thrombus durch die Angiographie oder die Autopsie
5. angiographische Darstellung einer prozedural bedingten Flusslimitation einer epikardialen Arterie oder eines Seitenastes (z. B. durch Dissektion, Okklusion oder distale Embolisation) bzw. einer Kollateralfflussunterbrechung

Eine signifikante Veränderung des Troponinwertes als das geforderte Hauptkriterium ist dann gegeben, wenn das sogenannte Troponin-Grenzwertkriterium (eine Erhöhung der Troponinkonzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme oder nach einer bzw. drei

Einleitung

Stunden über die 99. Perzentile) und das sogenannte Troponin-Deltakriterium (ein Anstieg und/oder ein Abfall der Troponinkonzentration innerhalb von einer bzw. drei Stunden) erfüllt sind ⁴⁰.

1.1.3 Klassifikation des akuten Myokardinfarktes

Eine Unterteilung in fünf unterschiedliche Myokardinfarkttypen trägt den pathophysiologischen und klinischen Unterschieden Rechnung ^{32,41}. Die aktuelle Klassifikation ist in Tabelle 1 aufgeführt ⁴¹.

Tabelle 1: Klassifikation des akuten Myokardinfarktes

Typ	Definition
1	spontaner MI, zurückführbar auf ein primär koronares Ereignis wie Plaqueruptur oder -erosion bei KHK mit resultierendem intraluminalen Thrombus oder Einblutung in die Plaqueruptur
2	MI als Folge einer Ischämie, ausgelöst durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot ohne akuten Verschluss eines Koronargefäßes
3	plötzlicher Herztod mit vorausgegangenen typischen Symptomen und EKG-Veränderungen, die auf eine Myokardischämie hinweisen, aber ohne Nachweis eines Biomarkeranstiegs (Tod vor Blutentnahme oder vor Anstieg der Biomarker)
4	4a MI durch die Koronarintervention bedingt 4b MI als Folge einer Stent- oder Scaffold-Thrombose 4c MI im Rahmen einer Restenose
5	MI im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation

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

Der klassische AMI (Typ 1-Myokardinfarkt) stellt die häufigste Form dar und liegt bei bei der Mehrzahl der Patienten mit STEMI vor.

1.2 Der ST-Strecken-Hebungsinfarkt

Unter der Bezeichnung des akuten Koronarsyndroms (ACS) werden die instabile Angina pectoris (AP) und der AMI zusammengefasst. Je nach Ausmaß der koronaren Perfusionsminderung kommt es beim AMI zu einer Manifestation als NSTEMI oder als STEMI ³². Die Abgrenzung des NSTEMI von der instabilen AP erfolgt über einen Anstieg der Troponin I oder T als Zeichen der myokardialen Nekrose, zu dem es wiederum bei der instabilen AP nicht kommt ^{32,42}. Ein Schema zur Einteilung des ACS wird in Abbildung 1 dargestellt.

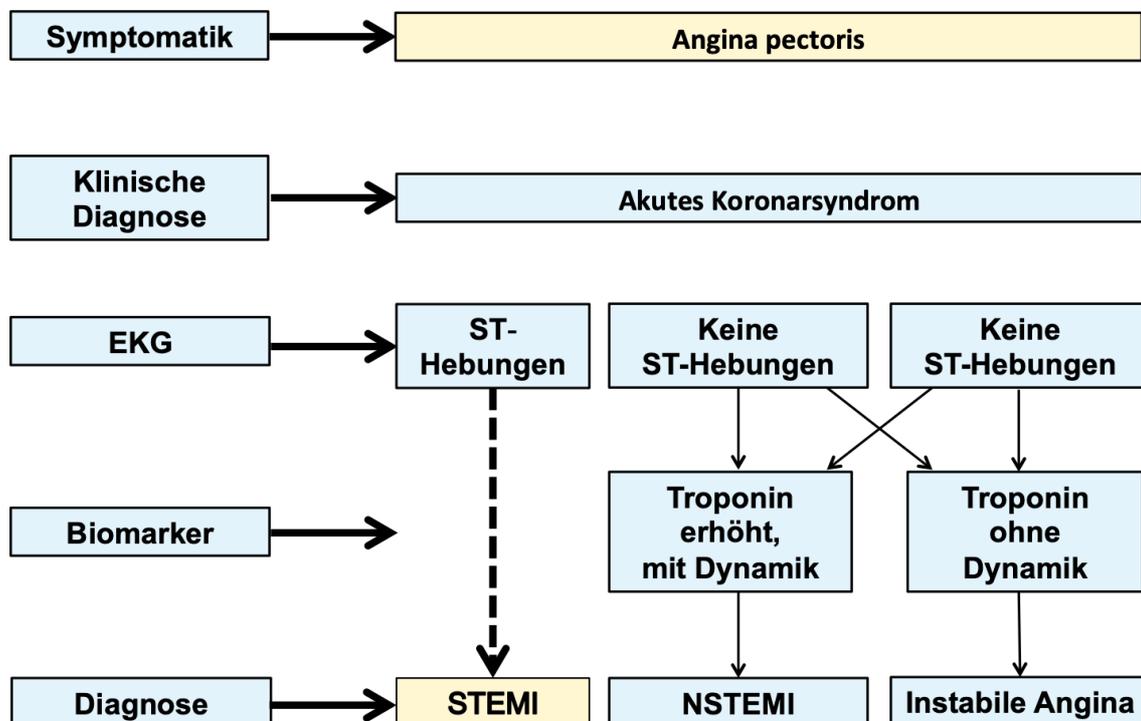


Abbildung 1: Schema zur Einteilung des akuten Koronarsyndroms (adaptiert nach ⁴²)

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

In etwa 90% der Fälle ist der STEMI auf einen akuten thrombotischen Koronararterienverschluss zurückzuführen ⁴³. In der geltenden Fassung der universellen Definition des Myokardinfarktes werden für eine ST-Strecken-Hebung alters- und geschlechtsabhängig unterschiedliche Ausprägungen gefordert ⁴¹. Bei einem STEMI zeigt sich im akuten Stadium als typische EKG-Veränderung eine ST-Strecken-Hebung

Einleitung

am J-Punkt über mindestens 20 Minuten in Ableitung V2 und V3 von $\geq 0,25\text{mV}$ bei Männern < 40 Jahren, $\geq 0,20\text{mV}$ bei Männern ≥ 40 Jahren und $\geq 0,15\text{mV}$ bei Frauen. In allen übrigen Ableitungen werden ST-Strecken-Hebungen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen von $\geq 0,10\text{mV}$ als signifikant gewertet^{2,15,32}. Weiterhin deuten ein neu aufgetretener Links- oder Rechtsschenkelblock in Zusammenhang mit ischämietypischer Symptomatik auf einen transmuralen Infarkt hin². Im Zwischenstadium des STEMI finden sich im zeitlichen Verlauf als typische Zeichen dann wieder eine Abnahme der ST-Streckenhebung und der R-Zacke bis zum R-Verlust, eine tiefe Q-Zacke (Pardee-Q) und die Ausbildung einer terminal negativen T-Welle²⁹.

1.2.1 Zeitintervalle und Reperfusionstrategien

Je kürzer die Ischämiedauer im Rahmen eines STEMI ist, umso geringer sind die Ausdehnung des infarzierten Myokardanteils und die Mortalitätsrate⁴⁴. Somit besteht immer Anlass zur unverzüglichen Reperfusion des Myokards. Zwei Verfahren haben sich zur Wiederherstellung der koronaren Perfusion beim STEMI durchgesetzt: die PPCI und die Fibrinolyse². Sollte eine Rekanalisation hierdurch nicht möglich sein, kann in Einzelfällen eine Bypass-Operation im Rahmen der Akutversorgung notwendig sein². Gemäß aktueller Leitlinien ist die PPCI die empfohlene Reperfusionstrategie, sofern sie vorzugsweise innerhalb von 90 Minuten nach dem medizinischen Erstkontakt (First Medical Contact, FMC) durchgeführt werden kann (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel A)². Liegen die Voraussetzungen für eine PPCI innerhalb dieses Zeitintervalls nicht vor bzw. übersteigt das Zeitintervall 120 Minuten, sollte die Akuttherapie durch eine Fibrinolyse des Thrombus mit einer nachfolgenden antithrombotischen Therapie medikamentös erfolgen². Die Entscheidung, ob eine sofortige Reperfusion nach dem FMC durchgeführt werden sollte, ist von der Zeit seit Symptombeginn abhängig. Unbestritten ist das verbesserte Outcome für solche Patienten, die seit weniger als zwölf Stunden oder noch anhaltend Ischämie-Symptome aufweisen. Die ESC-Leitlinien geben hierfür eine Klasse IA-Empfehlung². Eine ebenso klare Empfehlung zur Akuttherapie gilt bei andauernden oder wiederkehrenden Beschwerden und dynamischen EKG-Veränderungen oder klinischen Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz, einen Schock oder maligne Herzrhythmusstörungen sowie bei weiter bestehenden ischämietypischen EKG-Veränderungen – auch bei einer Symptombdauer von länger als zwölf Stunden².

Einleitung

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Vermeidung einer Zeitverzögerung vom FMC bis zur koronaren Reperfusion mit einem besseren klinischen Verlauf assoziiert ist ⁴⁴⁻⁴⁶. In einer großen dänischen Studie wurde beispielsweise ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer systembedingten Verzögerung und dem Anstieg der Langzeitsterblichkeit von 15,4% auf 30,8% nachgewiesen ⁴⁴. Eine Zeitverzögerung bis zur Reperfusion wirkt sich außerdem negativ auf die akute Krankenhaussterblichkeit aus ⁴⁶. Mögliche Zeitverzögerungen bei der Akutversorgung sind in Abbildung 2 dargestellt.

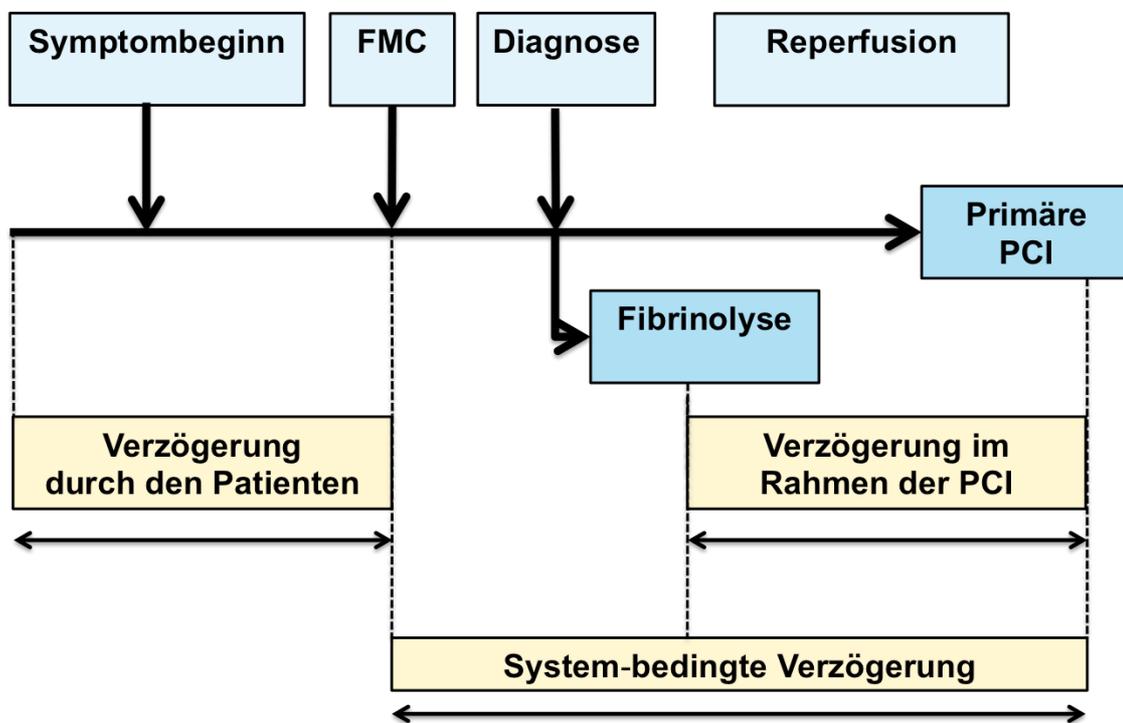


Abbildung 2: Mögliche Zeitverzögerungen bis zur PCI beim STEMI (adaptiert nach ¹⁵)
FMC = medizinischer Erstkontakt; PCI = perkutane Koronarintervention

Die folgenden, von der ESC für die Versorgung von STEMI-Patienten vorgegebenen Zeitintervalle, sollten bestmöglich eingehalten werden. Die Zeit vom FMC bis zur Diagnosestellung sollte ≤ 10 Minuten und bis zur PPCI ≤ 90 Minuten betragen ². Sollte eine PPCI nicht innerhalb von 120 Minuten durchführbar sein, ist nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Fibrinolyse innerhalb von ≤ 10 Minuten indiziert ². Kontraindikationen für eine Lysetherapie sind allerdings zahlreich und

Einleitung

Blutungskomplikationen und Schlaganfälle treten im Vergleich zur PPCI deutlich häufiger auf ⁴⁷. Im Anschluss an eine erfolgreiche Lysetherapie sollte der Patient innerhalb von 2 - 24 Stunden einer Koronarangiographie unter PCI-Bereitschaft zugeführt werden ^{2,15,48,49}. Bei nicht erfolgreicher Fibrinolyse (ST-Strecken Resolution < 50% nach 60 - 90 Minuten), andauernden oder erneuten Beschwerden, Herzversagen oder kardiogenem Schock ist eine umgehende Koronarangiographie mit Bereitschaft zur notfallmäßigen PCI empfohlen ². Der optimale zeitliche Ablauf und die Reperfusionstherapien sind in Abbildung 3 dargestellt.

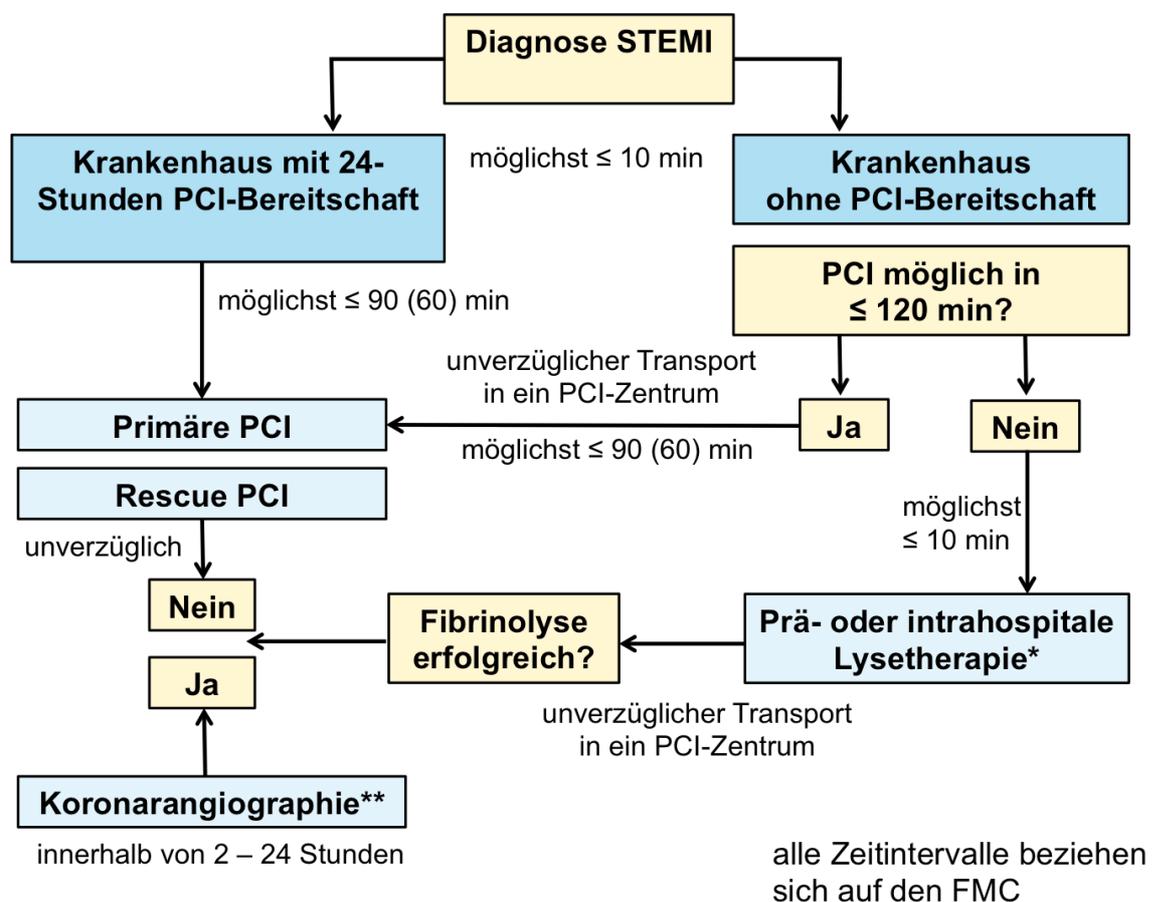


Abbildung 3: Zeitintervalle und Reperusionsstrategien beim STEMI (adaptiert nach 2,15)

* = Fibrinolyse so bald wie möglich, wenn keine PCI innerhalb von 120 Minuten möglich ist

** = Koronarangiographie nicht früher als 2 Stunden nach Lysebeginn

STEMI = ST-Strecken-Hebungsinfarkt; PCI = perkutane Koronarintervention; FMC = medizinischer Erstkontakt

1.3 Primäre perkutane Koronarintervention

Die Ausprägung und Lokalisation von Koronarstenosen werden mittels der Koronarangiographie dargestellt. Das Ergebnis der Koronarangiographie mit der Unterstützung von intravaskulärer Bildgebung oder Druckdrahtmessung ist maßgeblich dafür, ob zur Revaskularisation eine Stentimplantation notwendig ist oder eine alleinige medikamentöse Therapie ausreichend ist. Grundsätzlich lassen sich drei Gruppen der PCI im Rahmen der STEMI-Behandlung unterscheiden. Die primäre PCI erfolgt ohne eine zusätzliche Lysetherapie als alleinige Therapie. Bei der facilitated PCI wird eine intravenöse Lysetherapie mit einer sofort anschließenden geplanten PCI durchgeführt. Durch eine rescue PCI kann nach einer ineffektiven Lysetherapie die Wiederherstellung der koronaren Durchblutung erreicht werden.

Aufgrund einer gut strukturierten Versorgung in Deutschland ist die Indikation für eine alleinige Lysetherapie nur noch selten gegeben und kommt bei weniger als 4% der STEMI-Patienten zur Anwendung ²⁷. Die Indikationsstellung und die Durchführung sollten sich im Rahmen der PPCI streng an den evidenzbasierten Vorgaben der kardiologischen Gesellschaften orientieren ^{2,15,49-51}.

1.3.1 Die Thrombozytenaggregationshemmung

Unabhängig von der Reperusionsstrategie sollten STEMI-Patienten so schnell wie möglich nach dem FMC mit einer antithrombozytären und thrombinhemmenden Therapie behandelt werden. Noch prähospital ist die Gabe einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem ADP-Rezeptor-Antagonisten (ADP RA) in Kombination mit einer intravenösen Antikoagulation notwendig. Laut Leitlinien der ESC werden zur ADP-Rezeptor-Blockade nach PPCI die Substanzen Ticagrelor und Prasugrel empfohlen ². In zwei großen multizentrischen Studien wurde Clopidogrel mit Prasugrel ⁵² und mit Ticagrelor ⁵³ verglichen, dabei zeigte sich eine schnellere und effizientere Wirksamkeit dieser neueren ADP RA. Trotzdem sollte Clopidogrel bei Kontraindikationen (z. B. Alter > 75 Jahre, Gewicht < 60 kg, Z. n. Schlaganfall) gegen die beiden anderen Substanzen oder bei der Notwendigkeit einer gleichzeitigen oralen Antikoagulation (z. B. bei Vorhofflimmern) eingesetzt werden ^{2,15,54}. Die DAPT sollte nach STEMI für zwölf Monate fortgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen oder die Notwendigkeit zur oralen Antikoagulation bestehen ^{2,15,55}.

Einleitung

Die kombinierte intravenöse Antikoagulation sollte mit Bivalirudin, Enoxaparin oder unfraktioniertem Heparin (UFH) erfolgen ². Standardmäßig wird derzeit noch meist das UFH im Rahmen der prähospitalen Versorgung verabreicht, obwohl Enoxaparin dem UFH im direkten Vergleich sowie in einer großen Metaanalyse bezüglich der Effektivität gleichwertig war und verbesserte Ergebnisse bezüglich erneuter ischämischer Ereignisse, Blutungskomplikationen und Mortalität lieferte ^{15,56,57}. Somit sollte der Einsatz von Enoxaparin erwogen werden ². Eine Neuerung in der ESC-Leitlinie aus 2017 ist, dass eine primäre Empfehlung für Bivalirudin nicht mehr besteht, da zwar weniger Blutungsereignisse auftraten, sich aber ein Risikoanstieg für akute Stentthrombosen und Reinfarkte zeigte ⁵⁸. Bivalirudin sollte vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder einer Heparin induzierten Thrombopenie eingesetzt werden ².

Die Verabreichung eines Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten (GP IIb/IIIa RA) wie Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban kann als sogenannte Rettungsaktion (Bail-out-Therapie) bei primär nicht erfolgreicher Intervention oder thrombembolischen Komplikationen erwogen werden ². Ein routinemäßiger Einsatz wird in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen ².

1.3.2 Der arterielle Zugang

Aufgrund der Notwendigkeit einer antithrombotischen Therapie und einer intravenösen Antikoagulation im Rahmen der Akutbehandlung von STEMI-Patienten ist eine deutliche Erhöhung des Blutungsrisikos im Vergleich zur elektiven Intervention nachvollziehbar. Besonders häufig treten Blutungen im Bereich des arteriellen Katheter-Zugangs auf. Eine Reduktion der lokalen Blutungskomplikationen und auch der Mortalitätsrate kann durch einen Zugang über die Arteria radialis statt über die Arteria femoralis erreicht werden ⁵⁹⁻⁶².

In der multizentrischen MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX)-Studie wurden 8404 Patienten mit ACS bezüglich des arteriellen Zugangs randomisiert zugeteilt. Nach Intervention über den radialen Zugangsweg wurde eine bedeutend geringere Anzahl an Blutungskomplikationen und eine niedrigere Mortalitätsrate nachgewiesen ⁶². Diese Ergebnisse untermauerten die Resultate der RIVAL (Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes)-Studie ^{59,60} und der RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation

Einleitung

in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome)-Studie⁶¹, die ebenfalls eine Reduktion der Blutungsrate und der kardialen Mortalität für den radialen Katheterzugang gezeigt hatten.

In der gültigen Leitlinie besteht eine klare Empfehlung für den radialen Zugang bei der Versorgung von STEMI-Patienten, wenn die Intervention durch einen darin geschulten Arzt durchgeführt wird².

1.3.3 Die Koronarläsion

Im Rahmen der PPCI von STEMI-Patienten sollte primär die infarktassoziierte Koronarläsion (Culprit lesion) versorgt werden^{2,15,20}. Obwohl etwa 40% bis 65% der STEMI-Patienten an einer prognostisch ungünstigen Mehrgefäßerkrankung leiden^{63,64}, wurde in zahlreichen Studien nach sofortiger Intervention der nicht infarktrelevanten Koronararterien im Rahmen der PPCI ein Anstieg der Mortalität beobachtet^{63,65,66}. Weitere Studien zeigten wiederum verbesserte Ergebnisse nach sofortiger Versorgung von kritischen Stenosen ($\geq 50 - 90\%$)^{67,68}. Aktuelle Daten wurden im November 2017 aus der randomisierten „CULPRIT-SHOCK“-Studie veröffentlicht. Es zeigte sich für STEMI-Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung und einem kardiogenem Schock, dass eine komplette Revaskularisation mehrerer Koronarien im Rahmen der PPCI zu einer Erhöhung der Mortalität führte^{69,70}.

Die gültige ESC-Leitlinie empfiehlt eine Versorgung relevanter Koronarläsionen während des initialen Krankenhausaufenthaltes². Diese kann im Rahmen der PPCI oder mittels eines mehrzeitigen Vorgehens erfolgen. Im Einzelfall ist bei STEMI-Patienten mit Mehrgefäßerkrankung (abhängig vom Schweregrad der Stenosen und dem Risiko für eine Kontrastmittel-Nephropathie) eine Versorgung mehrerer Läsionen im Rahmen der Akut-PCI zu erwägen²⁰.

1.3.4 Die Koronarperfusion

Bei der Behandlung eines STEMI-Patienten ist die Reperfusion des zu versorgenden Myokards wesentlich für den Behandlungserfolg. Zur Quantifizierung des Koronarflusses hat sich seit 1987 die Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Klassifikation etabliert⁷¹, eine semiquantitative Einteilung von Kontrastmittelfluss und -abstrom im rekanalisierten epikardialen Gefäß. Ein Therapieversagen liegt bei einem

Einleitung

TIMI-Fluss Grad 0 und 1 vor. Eine Wiederherstellung der Koronarperfusion wird als TIMI-Fluss Grad 2 und 3 bezeichnet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Klassifikation (nach ⁷¹)

TIMI-Fluss Grad	Definition
0	Vollständiger Verschluss mit fehlender Kontrastmittel-Darstellung im distalen Gefäßanteil (kein Fluss)
1	Inkomplette Darstellung des distalen Gefäßabschnittes sowie verzögerter Kontrastmittel-Fluss (inkompletter Fluss)
2	Komplette Darstellung des Gefäßes distal der Stenose, aber verzögerter Kontrastmittel-Fluss (verzögerter Fluss)
3	Vollständige Perfusion des Gefäßes mit normalem Ein- und Abstrom des Kontrastmittels (normaler Fluss)

Nur die Wiederherstellung eines normalen koronaren Flusses (TIMI-Fluss Grad 3) führte in Studien zu einer Senkung der Mortalitätsrate und zu einer Prognoseverbesserung im Kurz- und Langzeitverlauf ^{72,73}. Allerdings kann auch durch eine vollständige Reperfusion der epikardialen Gefäße eine Normalisierung der myokardialen Perfusion im kapillaren Stromgebiet häufig nicht erreicht werden. Initial kommt es im Rahmen der Ischämie zum Untergang von Myokardzellen und zur intrazellulären und extrazellulären Ödembildung. Dies führt zu einer Kompression der kleinen Kapillaren (Ischämieschaden) ⁷⁴. Während der Koronarintervention können dann Anteile des Thrombus bei der Reperfusion Mikroembolisationen in der Peripherie verursachen. Außerdem werden bei der Reperfusion durch den erneuten Fluss die Kapillaren weiter geschädigt, Sauerstoffradikale freigesetzt und die Ödembildung verstärkt ⁷⁴. Lokale Entzündungsreaktionen und Vasospasmen führen schließlich zu einer zusätzlichen Verengung der kleinen Gefäße und das Myokard wird nicht ausreichend durchblutet (Slow-Reflow oder No-Reflow) ^{4,74}. Durch die mangelhafte Reperfusion kommt es so zu einer Zunahme des infarzierten Areal (Reperfusionsschaden) und das Risiko für Arrhythmien und eine Herzinsuffizienz steigt ^{5,74,75}. Darüber hinaus zeigte sich für Patienten mit No-Reflow in etlichen Studien eine signifikant höhere Rate für Reinfarkte und eine erhöhte Mortalität ^{4,5,76-78}. Obwohl mehr als 90% der Patienten nach einer PCI einen TIMI-Fluss Grad 3 aufweisen, kann bei 30% bis 60% dieser Patienten das No-Reflow-Phänomen zwischenzeitlich beobachtet

Einleitung

werden ^{74,76,77,79,80}. Als Risikofaktoren für No-Reflow sind vor allem die initiale Thrombuslast, eine erhöhte Leukozytenzahl im peripheren Blut sowie die Beteiligung des Ramus interventricularis anterior (LAD / Left Anterior Descending Artery) der linken Koronararterie von Bedeutung, aber auch die Symptombdauer, der Stenosegrad, das Lebensalter und eine Hyperglykämie erhöhen das Risiko ^{73,74,77,80}.

Im Anschluss an die PCI ist neben der TIMI-Klassifikation somit auch die Beurteilung der myokardialen Durchblutung von entscheidender Bedeutung. Diese kann indirekt mittels der ST-Strecken-Resolution im EKG oder anhand des Myocardial Blush Grade (MBG) beurteilt werden ⁷⁹. Beim MBG wird das Anfluten und Auswaschen von Kontrastmittel im betroffenen Myokardabschnitt nach intrakoronarer Applikation von 100-200 µg Nitroglyzerin zur Gefäßdilatation mit der Kontrastmittelaufnahme im gesunden Gewebe verglichen (Tabelle 3) ^{77,79}. Hierdurch kann die Güte der myokardialen Reperfusion klassifiziert werden. Untersuchungsergebnisse zeigten, dass der MBG mit der Infarktgröße, der Prognose und der Mortalitätsrate korreliert ^{8,76,79}. In der klinischen Routine hat sich der MBG allerdings nicht durchgesetzt.

Tabelle 3: Myocardial Blush Grade (MBG)-Klassifikation (nach ⁷⁹)

MBG Grad	Definition
0	Keine Kontrastmittelanreicherung
1	Minimale Kontrastmittelanreicherung
2	Mäßige Kontrastmittelanreicherung (geringer als in den nicht infarzierten Myokardabschnitten)
3	Normale Kontrastmittelanreicherung (vergleichbar mit den nicht infarzierten Myokardabschnitten)

1.4 Die Thrombusaspiration

Da dem STEMI meist ein akuter thrombotischer Verschluss zugrunde liegt, ist das Risiko für periphere Embolisationen im Rahmen der PPCI zusätzlich erhöht. Begründet auf dem entscheidenden Einfluss von Thromben auf den Reperfusionserfolg und No-Reflow wurden in den letzten Jahren verschiedene Therapieansätze zur Senkung der Thrombuslast entwickelt. Weit verbreitet sind vor allem die intensivierete Thrombozytenaggregationshemmung mittels GP IIb/IIIa RA und die manuelle

Einleitung

Thrombusaspiration (TA). Die mechanische Thrombektomie oder Systeme zur Embolieprotektion führten nicht zur Verbesserung der myokardialen Perfusion^{81,82}.

Bei der manuellen TA machen spezielle Aspirationskatheter das Absaugen von Thrombusmaterial aus der Infarktarterie im Rahmen der PPCI möglich. Diese Strategie kann durch Verringerung der Thrombuslast das Ausmaß distaler Embolisationen in das Kapillarbett reduzieren. Bei routinemäßigem Einsatz stellt die zusätzliche TA eine vergleichsweise preiswerte und einfache Ergänzung zur alleinigen PPCI dar⁷. Verschiedene Firmen bieten Aspirationskatheter an, die sich jedoch im Aufbau und der Funktionsweise nicht wesentlich unterscheiden (Abbildung 4). Randomisierte Studien zum Vergleich der unterschiedlichen TA-Katheter liegen nicht vor.

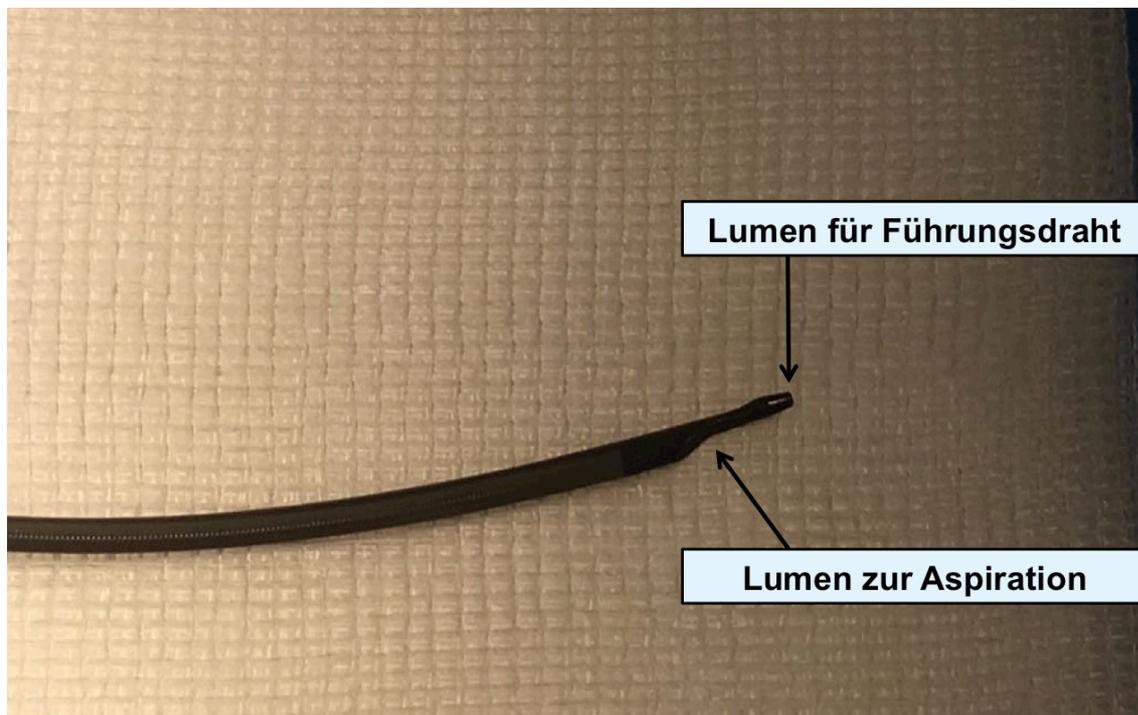


Abbildung 4: Aspirationskatheter für die manuelle Thrombusaspiration

Anmerkung: Der Aspirationskatheter wird durch die kleinere Öffnung entlang eines Führungsdrahtes hinter der koronaren Zielläsion positioniert. Anschließend wird über das größere Lumen Thrombusmaterial aspiriert.

1.4.1 Durchführung der Thrombusaspiration

Zu Beginn der Koronarintervention muss zunächst die Zielläsion (Culprit lesion) mit dem Führungsdraht passiert werden, der dann in der Peripherie des Zielgefäßes

Einleitung

positioniert wird. Anschließend wird über den Draht der Aspirationskatheter eingebracht und über seine kleinere Öffnung entlang des Führungsdrahtes zum Thrombus vorgeschoben. Die manuelle Aspiration des thrombotischen Materials erfolgt anschließend über die größere Öffnung (Abbildung 4), in dem über eine proximal arretierbare Spritze ein Vakuum erzeugt wird. Durch langsames Zurückziehen und Vorschieben des Katheters unter kontinuierlicher Aspiration wird versucht den Thrombus zu aspirieren und so aus der Koronararterie zu entfernen. Zur Steigerung der Erfolgsrate kann das Verfahren mehrfach wiederholt werden. Die anschließende Implantation des Stents kann durch die Reduktion des thrombotischen Materials vereinfacht sein ^{15,83}. In Abbildung 5 ist eine erfolgreiche Revaskularisation der RCA mithilfe der TA dargestellt.

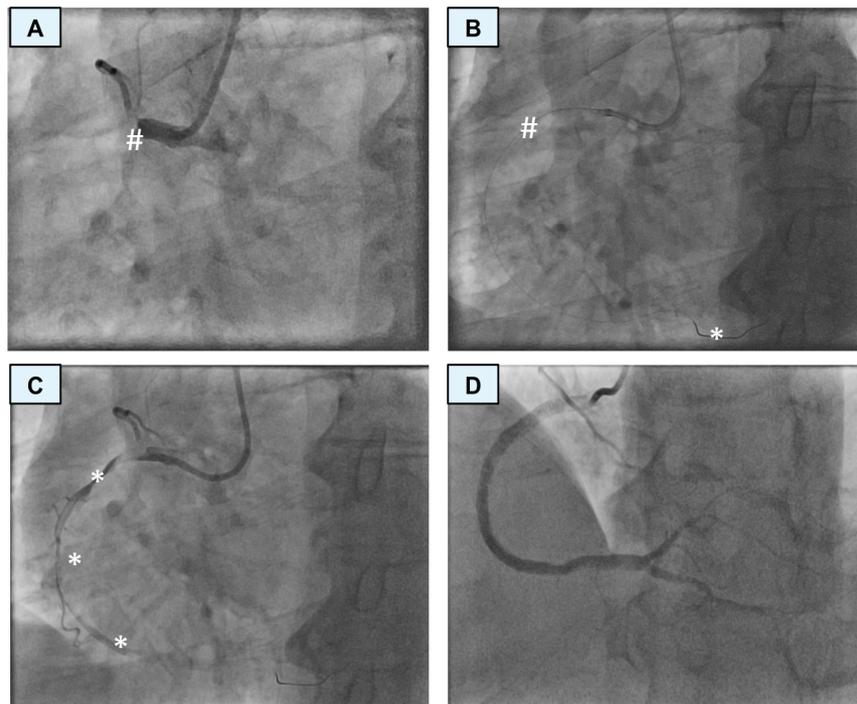


Abbildung 5: Thrombusaspiration bei signifikanter Stenose der RCA

(A) Die angiographische Darstellung zeigt einen totalen Verschluss (#) der RCA (Right Coronary Artery) mit TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Fluss Grad 0.

(B) Die Überwindung der Stenose erfolgt mit dem Führungsdraht (*) und dem nachfolgenden Vorbringen des Aspirationskatheters (#).

(C) Nach Aspiration zeigt sich durch Kontrastmittelgabe wieder die Gefäßkontur der RCA (*).

(D) RCA nach Thrombusaspiration und Stentimplantation mit einem TIMI-Fluss Grad 3.

Einleitung

Ein Risiko der TA stellt, wie auch bei der konventionellen PPCI, die Verschleppung von Thromben in die Peripherie der Koronarien dar. Dies birgt die Gefahr von Perfusionsstörungen (No-Reflow) und dem Untergang von zusätzlichem Myokard. Zusätzlich können aus der Embolisation von thrombotischem Material in den großen Kreislauf Komplikationen, wie beispielsweise Schlaganfälle, resultieren¹⁷. Des Weiteren kann es im Rahmen der TA zu Perforationen und Dissektionen der Koronargefäße oder Koronarspasmen kommen⁸⁴.

1.4.2 Studienlage zur manuellen Thrombusaspiration

Die Untersuchung der Auswirkungen einer TA auf angiographische und klinische Endpunkte im Vergleich zur herkömmlichen PPCI im Rahmen einer STEMI-Behandlung ist Gegenstand etlicher Studien. Bei einigen führte die Anwendung der TA zu einer Verbesserung der myokardialen Reperfusion sowie einer Reduktion schwerer kardialer Komplikationen wie Tod, erneuter Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation als sogenannte Major Adverse Cardiac Events (MACE)^{7-10,12,81,85-88}. Neben vielen kleineren Studien kam die große „Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study (TAPAS)“ zu einer positiven Bewertung der TA. Svilaas et al. randomisierten 1.071 Patienten mit STEMI in zwei Behandlungsgruppen. Die Behandlung erfolgte entweder mit einer zusätzlichen TA oder einer konventionellen PPCI. Durch die Anwendung der TA konnte die Anzahl der Patienten mit einem MBG von 0 oder 1 gesenkt (TA: 17,1% vs. PPCI: 26,3%, $P < 0,001$) und die Anzahl der Patienten mit einer kompletten ST-Streckenresolution ($> 70\%$) gesteigert werden (TA: 56,6% vs. PPCI: 44,2%, $P < 0,001$)⁸. Nach einem Jahr wurde außerdem über eine signifikante Senkung der kardialen Mortalität (TA: 3,6% vs. PPCI: 6,7%, $P = 0,02$) sowie der Reinfarkt-Rate (TA: 2,2% vs. PPCI: 4,3%, $P = 0,05$) in der TA-Gruppe berichtet⁸⁹. Auch in einer Metaanalyse mit insgesamt 6.415 STEMI-Patienten, die mit unterschiedlichen Verfahren zur Reduktion der Thrombuslast oder durch eine alleinige PPCI behandelt wurden, führte die manuelle TA im Vergleich zur konventionellen PPCI zu einer Senkung der Mortalitätsrate (TA: 2,7% vs. PPCI: 4,4%, $P = 0,018$)⁸¹. In der kleinen „Thrombectomy With Export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention (EXPIRA)“-Studie wurden 175 STEMI-Patienten mit hoher Thrombuslast (TIMI-Fluss Grad ≤ 1) und kurzer Symptombdauer (< 9 Stunden) randomisiert einer Behandlungsgruppe zugeteilt. Nach TA zeigte sich neben der messbaren Verbesserung

Einleitung

der Reperfusion, wie schon bei der TAPAS-Studie, eine geringere Rate an kardialen Todesfällen nach neun Monaten (TA: 0% vs. PPCI: 4,6%, $P=0,02$)¹².

Im Wesentlichen basierend auf den Ergebnissen der oben genannten Studien wurde die routinemäßige Durchführung der TA als Klasse IIa-Empfehlung im Jahr 2009 in die amerikanischen¹⁴ und im Jahr 2012 in die europäischen¹⁵ Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit STEMI aufgenommen.

Weder in TAPAS noch in EXPIRA wurde allerdings eine ausreichend hohe Anzahl von Patienten für eine Aussage über klinische Endpunkte eingeschlossen (nicht ausreichend gepowert), so dass weitere Studien mit primär klinischen Endpunkten durchgeführt wurden. Die große randomisierte „Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE)“-Studie schloss 7.244 Patienten mit STEMI aus dem schwedischen Koronarangiographie und -angioplastie Register (SCAAR) ein. Im Gegensatz zur TAPAS-Studie war hier der primäre Endpunkt die Mortalität nach 30 Tagen. In der TASTE-Studie konnte weder ein Überlebensvorteil (TA: 2,8% vs. PPCI: 3,0%, $P=0,63$) noch ein Vorteil bezüglich anderer, vorher festgelegter klinischer Endpunkte nach 30 Tagen und nach einem Jahr für die Gruppe mit zusätzlicher TA nachgewiesen werden^{6,90}. Die größte randomisierte Studie initiierte die Arbeitsgruppe um Dr. S. Jolly aus Kanada. Die multizentrische „Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI (TOTAL)“-Studie schloss 10.732 Patienten mit STEMI ein, um diese hinsichtlich eines klinischen Vorteils durch die Anwendung der TA zu untersuchen. Die 2015 publizierten Daten zeigten analog der TASTE-Studie keine Risikoreduktion durch die TA bezüglich des primären Endpunktes, zusammengesetzt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Reinfarkt, kardiogenem Schock und schwerer Herzinsuffizienz nach 180 Tagen (TA: 6,9% vs. PPCI: 7,0%, $P=0,86$), sowie keine Reduktion der kardialen Sterblichkeit nach 30 Tagen (TA: 2,3% vs. PPCI: 2,8%; $P=0,13$) und nach einem Jahr (TA: 4,0% vs. PPCI: 4,0%, $P=0,48$)^{16,18}. Daneben war die Schlaganfallrate nach TA sowohl intrahospital als auch nach einem Jahr erhöht¹⁶⁻¹⁸. In eine Metaanalyse von Elgendy et al. flossen die Daten von 20.960 Patienten aus 17 randomisierten Studien ein. Die TA führte auch hierbei zu keiner signifikanten Reduktion der Sterblichkeit (TA: 2,8% vs. PPCI: 3,2%, $P=0,13$), von Reinfarkten (TA: 1,3% vs. PPCI: 1,4%, $P=0,52$) oder von MACE (TA: 6,0% vs. PPCI: 6,6%, $P=0,06$)⁹¹. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte schließlich die Analyse der Daten von 18.306 STEMI-Patienten aus den drei größten randomisierten Studien. Es fand sich zwar ein Trend für einen Vorteil für die TA, aber erneut keine signifikante

Einleitung

Verbesserung der kardialen 30 Tages-Mortalitätsrate (TA: 2,4% vs. PPCI: 2,9%, $P=0,06$) oder anderer klinischer Endpunkte ¹⁹.

Die jüngsten Erkenntnisse aus den genannten Studien, über einen fehlenden Nutzen bis hin zu einer Steigerung der Komplikationsrate durch die routinemäßige Anwendung der TA, spiegeln sich in den aktuellen STEMI-Leitlinien wieder. Die Empfehlung der ESC aus dem Jahr 2012, dass eine routinemäßige Durchführung der TA bei STEMI-Patienten erwogen werden sollte ¹⁵, gilt in den aktuellen Leitlinien nicht mehr. Seit einem Update der amerikanischen Leitlinien im Jahr 2015 und der europäischen Leitlinien im Jahr 2017 sollte die routinemäßige TA aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens vermieden werden (Empfehlungsgrad III, Evidenzlevel A) ^{2,15,20}. Der Einsatz der TA bei hoher Thrombuslast kann allerdings weiterhin in Erwägung gezogen werden ^{2,19}.

Bezüglich der Auswirkungen der TA auf den klinischen Verlauf von STEMI-Patienten, insbesondere auf die Mortalitätsrate, besteht folglich anhaltend der Bedarf an sorgfältigen Untersuchungen. Die Abwägung zwischen Nutzen und Sicherheit der TA und die Identifikation einer Patientengruppe, die von der TA profitiert, stellt weiterhin eine Herausforderung dar.

2 Methodik und Statistik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit wurde zur Klärung der Hypothese, dass die routinemäßige TA zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit und von sekundären klinischen Endpunkten führt, eine retrospektive, multizentrische, Propensity Score adjustierte Kohortenstudie durchgeführt. Insgesamt konnten die Daten von 1.027 Patienten ausgewertet werden, die aufgrund eines STEMI zwischen Januar 2009 und September 2013 am Herz- und Thorax-Zentrum der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim oder in der Medizinischen Klinik I (Kardiologie und Angiologie) des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (Standort Gießen) mittels einer konventionellen PPCI oder einer zusätzlichen TA behandelt wurden. Beide Kliniken zählen mit mehr als 3.000 Koronarinterventionen pro Jahr zu den „high-volume“-Zentren für die Versorgung von STEMI-Patienten. Bei der Erhebung der Follow-up-Daten lag die initiale PPCI im Median 689 Tage zurück.

Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki ausgeführt und von der lokalen Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin genehmigt (Aktenzeichen 145/11). Die Einholung einer vorherigen individuellen Patienteneinwilligung war aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht möglich. Im Rahmen der Erhebung der Follow-up-Daten wurde der Patient allerdings über die retrospektive Datenanalyse informiert und konnte über seine Auskunft selbst entscheiden bzw. die Erfassung der persönlichen Daten untersagen.

2.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen nicht die Diagnose eines STEMI gestellt werden konnte. Weiterhin wurden nicht die Daten der Patienten erhoben, bei denen die Koronarstenose nicht mit dem Führungsdraht passierbar war oder bei denen eine Ballondilatation vor PPCI oder eine notfallmäßige Bypass-Operation anstelle einer PPCI notwendig war. Bei Patienten mit mehreren stattgehabten Myokardinfarkten während der Untersuchungsperiode wurde nur der erste STEMI in die Datenanalyse einbezogen.

2.3 Primäre perkutane Koronarintervention

Die Diagnose STEMI wurde anhand gegenwärtig gültiger Leitlinien gestellt ¹⁵. Dies beinhaltete zumeist die Kombination der Kriterien einer länger als 20 Minuten anhaltenden Ischämie-typischen Symptomatik im Zusammenhang mit neu aufgetretenen ST-Strecken-Hebungen in mindestens zwei zusammengehörigen Ableitungen $\geq 0,2$ mV in V1 bis V3 und/oder $\geq 0,1$ mV in den anderen Ableitungen oder einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock im 12-Kanal-EKG.

Nach Eintreffen des Patienten im Herzkatheterlabor erfolgte initial eine diagnostische Koronarangiographie. Die Zielläsion wurde anhand der Klassifikation der American Heart Association (AHA) einem der 15 Segmente zugeordnet und für die Datenerhebung dem jeweiligen Herzkranzgefäß zugeteilt (1-4 = RCA/ Right Coronary Artery, 6-10 = LAD, 11-15 = RCX/ Ramus Circumflexus). Als Zugangsweg für die Koronarangiographie diente abhängig vom durchführenden Arzt entweder die Radial- oder die Femoralarterie. Nach Darstellung der Zielläsion wurde diese mit dem Führungsdraht passiert. Die Koronarintervention wurde im Anschluss entweder als PPCI alleine oder in Kombination mit einer vorherigen TA durchgeführt. Die Entscheidung zur Durchführung einer TA sowie die Auswahl des TA-Katheters und des Stents traf erneut der interventionelle Kardiologe. Während der Untersuchungsperiode standen in den zwei genannten Kliniken folgende TA-Katheter zur Verfügung: Eliminate™ (Terumo), Export™ (Medtronic; Invatec) und Pronto LP™ (Nicolai). Alle Katheter sind kompatibel mit sechs French-Führungskathetern und weisen unterschiedlich weite Aspirations-Lumina auf.

2.4 Periinterventionelle Medikation

Den Patienten wurde im Rahmen des ersten medizinischen Kontaktes 500 mg ASS und 5000 internationale Einheiten (IE) UFH intravenös appliziert. Im Herzkatheterlabor erhielten alle Patienten nach erfolgter PPCI einen ADP RA (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) und bei Erforderlichkeit einen weiteren Heparinbolus. Die zusätzliche Gabe eines GP IIb/IIIa RA erfolgte bei dem Großteil der Patienten, wenn keine Kontraindikation wie ein erhöhtes Blutungsrisiko oder eine höhergradige Niereninsuffizienz bekannt war. Die Auswahl des Wirkstoffes (Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban) traf je nach Verfügbarkeit ebenfalls der interventionelle Kardiologe.

Alle Patienten erhielten leitliniengerecht und abhängig von individuellen Kontraindikationen die Empfehlung zur lebenslangen Einnahme von ASS und eines ADP RA für mindestens zwölf Monate ¹⁵.

2.5 Allgemeine Datenerhebung

Die Erfassung der präklinischen Daten (Blutdruck, Herzfrequenz) und des Zeitintervalls vom Beschwerdebeginn bis zum ersten medizinischen Kontakt erfolgte durch die Auswertung des Notarztprotokolls. Die allgemeinen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Body Mass Index/ BMI), Vorerkrankungen (vorangegangene Myokardinfarkte, Bypass-Operationen oder Koronarinterventionen) und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, genetische Disposition) wurden dem Aufnahmeprotokoll beziehungsweise der in der Patientenakte dokumentierten körperlichen Aufnahmeuntersuchung und der Anamnese entnommen. Die präinterventionelle Ausprägung der Dyspnoe wurde anhand der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation (Tabelle 4) und das Ausmaß der AP-Symptomatik anhand der Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation (Tabelle 5) durch Auswertung des Aufnahmeprotokolls erhoben. Periinterventionell wurden der Katecholaminbedarf, die Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung sowie einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) und die enzymatische Infarktgröße (maximaler Wert der Kreatinkinase/ CK und des herzmuskelspezifischen Kreatinkinase-Isoenzym/ CKMB) erfasst und in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert.

Tabelle 4: New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Herzinsuffizienz (nach ⁹²)

Stadium	Beschreibung
I	Keine Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung Leichte Einschränkung der alltäglichen Leistungsfähigkeit
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung (kein Ruheschmerz) Deutliche Einschränkung der alltäglichen Leistungsfähigkeit
IV	Beschwerden in Ruhe und bei allen körperlichen Aktivitäten

Tabelle 5: Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation der Angina pectoris (nach ⁹²)

Stadium	Beschreibung
0	Keine Beschwerden (stumme Ischämie)
I	Keine Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung AP nur bei schwerer körperlicher Anstrengung
II	Leichte Beeinträchtigung durch AP bei alltäglicher körperlicher Belastung
III	Deutliche Beeinträchtigung durch AP bei normaler körperlicher Belastung
IV	AP in Ruhe und bei geringster körperlicher Aktivität

AP: Angina pectoris

Die prozeduralen Daten, die in die Analyse einfließen, waren die infarktrelevante Koronararterie (IRA), die Thrombozytenaggregationshemmung, die Anzahl und die Art der implantierten Stents sowie die Art der Intervention (PPCI mit TA oder konventionelle PPCI). Darüber hinaus erfolgte durch einen interventionellen Kardiologen eine bezüglich der Patientendaten verblindete Auswertung der prä- und postinterventionellen Koronarangiographie-Filme zur Bestimmung des TIMI-Fluss Grades (Tabelle 2).

Aus dem postinterventionellen Verlauf wurden die Verweildauer auf der Intensivstation (ITS), die Notwendigkeit einer erneuten Koronarintervention im Verlauf des initialen Krankenhausaufenthaltes und die Hospitalisationsdauer insgesamt erfasst. Außerdem wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vor Entlassung aus dem Krankenhaus in die Datenanalyse einbezogen, die echokardiographisch mithilfe der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson bestimmt worden war. Die Mortalität wurde zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (intrahospitale Mortalität) sowie im Rahmen der Follow-up-Datenerhebung (Langzeit-Mortalität) bestimmt.

Im Follow-up erfolgte die Datenerhebung über den telefonischen Kontakt oder durch eine persönliche Patientenvsiste im Krankenhaus frühestens sechs Monate nach der Intervention. Um den Langzeitverlauf abzubilden, lag die Index-PPCI bei der Abfrage der Follow-up-Daten im Median 689 Tage zurück (IQR 405 – 959 Tage). Dabei wurde neben der Mortalitätsrate das Auftreten von typischen Beschwerden durch eine Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation sowie von AP-Symptomatik nach der CCS-Klassifikation erfasst. Außerdem erfolgte in diesem Rahmen die Datenerhebung

bezüglich der Notwendigkeit einer Re-Hospitalisierung in Folge einer Herzinsuffizienz-Symptomatik sowie eines erneuten Myokardinfarktes inklusive der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation während des Follow-up-Zeitraumes.

2.6 Statistische Analyse

Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung einer Reduktion der intrahospitalen Mortalität sowie der Langzeit-Mortalität nach TA.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wendeten wir zur Verminderung von systematischen Selektionsfehlern (Selektionsbias) ein Propensity Score Matching an. Der Propensity Score (PS) ist die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die zu prüfende Behandlung erhält (Behandlungswahrscheinlichkeit). In einer retrospektiven, nicht-randomisierten Studie ist diese Wahrscheinlichkeit für den einzelnen Patienten nicht bekannt und hängt von den jeweiligen Patientenmerkmalen ab. Der PS musste somit zunächst aus den erhobenen Daten geschätzt werden. Hierbei wurde ein logistisches Regressionsmodell angewendet, bei dem die Art der Behandlung (TA mit PPCI oder alleinige PPCI) als abhängige Variable und die präinterventionellen Patientenmerkmale als unabhängige Variable herangezogen wurden. Daraufhin konnte der PS für jeden einzelnen Patienten berechnet werden.

Im Anschluss wurde der interessierende Therapieeffekt aus dem jeweiligen PS der einzelnen Patienten unter Verwendung der „Inverse Probability of Treatment Weighting“ (IPTW)-Methode geschätzt. Bei dieser IPTW-Schätzung wird jedem Patienten ein statistisches Gewicht zugeteilt, welches sich aus dem Kehrwert der Behandlungswahrscheinlichkeit (PS) ergibt, die zu seiner tatsächlichen Behandlung gehört. Die Patienten der TA-Gruppe erhielten somit jeweils ein statistisches Gewicht von $1/PS$, die Patienten aus der PPCI-Gruppe das Gewicht $1/(1-PS)$. Über dieses inverse Vorgehen erhielten die Patienten der TA-Gruppe mit einer niedrigen Behandlungswahrscheinlichkeit eine hohe statistische Gewichtung, da sie der Gruppe der unbehandelten Gruppe (PPCI alleine) bezüglich ihrer Patientenmerkmale am ähnlichsten waren. In die Auswertung für den Therapieeffekt gingen die Patienten dann entsprechend ihres statistischen Gewichtes ein.

Als Therapieeffekt wurde der mittlere Behandlungseffekt auf die Gruppe der Behandelten (Average Treatment Effect of the Treated, ATT) angenommen. Der ATT beschreibt den durchschnittlichen kausalen Effekt (Wirkungsvariable y) einer

Behandlung (Intervention D) auf die Gruppe der Patienten, die eine Behandlung erhalten haben. Er gibt die mittlere Veränderung des Behandlungseffekts (y) durch die TA bei den Behandelten im Vergleich zu einem erwarteten Behandlungseffekt bei Nicht-Behandlung wieder. Ein Effekt einer Behandlung auf Patienten, die nicht behandelt wurden ist ein kontrafaktischer Zustand und kann geschätzt werden⁹³. Durch die Anwendung der ATT-Schätzung hat die resultierende berichtigte Kontrollgruppe (konventionelle PPCI) in der vorliegenden Analyse eine kleinere Größe als die tatsächlich behandelte Gruppe (TA) und die Ergebnisse liegen prozentual anstatt in absoluten Zahlen vor.

Eine PS-basierte Analyse benötigt Gruppen in denen die grundlegende Merkmalsverteilung unabhängig von der Auswahl der zu prüfenden Behandlung ist. Es sollten Merkmale herangezogen werden, die den späteren Therapieerfolg vorhersagen und nicht die Therapiezuweisung⁹⁴. Als unabhängige Variable wurden für die vorliegende Analyse folgende Patientenmerkmale ausgewählt:

Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, positive Familienanamnese bezüglich einer KHK, Nikotinabusus, vorhergehender Myokardinfarkt, vorhergehende Stentimplantation, vorhergehende aortokoronare Bypass (CABG)-Operation, kardiopulmonale Reanimation (CPR) bei Aufnahme oder während der Intervention, invasive Beatmung, Katecholaminbedarf, initiale Herzfrequenz, initialer Blutdruck, Herzinsuffizienzzeichen oder AP-Symptomatik bei Aufnahme klassifiziert nach CCS und NYHA, initialer Herzrhythmus, ST-Strecken-Hebung, Zeitdauer der Symptome vor der Intervention, präinterventioneller TIMI-Fluss Grad, Anzahl der erkrankten Koronarien, Lokalisation der Culprit-Lesion sowie Applikation von Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor.

Im Anschluss an die Propensity Score Anpassung war der standardisierte mittlere Unterschied aller unabhängigen Variablen reduziert auf unter 0,2. Somit konnte eine effektive Reduktion von Selektionsbias erreicht werden.

Daten mit kategorialen Variablen wurden in Ausprägungen und Prozenten erfasst. Für kontinuierliche Variablen wurden die Daten in Mittelwerten (M) +/- der Standardabweichung (SD) oder als Median (m) mit Interquartilsabstand (IQR = $Q_{0,75} - Q_{0,25}$) angegeben. Die Analyse kontinuierlicher Ergebnisse erfolgte durch die Anwendung der multivariaten linearen Regression und die Analyse binärer Ergebnisse gleichartig durch die Anwendung gewichteter, multivariater logistischer Regression.

Die Auswertung ordinaler Ergebnisse erfolgte durch die Anwendung von Pearson's Chi-Quadrat-Test nach Rao & Scott. Zur Kalkulation der Hazard Ratio (HR) wurde die multivariate Cox-Regression angewendet, um den gleichzeitigen Effekt mehrerer unabhängiger Variablen auf die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (Mortalität) untersuchen zu können.

Ein zweiseitiger P-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Analyse wurde mithilfe des R 3.1 durchgeführt (R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing 2011). Die IPTW-Schätzung erfolgte mit dem TWANG (Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups) Programm, Version 1.4-0. Um die Gewichtung der Variablen zu berücksichtigen, wurde eine Analyse mit dem Survey Paket ⁹⁵ vorgenommen.

2.7 Ziel der Studie

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, retrospektiv die Auswirkungen einer ergänzenden TA vor PPCI auf die Gesamtsterblichkeit und die sekundären klinischen Endpunkte für ein nicht selektiertes STEMI-Kollektiv zu erfassen.

Das primäre Studienziel war die Beantwortung folgender Frage: Führt die routinemäßige Durchführung der TA vor PPCI zu einer Reduktion der intrahospitalen Mortalität bzw. der Mortalität im Langzeitverlauf bei unselektionierten STEMI-Patienten?

Des Weiteren sollte durch die Studie ein Einfluss der TA auf folgende sekundäre Endpunkte erfasst werden:

- Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Re-Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisation der IRA (zusammengefasst als Major Adverse Cardiac Events, MACE) zum Zeitpunkt der Entlassung sowie im Langzeit-Follow-up
- TIMI-Fluss Grad 3 nach der Index-PPCI (TA + PPCI oder PPCI alleine)
- LVEF zum Zeitpunkt der Entlassung
- Enzymatische Infarktgröße (CK, CKMB)
- Verweildauer auf der Intensivstation (ITS)

- Verweildauer im Krankenhaus
- Reinfarkt im Follow-up
- Kardiale Symptomatik im Follow-up kategorisiert nach den Klassifikationen der CCS und der NYHA
- Rehospitalisierung aufgrund von Symptomen einer Herzinsuffizienz im Follow-up

Im Unterschied zu den randomisierten Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, sollten durch die vorliegende retrospektive Datenanalyse insbesondere die Auswirkungen der TA auf eine nicht selektionierte Gruppe von STEMI-Patienten erfasst werden. Darüber hinaus sollten Ergebnisse aus einer langen Nachbeobachtungszeit (Median 689 Tage) analysiert werden, da zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine Langzeit-Follow-up Daten der vorangegangenen Studien vorlagen.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 1.027 Patienten analysiert, die zwischen Januar 2009 und September 2013 aufgrund eines STEMI in einem der beiden Zentren mittels einer PPCI behandelt worden waren. Von diesen Patienten erhielten 59% (609 Patienten) eine konventionelle PPCI und 41% (418 Patienten) eine TA während der PPCI.

3.1 Patientencharakteristika vor der IPTW-Analyse

Die Patientenmerkmale sowie die klinischen und prozeduralen Charakteristika der zwei Behandlungsgruppen vor Anwendung der Propensity Score gewichteten IPTW-Analyse sind in Tabelle 6 gegenübergestellt.

In beiden Behandlungsgruppen waren mit 74% (TA) bzw. 71% (PPCI) zu etwa gleichem Anteil mehrheitlich Männer behandelt worden. In dieser noch nicht gewichteten Aufstellung waren die Patienten in der TA-Gruppe mit $62,95 \pm 12,63$ Jahren signifikant jünger als in der PPCI-Gruppe mit $65,06 \pm 13,94$ Jahren ($P=0,01$) und wiesen im Mittel einen signifikant höheren Body-Mass-Index auf (TA: $28,20 \pm 4,63$ kg/m² vs. PPCI: $27,48 \pm 4,45$ kg/m²; $P=0,02$). Bezüglich der Vorerkrankungen, der meisten kardiovaskulären Risikofaktoren und des Merkmals Durchführung einer PPCI in der Vergangenheit waren die Patienten beider Gruppen gleichverteilt. Statistisch signifikant unterschieden sich die Gruppen bezüglich dem Risikofaktor Diabetes mellitus, den weniger Patienten in der TA-Gruppe aufwiesen (kein Diabetes mellitus: TA: 75% vs. PPCI: 71%, $P=0,002$) sowie dem Risikofaktor Nikotinabusus, der häufiger in der TA-Gruppe vorlag (kein Nikotinabusus: TA: 47% vs. PPCI: 48%, $P=0,001$). Eine vorangegangene CABG-Operation wurde bei 4% der TA-Patienten und bei 7% der PPCI-Patienten dokumentiert, so dass anteilig mehr Patienten mit Bypass mittels konventioneller PPCI behandelt worden waren ($P=0,01$).

Die Analyse der klinischen Parameter im Verlauf des FMC ergab vor IPTW-Analyse signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Merkmale hochgradige Angina pectoris-Symptomatik (CCS Grad IV) mit einem deutlich größeren Patientenanteil von 64% in der PPCI-Gruppe im Vergleich zu 51% in der TA-Gruppe ($P=0,001$) sowie ausgeprägte Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA Grad IV), die mit 17% (PPCI) vs. 12% (TA) ebenfalls mehr Patienten in der PPCI-Gruppe aufwiesen ($P=0,01$). Passend zum größeren Anteil symptomatischer Patienten war die mittlere Herzfrequenz in der PPCI-Gruppe mit 78 Schlägen pro Minute höher als in der TA-Gruppe mit 76 Schlägen

Ergebnisse

pro Minute ($P=0,05$). Für die übrigen klinischen Charakteristika während des FMC ergaben sich zwischen den untersuchten Gruppen keine statistisch relevanten Unterschiede.

Bei der Auswertung der prozeduralen Charakteristika zeigten sich vor IPTW-Analyse am häufigsten relevante Gruppenunterschiede. Ein präinterventioneller TIMI Fluss Grad 0 (kein antegrader Fluss, siehe Tabelle 2) wurde mit 52% in der TA-Gruppe signifikant häufiger dokumentiert als in der PPCI-Gruppe mit 31% ($P=0,0001$). Ebenso war die Inzidenz von 1-Gefäßkrankungen (TA: 37% vs. PPCI: 30%, $P=0,03$) und 2-Gefäßkrankungen (TA: 34% vs. PPCI: 26%, $P=0,002$) in der TA-Gruppe höher während mehr Patienten der PPCI-Gruppe eine 3-Gefäßkrankung aufwiesen (TA: 28% vs. PPCI: 34%, $P=0,01$). Darüber hinaus zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Koronararterie, die von der infarktassoziierten Plaque (Culprit lesion) betroffen war. Mit 41% der PPCI-Gruppe im Vergleich zu 31% der TA-Gruppe wies die LAD bei den konventionell behandelten Patienten häufiger die Culprit lesion auf ($P=0,004$). Die RCA war bei 54% der TA-Patienten und 32% der PPCI-Patienten bei einem größeren Anteil der TA-Gruppe betroffen ($P=0,001$). Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich der periprozeduralen Medikation. ADP RA erhielten mehr Patienten in der TA-Gruppe als in der PPCI-Gruppe (TA: 95% vs. PPCI: 78%, $P=0,001$). Eine zusätzliche Therapie mit einem GP IIb/IIIa RA wurde bei 84% der TA-Patienten verabreicht und somit häufiger als in der PPCI-Gruppe mit 41% ($P=0,001$).

Tabelle 6: Baseline-, klinische und prozedurale Charakteristika vor der IPTW-Analyse

Variable	TA (n=418)	PPCI (n=609)	P-Wert
Baseline-Charakteristika			
Männliches Geschlecht, n (%)	309 (74)	432 (71)	0,43
Alter in Jahren, M (\pm SD)	62,95 (12,63)	65,06 (13,94)	0,01
BMI (kg/m ²), M (\pm SD)	28,20 (4,63)	27,48 (4,54)	0,02
Arterielle Hypertonie, n (%)	318 (76)	487 (80)	0,09
Kein Diabetes mellitus, n (%)	314 (75)	432 (71)	0,002
Kein Nikotinabusus, n (%)	196 (47)	292 (48)	0,001
KHK in der Familie, n (%)	105 (25)	152 (25)	0,95
Hyperlipoproteinämie, n (%)	268 (64)	371 (61)	0,42
Vorangegangener AMI, n (%)	54 (13)	85 (14)	0,52
Vorangegangene PPCI, n (%)	63 (15)	116 (19)	0,19
Vorangegangene CABG, n (%)	17 (4)	43 (7)	0,01
Klinische Charakteristika beim FMC			
Herzfrequenz (Schläge pro Minute), M (\pm SD)	76 (17,88)	78 (20,03)	0,05
Systolischer Blutdruck (mmHg), M (\pm SD)	126 (28,95)	129 (23,91)	0,10
CCS IV, n (%)	213 (51)	390 (64)	0,001
NYHA IV, n (%)	50 (12)	104 (17)	0,01
Orale Intubation, n (%)	42 (10)	79 (13)	0,19
Katecholaminbedarf, n (%)	54 (13)	79 (13)	0,76
Kardiopulmonale Reanimation, n (%)	46 (11)	67 (11)	0,85
FMC innerhalb von 2 Stunden, n (%)	238 (57)	371 (61)	0,29
Prozedurale Charakteristika			
TIMI-Fluss Grad 0 vor PPCI, n (%)	217 (52)	189 (31)	0,001
1-Gefäß KHK, n (%)	155 (37)	183 (30)	0,03
2-Gefäß KHK, n (%)	142 (34)	158 (26)	0,002
3-Gefäß KHK, n (%)	117 (28)	207 (34)	0,01
Culprit lesion LAD, n (%)	130 (31)	250 (41)	0,004
Culprit lesion RCX, n (%)	50 (12)	91 (15)	0,11
Culprit lesion RCA, n (%)	226 (54)	195 (32)	0,001
ADP RA, n (%)	397 (95)	475 (78)	0,001
GP IIb/IIIa RA, n (%)	351 (84)	250 (41)	0,001

Ergebnisse

Abkürzungen Tabelle 6:

ADP RA: Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten; AMI: akuter Myokardinfarkt; BMI: Body Mass Index; CABG: Coronary Artery Bypass Graft (aortokoronarer Bypass); CCS: Canadian Cardiovascular Society (Angina pectoris Klassifikation); FMC: medizinischer Erstkontakt; GP IIb/IIIa RA: Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonist; KHK: Koronare Herzerkrankung; LAD: Left Anterior Descending Artery; M: Mittelwert; n: Anzahl; NYHA: New York Heart Association (Herzinsuffizienz-Klassifikation); PPCI: primäre perkutane Koronarintervention; RCA: Right Coronary Artery; RCX: Ramus circumflexus; TA: Thrombusaspiration; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; SD: Standardabweichung

3.2 Patientencharakteristika nach der IPTW-Analyse

Zur Angleichung der Behandlungsgruppen wurde vor der Ergebnisanalyse eine Propensity Score gewichtete IPTW-Schätzung vorgenommen. Wie in Tabelle 7 dargestellt lagen im Anschluss an die IPTW-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Baseline-Charakteristika sowie der klinischen und prozeduralen Merkmale vor. Die effektive Gruppengröße (ESS) der konventionell behandelten Patienten war nach Propensity-Score-Matching und IPTW-Anpassung n=220, die der TA-Gruppe n=418.

Ergebnisse

Tabelle 7: Baseline-, klinische und prozedurale Charakteristika nach der IPTW-Analyse

Variable	TA ESS: n=418	PPCI ESS: n=220	P-Wert
Baseline-Charakteristika			
Männliches Geschlecht, n (%)	309 (74)	156 (71)	0,50
Alter in Jahren, M (\pm SD)	62,95 (12,63)	63,17 (12,90)	0,83
BMI (kg/m ²), M (\pm SD)	28,20 (4,63)	27,88 (4,57)	0,42
Arterielle Hypertonie, n (%)	318 (76)	170 (77)	0,81
Kein Diabetes mellitus, n (%)	314 (75)	176 (80)	0,31
Kein Nikotinabusus, n (%)	196 (47)	95 (43)	0,55
KHK in der Familie, n (%)	105 (25)	53 (24)	0,75
Hyperlipoproteinämie, n (%)	268 (64)	145 (66)	0,55
Vorangegangener AMI, n (%)	54 (13)	29 (13)	0,88
Vorangegangene PPCI, n (%)	63 (15)	33 (15)	0,85
Vorangegangene CABG, n (%)	17 (4)	11 (5)	0,51
Klinische Charakteristika beim FMC			
Herzfrequenz (Schläge pro Minute), M (\pm SD)	76 (17,88)	76 (19,3)	0,95
Systolischer Blutdruck in mmHg, M (\pm SD)	126 (28,95)	127 (24,95)	0,90
CCS IV, n (%)	213 (51)	128 (58)	0,10
NYHA IV, n (%)	50 (12)	31 (14)	0,35
Orale Intubation, n (%)	42 (10)	20 (9)	0,49
Katecholaminbedarf, n (%)	54 (13)	20 (9)	0,06
Kardiopulmonale Reanimation, n (%)	46 (11)	20 (9)	0,32
FMC innerhalb von 2 Stunden, n (%)	238 (57)	132 (60)	0,62
Prozedurale Charakteristika			
TIMI-Fluss Grad 0 vor PPCI, n (%)	217 (52)	121 (55)	0,52
1-Gefäß KHK, n (%)	155 (37)	86 (39)	0,59
2-Gefäß KHK, n (%)	142 (34)	62 (28)	0,09
3-Gefäß KHK, n (%)	117 (28)	68 (31)	0,35
Culprit lesion LAD, n (%)	130 (31)	77 (35)	0,39
Culprit lesion RCX, n (%)	50 (12)	33 (15)	0,23
Culprit lesion RCA, n (%)	226 (54)	108 (49)	0,22
ADP RA, n (%)	397 (95)	207 (94)	0,58
GP IIb/IIIa RA, n (%)	351 (84)	176 (80)	0,11

Ergebnisse

Abkürzungen Tabelle 7:

ADP RA: Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten; AMI: akuter Myokardinfarkt; BMI: Body Mass Index; CABG: Coronary Artery Bypass Graft (aortokoronarer Bypass); CCS: Canadian Cardiovascular Society (Angina pectoris Klassifikation); ESS: Effective Sample Size (effektive Gruppengröße); FMC: medizinischer Erstkontakt; GP IIb/IIIa RA: Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonist; KHK: Koronare Herzerkrankung; LAD: Left Anterior Descending Artery; M: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association (Herzinsuffizienz-Klassifikation); PPCI: primäre perkutane Koronarintervention; RCA: Right Coronary Artery; RCX: Ramus circumflexus; TA: Thrombusaspiration; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; SD: Standardabweichung

3.3 Primärer Endpunkt

Der Einfluss der TA vor PPCI auf die intrahospitale Mortalität und die Langzeitmortalität wurde durch die Endpunktanalyse ermittelt (Tabelle 8).

In der TA-Gruppe zeigte sich mit 8,7% eine signifikant höhere Krankenhausmortalität als in der Kontrollgruppe mit 5,0% (Odds Ratio (OR) 1,87; 95% CI 1,08-3,24; $P=0,03$). Subgruppenanalysen der intrahospital verstorbenen Patienten ergaben dabei keine behandlungsabhängigen Unterschiede für die Patienten, bei denen es innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn zum FMC gekommen war (TA-Gruppe 6,6% vs. PPCI-Gruppe 2,6%, OR 0,76; 95% CI 0,38-1,52; $P=0,44$). Eine in der Tendenz höhere intrahospitale Mortalitätsrate zeigte sich allerdings nach TA bei den Patienten, die präinterventionell einen TIMI-Fluss Grad ≥ 2 aufgewiesen hatten, mit 9,8% in der TA-Gruppe im Vergleich zu 4,6% in der PPCI-Gruppe (OR 1,77; 95% CI 0,93-3,36; $P=0,08$). Die Ermittlung der Ursachen für die intrahospitale Mortalität ergab, dass in beiden Gruppen anteilig die meisten Patienten an einem kardiogenen Schock verstarben (TA: 70,0% , PPCI: 39,7%).

Im Gegensatz dazu konnte im Langzeit-Follow-up mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 689 Tagen nach IPTW-Analyse (IQR 405-959) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalitätsrate zwischen der TA-Gruppe mit 14,3% und der konventionellen PPCI-Gruppe mit 15,0% beobachtet werden (OR 0,95; 95% CI 0,58-1,56; $P=0,85$).

Tabelle 8: Intrahospitale Mortalität und Langzeitmortalität nach der IPTW-Analyse

Primärer Endpunkt	TA	PPCI	Odds Ratio	95% CI	P-Wert
Intrahospitale Gesamtmortalität (%)	8,7	5,0	1,87	1,08-3,24	0,03
Mortalität SG: FMC innerhalb ≤ 2 Stunden (%)	6,6	2,6	0,76	0,38-1,52	0,44
Mortalität SG: TIMI-Fluss Grad ≥ 2 (%)	9,8	4,6	1,77	0,93-3,36	0,08
Langzeitmortalität (%)	14,3	15,0	0,95	0,58-1,56	0,85

FMC: medizinischer Erstkontakt; PPCI: primäre perkutane Koronarintervention; SG: Subgruppe der intrahospital verstorbenen Patienten; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

Die Überlebenszeitanalyse der beiden Propensity Score adjustierten Behandlungsgruppen für die gesamte Nachbeobachtungszeit zeigte keinen Überlebensvorteil nach routinemäßiger Durchführung der TA im Vergleich zur konventionellen PPCI (Hazard Ratio (HR) 1,13; 95% CI 0,72-1,78; $P=0,59$) (Abbildung 6).

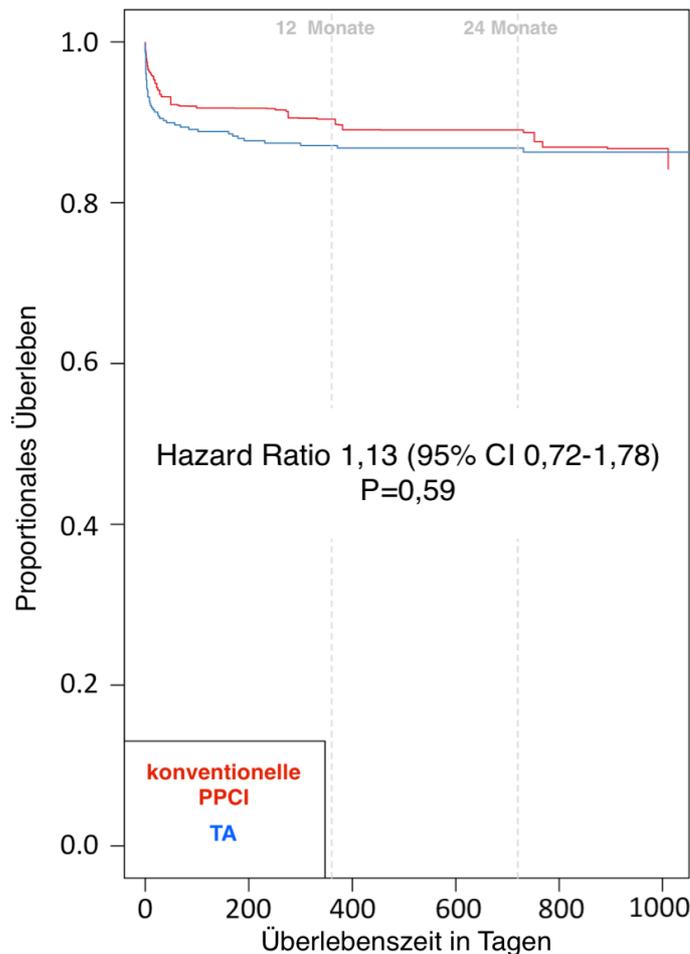


Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse für die Behandlungsgruppen nach Propensity Score Anpassung

3.4 Sekundäre Endpunkte

Zum kombinierten sekundären Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Re-Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisation der IRA bis zum Zeitpunkt der Entlassung, kam es bei 13,0% TA-Patienten und bei 11,0% der PPCI-Patienten (OR 1,24; 95% CI 0,77-1,99; $P=0,39$) (Tabelle 9). Auch für das Erreichen eines post-PPCI TIMI-Fluss Grades 3 ergaben sich mit 85,2 % in der TA-Gruppe und 80,9% in der PPCI-Gruppe keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsstrategien (OR 1,41; 95% CI 0,90-2,21; $P=0,14$). Die maximalen CK-Werte waren ausgeglichen und lagen im Median in der TA-Gruppe bei 1136 U/l (IQR 538-2219) und in der PPCI-Gruppe bei 904 U/l (IQR 393-1720; $P=0,28$). Ein allenfalls tendenziell höherer

Ergebnisse

medianer CKMB-Wert fand sich in der TA-Gruppe mit 127 U/l (IQR 73-260) vs. 114 U/l (IQR 50-209); $P=0,08$). Bei der LVEF zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich ebenfalls keine relevante Abweichung zwischen den Behandlungsgruppen (TA: 48,9%; 95% CI 47,6-50,1 vs. PPCI: 49,7%; 95% CI 47,9-51,5; $P=0,47$). Hinsichtlich der mittleren Aufenthaltsdauer von 3 Tagen auf der ITS wurde zwischen den beiden Gruppen ebenso kein Unterschied ($P=0,36$) beobachtet wie für die mittlere Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes von 8 Tagen ($P=0,40$).

Im Follow-up erlitten 4,3% der TA-Patienten und 7,3% der PPCI-Patienten einen Reinfarkt (OR 0,57; 95% CI 0,25-1,28; $P=0,17$). Für die Symptombefreiheit bezüglich einer Herzinsuffizienz (NYHA Grad 0) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied mit 27,4% in der TA-Gruppe und 17,9% in der PPCI-Gruppe ($P=0,14$).

Nach Anwendung der TA zeigte sich allerdings eine signifikante Reduktion von Angina pectoris Symptomatik im Vergleich zu konventionellen PPCI. Beschwerdefreiheit (CCS Grad 0) wurde im Follow-up in der TA-Gruppe bei 74,9% der Patienten und in der PPCI-Gruppe bei 62,5% der Patienten dokumentiert ($P=0,02$). Darüber hinaus kam es in der TA-Gruppe mit 1,8% zu deutlich weniger Rehospitalisationen aufgrund einer Herzinsuffizienzsymptomatik im Vergleich zur PPCI-Gruppe, aus der im Verlauf 10,3% symptomatische Patienten wieder aufgenommen werden mussten (OR 0,15; 95% CI 0,06-0,41; $P=0,0001$). In einer Subgruppenanalyse dieser rehospitalisierten Patienten zeigten sich bezüglich der LVEF keine zugrunde liegenden Unterschiede zum Zeitpunkt der initialen Krankenhauserlassung (TA: 43,3%; 95% CI 32,8-53,8 vs. PPCI: 44,1%; 95% CI 37,4-50,7; $P=0,46$).

Tabelle 9: Sekundäre Endpunktanalyse nach der IPTW-Analyse

Sekundärer Endpunkt	TA	PPCI	Odds Ratio	95% CI	P-Wert
Kombinierter sekundärer Endpunkt (%)	13,0	11,0	1,24	0,77-1,99	0,39
Reinfarkt im FU (%)	4,3	7,3	0,57	0,25-1,28	0,17
post-PPCI TIMI-Fluss Grad 3 (%)	85,2	80,9	1,41	0,90-2,21	0,14
Rehospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomatik (%)	1,8	10,3	0,15	0,06-0,41	0,0001
Sekundärer Endpunkt	TA	PPCI			P-Wert
LVEF (%), M (95% CI)	48,9 (47,6-50,1)	49,7 (47,9-51,5)			0,47
Maximaler CK-Wert (U/l), m (IQR)	1136 (538-2219)	904 (393-1720)			0,28
Maximaler CKMB-Wert (U/l), m (IQR)	127 (73-260)	114 (50-209)			0,08
Behandlungstage auf der ITS, m (IQR)	3 (2-4)	3 (2-5)			0,36
Hospitalisationsdauer in Tagen, m (IQR)	8 (6-11)	8 (7-11)			0,40
NYHA 0 im FU (%)	27,4	17,9			0,14
CCS 0 im FU (%)	74,9	62,5			0,02

CCS: Canadian Cardiovascular Society (Angina pectoris Klassifikation); CK: Kreatinkinase; CKMB: herzmuskelspezifisches Kreatinkinase-Isoenzym; FU: Follow-up; IQR: Interquartilsabstand; ITS: Intensivstation; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: Median; M: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association (Herzinsuffizienz-Klassifikation); PPCI: primäre perkutane Koronarintervention; TA: Thrombusaspiration; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

4 Diskussion

Der STEMI ist trotz der zunehmenden Verbesserung von Behandlungsmöglichkeiten und dem Rückgang der Mortalitätsraten noch immer eine der häufigsten Todesursachen weltweit ⁹⁶. In Deutschland verstarben im Jahr 2015 etwa 50.950 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt ¹. In nationalen Registern der ESC-Mitgliedsländer variiert die intrahospitale Mortalität nach STEMI insgesamt zwischen 3% und 12% und nach Durchführung einer PPCI zwischen 3,1% und 6,1% ⁹⁷. Die schnellstmögliche Wiederherstellung der koronaren und damit myokardialen Durchblutung ist die entscheidende Maßnahme zur Begrenzung der Ausdehnung des geschädigten Myokardareals. Hierzu ist die PPCI die von den Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften vorgegebene Therapie der Wahl ^{2,15,98}. Das klinische Ergebnis im Kurz- und Langzeitverlauf hängt von vielen Variablen ab. Hier spielen beispielsweise die Begleiterkrankungen und das Alter des Patienten, die Dauer der Symptomatik bis zur Versorgung ⁴⁴, die Güte der Wiederherstellung der koronaren Perfusion sowie die LVEF nach erfolgreicher PPCI eine wichtige Rolle. Der Reperfusionserfolg hat unmittelbaren Einfluss auf die Größe des infarzierten Myokardareals, welche wiederum für das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen und die Ausbildung einer Herzinsuffizienz mitentscheidend ist ⁷⁵. Darüber hinaus konnte in vielen Studien ein direkter Zusammenhang zwischen der postinterventionellen epikardialen Durchblutung (TIMI-Fluss Grad) beziehungsweise der Güte der myokardialen Reperfusion (MBG) und der kardialen Sterblichkeit gezeigt werden ^{4,5,76,77,99}. Bei der Entstehung des STEMI spielen Thromben im Bereich der rupturierten Koronarplaque die entscheidende Rolle. Diese können spontan oder im Rahmen der PPCI durch periphere Embolisation zu einer Verschlechterung der koronaren Reperfusion bzw. der myokardialen Durchblutung führen. Um das Ausmaß des Reperfusionserfolges zu steigern, wurden im letzten Jahrzehnt unterschiedliche Strategien zur Reduktion der Thrombuslast entwickelt ⁸¹.

Die zusätzlich zur PPCI über spezielle Katheter durchführbare manuelle TA kam in den vergangenen Jahren häufig routinemäßig zum Einsatz und wurde in etlichen Studien untersucht. Sie führt nachweislich zur Reduktion von Thrombusmaterial im Infarktgefäß und kann so die Häufigkeit peripherer Embolisationen senken ^{6,7,99}. Die myokardiale und epikardiale Reperfusion wird dadurch im Vergleich zur konventionellen PPCI verbessert und die Infarktgröße kann zum Teil nachweislich verringert werden ^{7-12,82,85,100,101}.

Diskussion

Ein positiver Einfluss der angiographisch messbaren Parameter auf klinische Parameter und die Prognose von Patienten mit STEMI war zu erwarten, wobei die Klärung dieser Vermutung bereits Mittelpunkt zahlreicher randomisierter Studien und Metaanalysen war ^{6,8,16,18,19,81,101,102}. Diese gelangten allerdings bezüglich der klinischen Auswirkungen der TA zu widersprüchlichen Ergebnissen, die von einer Reduktion der Mortalität durch die manuelle TA ^{8,81,88,99,101,103-105} über den fehlenden Nachweis eines klinischen Zusatznutzens ^{6,82,106,107} bis zur Erhöhung der Schlaganfallrate durch die zusätzliche TA reichten ^{16,18,102,103}.

In der 2008 veröffentlichten TAPAS-Studie wurden im University Medical Center Groningen 1.071 Patienten mit STEMI eingeschlossen und randomisiert einer Behandlung mittels konventioneller PPCI oder zusätzlicher TA zugeführt. Der primäre Endpunkt wurde als MBG 0 oder 1 festgelegt und es zeigte sich, dass durch die TA eine signifikante Verbesserung der myokardialen Durchblutung (MBG 0 oder 1 bei TA: 17,1% vs. PPCI: 26,3%, $P < 0,001$) ⁸ und eine Senkung der Mortalitätsrate nach einem Jahr erreicht werden konnte (TA: 3,6% vs. PPCI: 6,7%, $P = 0,02$) ¹⁰⁸. Basierend auf den positiven Resultaten der TAPAS- und der EXPIRA-Studie ¹² sowie verschiedener Metaanalysen ^{81,87} wurde die TA ab dem Jahr 2009 in die derzeit gültigen ACCF/AHA- und ESC-Leitlinien zur Versorgung von STEMI-Patienten aufgenommen ^{14,15,98}. Die Inkonsistenz der Resultate weiterer Studien führte in der Vergangenheit allerdings dazu, dass bereits in den ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2012 keine deutliche Empfehlung zur TA mehr gegeben wurde (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel B) ¹⁵ und die strittige Diskussionslage weiterhin bestand. In einer Revision der amerikanischen Leitlinien im Jahr 2015 und in den derzeit gültigen STEMI-Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2017 wird die routinemäßige Anwendung der TA vor allem basierend auf den aktuelleren Daten der großen randomisierten Studien TASTE und TOTAL ^{6,16} gegenwärtig nicht mehr empfohlen (Empfehlungsgrad Klasse III, Evidenzlevel A) ^{2,20}.

Bis heute besteht allerdings ein Mangel an Daten aus nicht selektionierten Patientenkollektiven sowie an Erkenntnissen über Langzeitauswirkungen der routinemäßig angewendeten TA. Im Gegensatz zu unserer retrospektiven Untersuchung waren in vorhergehenden randomisierten TA-Studien viele Patienten aus den Analysen ausgeschlossen worden, da beispielsweise eine notwendige Einverständniserklärung nicht gegeben werden konnte oder eine eingeschränkte Lebenserwartung bzw. eine stattgehabte Bypassoperation Ausschlusskriterien der Studien darstellten ^{6,8,16}.

Durch die vorliegende Untersuchung sollte nun geklärt werden, ob eine routinemäßig durchgeführte TA bei einem nicht-selektierten, großen Patientenkollektiv von STEMI-Patienten zu einer Reduktion der intrahospitalen Mortalität und der Langzeitmortalität führt. Darüber hinaus galt es den Einfluss der TA auf die herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisationsrate sowie die weiteren sekundären Endpunkte zu erfassen.

In unserer retrospektiven Propensity Score adjustierten Kohortenanalyse wurden die Daten von 1.027 Patienten untersucht, die zwischen Januar 2009 und September 2013 an einem der unter 2.1 genannten Zentren aufgrund eines STEMI behandelt wurden. Die Akutversorgung erfolgte abhängig von der Entscheidung des interventionellen Kardiologen ausschließlich durch eine konventionelle PPCI (59%) oder mit einer zusätzlichen TA (41%). Die Mortalitätsrate wurde für den Zeitraum bis zur Krankenhausentlassung (im Mittel acht Tage) und im Langzeit-Follow-Up (Median 689 Tage) erfasst. Die Analyse umfasste die Daten aller STEMI-Patienten, die im genannten Zeitraum einer Akutversorgung mittels PPCI zugeführt wurden, um die klinischen Auswirkungen der routinemäßig angewendeten TA auf einen realen Bevölkerungsquerschnitt zu ermitteln.

4.1 Intrahospitale Mortalität

Die vorliegende Arbeit konnte nicht zeigen, dass die TA zu einer Reduktion der intrahospitalen Mortalität führt. Vielmehr kam es in der TA-Gruppe mit 8,7% verstorbenen Patienten zu einer signifikant höheren Krankenhausmortalitätsrate als in der konventionellen PPCI-Gruppe mit 5,0% ($P=0,03$).

In vielen vorherigen Studien wurde entsprechend unseren Ergebnissen bereits gezeigt, dass keine Reduktion der Kurzzeitmortalität durch die routinemäßige Anwendung der TA erreicht werden kann. In der randomisierten TAPAS-Studie übersetzte sich die verbesserte myokardiale Durchblutung nach TA nicht in eine signifikante Reduktion der Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage (TA: 2,1% vs. PPCI: 4,0%, $P=0,07$)⁸. In einer großen Metaanalyse analysierten Bavry et al. Daten aus 30 Studien von 6.415 STEMI-Patienten. Obwohl sich in dieser Studie für die Gruppe der Patienten, die mittels einer manuellen TA behandelt wurden, ein Vorteil im Langzeit-Follow-up zeigte, war die Kurzzeitmortalität ebenfalls nicht reduziert ($P=0,082$)⁸¹. Die Arbeitsgruppe der TASTE-Studie aus Schweden analysierte Daten von 7.244 Patienten aus 30 verschiedenen Zentren. Fröbert und Kollegen beobachteten trotz einer 40%igen

Diskussion

Reduktion der Reinfarktrate gleichermaßen keinen Effekt auf die 30 Tages-Mortalität von STEMI-Patienten durch die Anwendung einer TA (TA: 2,8% vs. PPCI: 3,0%, $P=0,63$)⁶. Im Gegensatz zur TAPAS-Studie war die untersuchte Gruppe der TASTE-Studie bezogen auf den primären Endpunkt (30 Tages-Mortalität) ausreichend groß. In der 10.732 Patienten umfassenden TOTAL-Studie konnte abermals kein signifikanter Unterschied bei der kardiovaskulären 30 Tages-Mortalität gezeigt werden (TA: 2,3% vs. PPCI: 2,8%, $P=0,13$)¹⁶. Allerdings war eine erhöhte Schlaganfallrate nach 30 Tagen bei den TA-Patienten zu beobachten (TA: 0,7% vs. PPCI: 0,3%, $P=0,02$). Zhang et al. führten nachfolgend eine Metaanalyse aus 25 randomisierten Studien mit den Daten von 21.708 STEMI-Patienten durch. Der primäre Endpunkt war die Mortalität im Kurz- (bis 30 Tage nach Intervention) und im Langzeitverlauf (>1 Jahr nach Intervention) sowie nach einer mittleren Zeitspanne von sechs bis neun Monaten. In keinem der angegebenen Zeiträume zeigte sich ein Unterschied der Mortalitätsraten zwischen den Behandlungsgruppen¹⁰². Eine weitere aktuelle Metaanalyse randomisierter Studien zur Effektivität und zum Risiko der manuellen TA wurde von Jolly et al. im Dezember 2016 veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe analysierte die Daten von 18.306 STEMI-Patienten aus den Studien TAPAS, TASTE und TOTAL bezüglich der kardiovaskulären Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage. Eine signifikante Reduktion der kardialen Sterblichkeit durch die TA konnte erneut nicht gezeigt werden (TA: 2,4% vs. PPCI: 2,9%; $P=0,06$)¹⁹. Im Gegensatz dazu berichteten De Luca et al. nach einer Metaanalyse aus neun randomisierten Studien im Jahr 2008 über eine signifikante Reduktion der 30 Tages-Mortalität nach Anwendung der TA. Hierbei wurden allerdings auch Studien in die Analyse einbezogen, die nicht auf den klinischen Endpunkt gepowert waren⁹⁹.

Ein bemerkenswerter Unterschied zu unseren Ergebnissen ist, dass sich in den oben genannten randomisierten Studien und Metaanalysen insgesamt geringere Mortalitätsraten gezeigt hatten. Die Kurzzeitmortalität wurde meist als Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage definiert und lag in den aufgeführten Studien nach TA überwiegend bei < 3%^{6,8,19,82}. In der vorliegenden Untersuchung war die intrahospitale Mortalitätsrate mit 8,7% nach TA bzw. 5,0% nach PPCI im Vergleich dazu erhöht. Einen Überblick über die klinischen Endpunkte der größten randomisierten Studien und der Metaanalyse von Jolly et al. im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Klinische Endpunkte der größten randomisierten Studien

Studie/ Autor	Patientenanzahl	Kurzzeit- Mortalität nach TA (TA/PCI)	Langzeit- Mortalität nach TA (TA/PCI)	Apoplex und TIA nach TA (TA/PCI)
TAPAS ^{8,89}	1.071	unverändert <i>P</i> =0,07 (2,1%/4,0%)	erniedrigt <i>P</i> =0,02 (3,6%/6,7%)	(nicht erhoben)
TASTE ^{6,90}	7.244	unverändert <i>P</i> =0,63 (2,8%/3,0%)	unverändert <i>P</i> =0,57 (5,3%/5,6%)	unverändert <i>P</i> =0,87 (0,5%/0,5%)
TOTAL ^{16,18}	10.732	unverändert <i>P</i> =0,13 (2,3%/2,8%)	unverändert <i>P</i> =0,48 (3,6%/3,8%)	erhöht <i>P</i> =0,02 (0,7%/0,3%) (30 Tage)
Jolly SS et. al 2017 ¹⁹ (Metaanalyse)	18.306	unverändert <i>P</i> =0,06 (2,4%/2,9%)	unverändert <i>P</i> =0,15 (3,7%/4,2%)	unverändert <i>P</i> =0,06 (0,8%/0,5%)
Blumenstein J, Kriechbaum SD, Abu Samra M et al. ¹⁰⁹	1.027	erhöht <i>P</i> =0,03 (8,7%/5,0%)	unverändert <i>P</i> =0,85 (14,3%/15,0%)	(nicht erhoben)

TA: Thrombusaspiration; PCI: perkutane Koronarintervention; TIA: transitorische ischämische Attacke

Eine Ursache für die höhere intrahospitale Sterblichkeit in unserer Studie könnte eine unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppen sein. Zur Erfassung von Unterschieden zwischen unserem Kollektiv und den Patienten der großen randomisierten Studien müssen verschiedene Punkte Beachtung finden. Die Aufenthaltsdauer bis zur Krankenhausentlassung lag bei unserer Gruppe im Mittel bei acht Tagen. Die reine intrahospitale Mortalität wurde allerdings in keiner der großen Studien (TAPAS, TASTE, TOTAL) bestimmt ^{6,8,16} und im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung nur an kleineren Kohorten untersucht (< 260 Patienten) ¹⁰². Weiterhin

untersuchte keine der großen randomisierten Studien ein nicht-selektioniertes Patientenkollektiv. Anzunehmen ist, dass die notwendige Einverständniserklärung von kritisch kranken Patienten nicht abgegeben werden konnte, wenn diese beispielsweise oral intubiert, hämodynamisch instabil oder reanimationspflichtig waren. Diese Hoch-Risiko-Patienten wurden folglich in die meisten randomisierten Studien nicht eingeschlossen⁸⁴. Für STEMI-Patienten ist bei hämodynamischer Instabilität unabhängig von der Revaskularisationsstrategie eine höhere Mortalitätsrate nachgewiesen^{23,110,111}. Diese wird bei einem kardiogenen Schock mit 40% bis 50% angegeben⁹⁷. Insbesondere lässt sich diese Hypothese der initialen Präsentation der Patienten anhand der TASTE-Studie verdeutlichen⁶. Hier konnten 4.697 von 11.709 Patienten nicht in die Randomisierung aufgenommen werden. Dieser Anteil entspricht etwa 40% der realen Patientengruppe. Von den 4.697 nicht randomisierten Patienten wurden alleine 38% ausgeschlossen, da sie außerstande waren, eine mündliche Einverständniserklärung abzugeben. Für diese Patienten zeigte sich mit 10,9% eine deutlich höhere 30 Tages-Mortalität nach Anwendung der TA als mit 2,8% für die Patienten, die eingeschlossen werden konnten. Diese Ergebnisse aus dieser nicht randomisierten Patientengruppe entsprechen etwa denen unserer Analyse mit einer Kurzzeitmortalität von 8,7% nach routinemäßiger Anwendung der TA bei nicht selektionierten STEMI-Patienten. In unserer Untersuchung wurden in beiden Gruppen gleichverteilt etwa 10% der Patienten unmittelbar vor oder während der Koronarintervention kardiopulmonal reanimiert und oral intubiert. Von diesen Patienten ist anzunehmen, dass sie in einer randomisierten Studie nicht abgebildet worden wären. Es zeigt sich, dass ein nicht selektioniertes Patientenkollektiv eine relevant höhere intrahospitale Mortalität aufweisen kann als eine randomisierte Gruppe.

4.1.1 Höhere intrahospitale Mortalitätsrate in der TA-Gruppe

Bei einem Großteil aller bisherigen Studien konnte durch die routinemäßige Durchführung der TA keine Verbesserung der Mortalitätsraten im Vergleich zur konventionellen PPCI erreicht werden. Diesbezüglich fanden wir eine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Allerdings zeigte sich in unserer retrospektiven Datenanalyse sogar eine signifikant höhere intrahospitale Mortalität nach Anwendung der TA (TA: 8,7% vs. PPCI-Gruppe 5,0%; $P=0,03$).

Diskussion

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen von Fröbert et al. aus ihrer Analyse der Daten aus dem schwedischen Koronarangiographie und -angioplastie Register (SCAAR). Die Arbeitsgruppe hatte die Daten aller 22.632 STEMI-Patienten des schwedischen Registers analysiert, die zwischen 2005 und 2009 aufgrund eines STEMI mittels PPCI behandelt werden mussten. Etwa 30% erhielten eine zusätzliche TA. Nach Adjustierung der klassischen Risikofaktoren zeigte sich, ebenso wie in unserer retrospektiven Untersuchung, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für die TA-Gruppe (RR 1,16; 95% CI 1,05-1,28) ¹¹². Sowohl in unserer Studie als auch in der von Fröbert et al. wurden Daten eines realistischen Kollektivs von STEMI-Patienten analysiert und in beiden Untersuchungen fand sich eine erhöhte Mortalität nach TA. Im Gegensatz dazu war es in keiner der großen randomisierten Studien zu einer signifikant höheren Kurzzeitsterblichkeit in den jeweiligen TA-Gruppen gekommen.

Grundsätzlich gab es in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede bei den Baseline-Charakteristika, den Vorerkrankungen sowie den klinischen und prozeduralen Merkmalen zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach der IPTW-Analyse. Die Patienten der vorliegenden Studie waren bei der Behandlung des STEMI im Mittel 63 Jahre alt. Damit entspricht das durchschnittliche Alter unserer Gruppe dem großer randomisierter Studien und dem des deutschen Koronarangiographie- und PCI-Registers der DGK ^{6,16,110}. Der Anteil männlicher Patienten war mit 74% in der TA-Gruppe und 71% in der PPCI-Gruppe gleichverteilt. Diese Geschlechterverteilung entspricht ebenso der Verteilung von STEMI-Patienten in Deutschland aus dem Register der DGK (Männer: 72,2%, Frauen: 27,8%) ¹¹⁰ sowie auch der Verteilung in den größten randomisierten Studien ^{6,16}. Der Anteil weiblicher Patienten in den beiden Behandlungsgruppen kann von Relevanz für die Untersuchungsergebnisse sein. Nach einer Analyse der Daten von 185.312 Patienten mit akutem Koronarsyndrom aus dem oben genannten Koronarangiographie- und PCI-Register zeigte sich für STEMI-Patienten, dass trotz gleich gutem primärem Behandlungserfolg, die intrahospitale Sterblichkeit (Frauen 6,3% vs. Männer: 3,6%) sowie das Risiko für schwerwiegende Komplikationen (Frauen: 6,8% vs. Männer: 3,9%) für weibliche Patienten jeweils um etwa 20% höher ist als für Männer ¹¹⁰. Die höhere intrahospitale Mortalität der TA-Gruppe unserer Untersuchung kann allerdings nicht durch geschlechtsspezifische Unterschiede erklärt werden, da eine gleiche Verteilung der Geschlechter in beiden Behandlungsgruppen vorlag.

Diskussion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse sollte jedoch Beachtung finden, dass tendenziell mehr Patienten in der TA-Gruppe einen Katecholaminbedarf aufwiesen als in der PPCI-Gruppe (TA: 13%, PPCI: 9%; $P=0,06$). In anderen retrospektiven Untersuchungen an nicht selektionierten Patienten mit STEMI wurde ebenfalls ein tendenziell größerer Anteil hämodynamisch instabiler Patienten mit einer zusätzlichen TA versorgt ¹¹³. Von Herr et al. wurde im Rahmen der Auswertung des PCI- und Koronarangiographie-Registers mit bis 46,5% eine deutlich höhere intrahospitale Mortalität für Patienten mit periprozeduralem kardiogenen Schock ermittelt ¹¹⁰. Bei Männern zeigte sich ein etwa zehnfach höheres Risiko als bei Durchführung einer STEMI-PPCI ohne Vorliegen eines kardiogenen Schocks. Auch Wu et al. hatten 2006 im Rahmen der Erstellung eines Risiko-Scores für die intrahospitale Mortalität nach Durchführung einer PPCI, die hämodynamische Instabilität und den kardiogenen Schock als Risikofaktoren aufgeführt ¹¹¹. Entsprechende Ergebnisse konnten durch Jaiswal et al. bestätigt werden. In ihrer retrospektiven Auswertung der Daten von 477 STEMI-Patienten wurden ebenfalls tendenziell mehr hämodynamisch instabile Patienten mittels TA versorgt und es konnte eine etwas höhere intrahospitale Mortalität in der TA Gruppe beobachtet werden (TA: 3,6% vs. PPCI: 1,4%; $P=0,09$). Die hämodynamische Instabilität von Patienten mit STEMI stellte somit zumindest einen mäßigen Prädiktor für die Mortalität dar ¹¹³.

Es ist anzunehmen, dass der größere Anteil hämodynamisch instabiler Patienten in der TA-Gruppe unserer Studie einen Einfluss auf die höhere intrahospitale Mortalitätsrate in dieser Behandlungsgruppe hatte. Insbesondere die Betrachtung der Todesursachen unterstützt diese Annahme. Von den intrahospital verstorbenen Patienten verstarben 70,0% der TA-Patienten an einem kardiogenen Schock, während dieser jedoch nur bei 39,7% der verstorbenen PPCI-Patienten als Todesursache ermittelt wurde.

Neben der klinischen Präsentation des Patienten beeinflussen viele weitere periprozedurale Faktoren die Erfolgsrate nach TA. Insbesondere kann die Ischämiezeit bis zur Koronarintervention einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben ¹¹³. Noman et al. zeigten für 2.567 STEMI-Patienten eine signifikante Reduktion der intrahospitalen Mortalität durch die TA zwar unabhängig von der Ischämiezeit, die Reduktion der Langzeitmortalität durch die TA konnte dagegen nur nach einer kurzen Ischämiezeit (≤ 180 min) gezeigt werden ¹⁰⁴. Ikari et al. beobachteten wiederum in ihrer VAMPIRE-Studie mit 355 Patienten eine signifikante klinische Verbesserung durch die TA (Reduktion der MACE-Rate) nur bei den Patienten mit einer langen Symptombdauer

bis zur Koronarintervention (≥ 6 bis 24 Stunden). Diese zeigte sich allerdings erst im 8-Monats-Follow-up und übersetzte sich darüber hinaus nicht in eine geringere Mortalitätsrate der TA-Gruppe ¹⁰⁰.

Auch in unserer Analyse ergaben sich für die Gruppe der intrahospital verstorbenen Patienten mit kurzer Symptombdauer bis zum FMC (≤ 2 Stunden) keine signifikanten, behandlungsabhängigen Unterschiede bezüglich der intrahospitalen Mortalitätsrate (TA-Gruppe 6,6% vs. PPCI-Gruppe 2,6%, OR 0,76; 95% CI 0,38-1,52; $P=0,44$). Möglicherweise bildete die von uns ausgewertete Zeitspanne vom Symptombeginn bis zum FMC die gesamte Ischämiezeit nicht ausreichend gut ab. Viele weitere zeitliche Faktoren wie die Transportzeit zum Krankenhaus, die Zeit bis zum Beginn der Koronarintervention oder die Dauer der Koronarintervention selbst spielen bei der Versorgung von STEMI-Patienten eine entscheidende Rolle, nehmen Einfluss auf die Ischämiezeit und sind damit mortalitätsbeeinflussend.

4.1.2 Thrombuslast als Faktor für den Zusatznutzen der Thrombusaspiration

Neben der Ischämiezeit wurde die Thrombuslast im Bereich der koronaren Engstelle in etlichen vorherigen Studien bezüglich ihres Einflusses auf den Zusatznutzen einer TA untersucht. De Luca et al. berichteten beispielsweise, dass die Verbesserung der myokardialen Durchblutung durch die TA relevant abhängig vom Ausmaß der koronaren Thrombuslast ist ⁸². Die randomisierte EXPIRA-Studie, eine der wenigen Studien in der eine signifikante Reduktion der kardialen Sterblichkeit durch die TA gesehen wurde, hatte Patienten mit geringer Thrombuslast (TIMI-Fluss Grad 2 bis 3) gänzlich aus der Randomisierung ausgeschlossen und somit nur eine Verbesserung der Mortalitätsrate für Patienten mit hoher Thrombuslast gezeigt ^{12,88}. Auch in der Metaanalyse von Jolly et al. wurden in einer Subgruppenanalyse die klinischen Auswirkungen der präinterventionell bestehenden Thrombuslast untersucht. Nur in der Subgruppe mit einer hohen Thrombuslast fand sich hierbei eine signifikant geringere kardiale Sterblichkeit nach Anwendung der TA (TA: 2,5% vs. PPCI: 3,1%; HR: 0,80; CI 0,65-0,98; $P=0,03$) ¹⁹. Exakt in der gleichen Subgruppe kam es allerdings auch zu einer Erhöhung der Schlaganfallrate ¹⁹. Higuma et al. zeigten darüber hinaus, dass Patienten mit einer höheren postinterventionellen Thrombuslast eine schlechtere Mikrozirkulation und einen größeren Myokardschaden aufwiesen ¹¹⁴.

Diskussion

In unserer Studie erbrachte eine Subgruppenanalyse der intrahospital verstorbenen Patienten mit einem präinterventionellen TIMI-Fluss Grad ≥ 2 , dass zumindest ein tendenziell größerer Anteil dieser Patienten (9,8%) nach Anwendung der TA verstarb im Vergleich zur alleinigen PPCI (4,6%) (OR 1,77; 95% CI 0.93-3.36; $P=0.08$). Bei Patienten mit einem TIMI-Fluss Grad ≥ 2 kann von einer geringen Thrombuslast ausgegangen werden. Für diese Patienten scheint die TA einen negativen Einfluss auf die intrahospitale Mortalität gehabt zu haben. Vergleichbare Erkenntnisse ergaben sich aus der TOTAL-Studie, bei der sich ausschließlich in der Subgruppe der Patienten mit TIMI-Fluss Grad 2 bis 3 eine Risikoerhöhung durch die TA zeigte (HR: 1,21; 95% CI 0,85-1,70) ¹⁶.

Insgesamt sollte bei Betrachtung der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien auch immer der Prozess der Patientenauswahl Beachtung finden. In einer Evaluation der Studien TASTE und TOTAL merkten Schiele und Escarnot an, dass die Randomisierung der Patienten vor Durchführung der Angiographie erfolgte ¹¹⁵. Somit lag bei Zuteilung in die jeweilige Behandlungsgruppe keine Kenntnis über Thrombuslast und Qualität des Thrombus vor. Dieses Vorgehen entspricht jedoch nicht dem üblichen Verfahren, da der interventionell tätige Kardiologe die Notwendigkeit einer Thrombusaspiration anhand des angiographischen Befundes entscheidet.

Die oben aufgeführten Studienergebnisse zeigen, dass viele Faktoren die klinischen Auswirkungen der TA auf den Kurzzeitverlauf beeinflussen. Diese konnten in unserer Datenanalyse aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht gänzlich erfasst werden. Zusammenfassend lässt sich für unsere unselektionierte Gruppe von STEMI-Patienten bezüglich der intrahospitalen Mortalität feststellen, dass die Patienten mit einer langen Ischämiezeit und/oder einer geringen Thrombuslast nicht von der routinemäßigen Anwendung der TA profitiert haben. Tendenziell scheinen STEMI-Patienten mit diesen Voraussetzungen sogar eine Risikoerhöhung durch die TA zu erfahren, was sich gegebenenfalls in der höheren intrahospitalen Mortalität der TA-Gruppe unserer Studie niedergeschlagen hat. Bei hämodynamisch instabilen oder katecholaminpflichtigen Patienten konnte durch die TA ebenfalls keine Reduktion der Mortalitätsrate erreicht werden.

4.2 Langzeitmortalität

Die mediane Nachbeobachtungszeit unserer Studie ist mit annähernd zwei Jahren (Median 689 Tage) länger als in den meisten vorangegangenen Untersuchungen zur routinemäßigen Anwendung der TA ^{6,8,16,18,81,89,91,104,112}. Im Langzeit-Follow-up ergaben sich im Gegensatz zum intrahospitalen Verlauf keine signifikanten Unterschiede bei den Mortalitätsraten zwischen den Behandlungsgruppen (TA: 14,3%, PPCI: 15,0%, $P=0,85$). Die erhöhte intrahospitale Mortalität in der TA-Gruppe übertrug sich zwar nicht auf die Nachbeobachtungszeit, die TA führte allerdings auch nicht zu einem Überlebensvorteil (HR 1,13; 95% CI 0,72-1,78; $P=0,59$) (Abbildung 9).

Die im Vergleich zu randomisierten Studien höhere Langzeitmortalitätsrate in unserer Untersuchung ist mit dem höheren Risikoprofil einer nicht selektionierten Patientengruppe zu erklären. Entsprechendes konnten wir wie oben dargestellt bei der intrahospitalen Mortalität beobachten. Eine Auswertung der Daten der nicht randomisierten Patienten aus der TASTE-Studie zeigte nahezu identische Mortalitätsraten nach einem Jahr wie unsere Studie (nach TA: 16,4% und nach PPCI: 15,7%) ⁹⁰.

4.2.1 Reduktion der Langzeitmortalität durch die TA

Vorangegangene Untersuchungen erbrachten diskrepante Resultate was die Auswirkungen der routinemäßig angewendeten TA auf die Langzeitmortalität betrifft. Nur in wenigen Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität im Langzeitverlauf nach TA ^{81,88,89,104,116}. Die Arbeitsgruppe um Vlaar und Svilaas erhob Daten über noch erreichbare Patienten aus der TAPAS-Studie bezüglich der kardialen Sterblichkeit nach einem Jahr (1.060 Patienten). Dabei zeigte sich eine geringere Mortalitätsrate in der TA-Gruppe (TA: 3,6% vs. PPCI: 6,7%; $P=0,02$) ¹⁰⁸. Die durch die TA verbesserte myokardiale Reperfusion hatte somit in der TAPAS-Studie erst im längeren zeitlichen Verlauf einen positiven Einfluss auf klinische Parameter. Über eine geringere Langzeitmortalität nach manueller TA (Nachbeobachtung im Median 6,2 Monate) konnten ebenso Bavry et al. aus ihrer Metaanalyse berichten (TA: 2,7% vs. PPCI: 4,4%; $P=0,018$). In diese gingen allerdings zum größten Anteil die Daten der TAPAS-Studie ein ⁸¹. Auch eine Erhebung der Mortalitätsrate nach zwei Jahren im Rahmen der EXPIRA-Studie erbrachte eine Reduktion der kardialen Sterblichkeit nach Anwendung der TA im Vergleich zur PPCI (TA: 0% vs. PPCI: 6,8%; $P=0,012$) ⁸⁸.

Diskussion

Allerdings entsprach die untersuchte Gruppe hier aufgrund der geringen Anzahl von Patienten (175 Patienten) und aufgrund strenger Einschlusskriterien nicht einem realen STEMI-Kollektiv. Beispielsweise wurden Patienten mit ernsthaften kardialen Vorerkrankungen sowie Patienten mit kardiogenem Schock ausgeschlossen und es wurden nur Patienten mit hoher Thrombuslast (TIMI-Fluss-Grad 0/1) im Rahmen der Studie behandelt. Eine ähnliche Studie führten Mangiacapra und Kollegen prospektiv in den Jahren 2006 und 2007 in Belgien an 313 STEMI-Patienten mit einem präinterventionellen TIMI-Fluss Grad 0/1 durch. Obwohl sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich klinischer Endpunkte nach 30 Tagen feststellen ließen, zeigte sich auch für diese Patienten mit hoher Thrombuslast nach einem Jahr eine höhere Überlebensrate in der TA-Gruppe (HR 0,41; 95% CI 0,20-0,81; $P=0,010$)¹¹⁶. Noman et al. zeigten in ihrer retrospektiven, monozentrischen Studie aus England ebenfalls eine reduzierte Langzeitmortalität nach Anwendung der TA (adjustierte HR: 0,69; 95% CI 0,48 – 0,96; $P=0,028$), stellten aber keinen Zusammenhang zwischen dem TIMI-Fluss Grad und der Mortalität fest. Vielmehr fand sich in den Subgruppenanalysen nur für die Gruppe mit einer kurzen Ischämiezeit von ≤ 180 min eine signifikante Minderung der Langzeitmortalitätsrate nach Anwendung der TA (Ischämiezeit ≤ 180 min: adjustierte HR: 0,41; 95% CI 0,23 – 0,70; $P=0,001$ vs. Ischämiezeit > 180 min: adjustierte HR: 1,0; 95% CI 0,63 – 1,58; $P=0,99$)¹⁰⁴. Die Arbeitsgruppe um Burzotta et al. veröffentlichte bereits 2009 eine Metaanalyse aus elf randomisierten Studien mit Daten von 2.686 Patienten. Eine signifikant reduzierte Langzeitmortalität (im Median 365 Tage) war in der Subgruppenanalyse nur bei den Patienten der TA-Gruppe zu finden, die zusätzlich einen GPIIb/IIIa RA erhalten hatten (1.787 Patienten; log-rank $P=0,045$; HR 0,61; 95% CI 0,38–0,90)⁸⁷. Für TA-Patienten ohne zusätzliche GPIIb/IIIa RA-Gabe konnte keine relevante Senkung der Sterblichkeit erreicht werden (899 Patienten; log-rank $P=0,843$; HR 0,93; 95% CI 0,48– 1,80). Eine Metaanalyse von Kumbhani et al., die unter anderem die Daten der oben genannten Studien enthielt, wertete die Ergebnisse aller klinischen randomisierten Studien bis 2013 von insgesamt 11.321 Patienten aus¹⁰⁵. Hierbei zeigte sich bei gleicher Mortalität beider Behandlungsgruppen nach 30 Tagen ($P=0,22$) erneut eine verbesserte Langzeitmortalität durch Anwendung der TA ($P=0,016$). Der größte Anteil der Daten entstammte hierbei allerdings den Langzeitdaten aus der TAPAS-Studie. Die Langzeitergebnisse der TASTE-Studie lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor.

4.2.2 Keine Reduktion der Langzeitmortalität durch die TA

Im Gegensatz zu den oben genannten Untersuchungen führte die routinemäßige TA in anderen Studien zu keiner Reduktion der Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Obwohl in nahezu allen bis heute vorliegenden Untersuchungen eine Verbesserung der myokardialen Reperfusion durch die zusätzliche TA im Vergleich zur PPCI dokumentiert wurde, übersetzte sich diese meist nicht in eine Reduktion der Mortalitätsraten. So auch in den zwei größten randomisierten Studien (Tabelle 10). Die Sterblichkeit der 7.244 Patienten der TASTE-Studie wurde von der Arbeitsgruppe um Lagerqvist und Fröbert erneut nach einem Jahr untersucht – es fanden sich dabei keine behandlungsabhängigen Unterschiede bezüglich der Mortalitätsraten (TA: 5,3% vs. PPCI: 5,6%; HR: 0,94; 95% CI 0,78 – 1,15; $P=0,57$)⁹⁰. Auch die Ein-Jahres-Mortalitätsraten der TOTAL-Studie (Daten von 10.064 Patienten) waren in den Behandlungsgruppen nahezu identisch (TA: 3,6% vs. PPCI: 3,8%; HR: 0,93; 95% CI 0,76 – 1,14; $P=0,48$)¹⁸. In beiden Studien ergaben sich nach Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine Abhängigkeit der Langzeitmortalität von der Thrombuslast beziehungsweise dem TIMI-Fluss Grad oder der Ischämiezeit. Elgendy et al. veröffentlichten schließlich 2015 eine Metaanalyse basierend auf 17 randomisierten Studien mit Daten von 20.960 STEMI-Patienten⁹¹. Die Arbeitsgruppe fand trotz einer signifikant verbesserten myokardialen Perfusion erneut kein reduziertes Mortalitätsrisiko von STEMI-Patienten nach routinemäßiger TA, weder nach einem Monat (RR 0,86; 95% CI 0,61–1,20; $P=0,36$) noch nach einem Jahr (RR 0,82; 95% CI 0,61–1,09; $P=0,17$). Darüber hinaus hatten die periinterventionelle Gabe eines GPIIb/IIIa RA und die Ischämiezeit keinen Einfluss auf das relative Risiko für Mortalität oder andere klinische Endpunkte. Eine weitere Metaanalyse von Dominguez et al. wurde im Dezember 2015 veröffentlicht (21.501 STEMI-Patienten)¹¹⁷. Auch die amerikanische Arbeitsgruppe konnte keine signifikante Verbesserung der Mortalitätsrate durch die Anwendung der TA nach einem Monat (TA: 1,5% vs. PPCI: 1,5%; RR 0,73; 95% CI 0,32–1,68; $P=0,46$) und im Langzeitverlauf (TA: 3,8 vs. PPCI: 4,2%; RR 0,88; 95% CI 0,78–1,01; $P=0,07$) feststellen. Die Arbeitsgruppe von Dr. A. Ghatak kam in ihrer Metaanalyse (21.281 STEMI-Patienten) zu vergleichbaren Ergebnissen¹¹⁸. Es fand sich keine Verringerung der Mortalität durch die Anwendung der TA nach einem Monat (RR: 0,87; 95% CI 0,69–1,10; $P=0,25$), nach sechs Monaten

(RR: 0,91; 95% CI 0,74–1,13; $P=0,39$) und im längerfristigen Verlauf über sechs Monate hinaus (RR: 0,88; 95% CI 0,74–1,05; $P=0,16$).

Entsprechend den größten randomisierten Studien und den aktuellen Metaanalysen konnte durch die routinemäßige Anwendung der TA auch in der vorliegenden Arbeit keine Senkung der Mortalität im Langzeitverlauf erreicht werden.

Allerdings hatte die TA möglicherweise einen günstigen Effekt im Langzeitverlauf unserer Patienten. Wie oben aufgeführt fand sich eine Angleichung der Mortalitätsraten trotz erhöhter Kurzzeitmortalität der TA-Gruppe. Eine Verminderung der linksventrikulären Umbauvorgänge (Remodeling) und der Infarktgröße nach Anwendung der TA im Vergleich zur PPCI ist vielfach vorbeschrieben^{8,12,88,89,116}. Positive Auswirkungen der TA auf das Remodeling des Myokards könnten somit auch in unserer Untersuchung im Langzeitverlauf zur Angleichung der Mortalitätsraten beider Behandlungsgruppen geführt haben.

4.3 Sekundäre Endpunkte

In der vorliegenden Studie erbrachte der Einsatz der manuellen TA keine Verbesserung hinsichtlich des kombinierten sekundären Endpunktes zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, erneutem Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisation des Zielgefäßes zum Zeitpunkt der Entlassung (TA: 13,0% vs. PPCI: 11,0%; OR 1,24; 95% CI 0,77-1,99; $P=0,39$). Auch bei der Reinfarktrate ergaben sich entsprechend der TOTAL-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (TA: 4,3% vs. PPCI: 7,3%; OR 0,57; 95% CI 0,25-1,28; $P=0,17$)¹⁶. Allerdings konnten wir im Follow-up nach Anwendung der TA eine deutlich niedrigere Notwendigkeit zur Rehospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienzsymptomatik verzeichnen (TA: 1,8% vs. PPCI: 10,3%; OR 0,15; 95% CI 0,06-0,41; $P=0,0001$). Darüber hinaus gaben im Langzeitverlauf signifikant mehr Patienten aus der TA-Gruppe Beschwerdefreiheit in Bezug auf eine Angina pectoris Symptomatik an als aus der PPCI-Gruppe (TA: 74,9% vs. PPCI: 62,5%; $P=0,02$). Diese klinischen Hinweise auf eine bessere myokardiale Funktion der TA-Patienten in der Nachbeobachtungszeit waren jedoch nicht auf eine messbare Verbesserung der Reperfusion direkt postinterventionell zurückzuführen. Ein post-PPCI TIMI-Fluss Grad 3 wurde in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig erreicht (TA: 85,2 % vs. PPCI: 80,9%; OR 1,41; 95% CI 0,90-2,21; $P=0,14$). Ebenso unterschied sich die Herzfunktion im Kurzzeitverlauf in beiden Gruppen nicht. Es

Diskussion

hatten sich keine behandlungsbedingten Unterschiede bezüglich der LVEF zum Zeitpunkt der Entlassung gezeigt (TA: 43,3%; 95% CI 32,8-53,8 vs. PPCI: 44,1%; 95% CI 37,4-50,7; $P=0,46$). Hieraus lässt sich schließen, dass sich die klinisch günstigen Auswirkungen der TA auf die Myokardfunktion erst im längeren zeitlichen Verlauf entwickelt haben.

Weitere Studien zeigten mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbare Effekte der TA auf den Langzeitverlauf. Beispielsweise erlitten in der INFUSE-AMI-Studie signifikant weniger Patienten innerhalb des ersten Jahres eine schwere Herzinsuffizienz nach Anwendung der TA im Vergleich zur konventionellen PPCI (TA: 0,9% vs. PPCI: 4,5%; $P=0,02$). Außerdem zeigte sich eine deutliche Reduktion der durch eine Herzinsuffizienz verursachten stationären Wiederaufnahmen in dieser Behandlungsgruppe (TA: 0,9% vs. PPCI: 5,4%; $P=0,0008$)¹¹⁹. Eine Verminderung der Infarktgröße bereits 30 Tage nach TA hatte sich zuvor in der kardialen Bildgebung nicht nachweisen lassen¹³. Die Studie schloss im Gegensatz zu unserem unselektionierten STEMI-Kollektiv nur Patienten mit großem Vorderwandinfarkt, kurzer Symptombdauer (< 5 Stunden) und hoher Thrombuslast (TIMI-Fluss Grad 0-2) ein. Patienten mit ausgeprägter Gefäßtorquierung und starker Gefäßverkalkung wurden ausgeschlossen¹¹⁹. Auch Fröbert et al. beobachteten in der TASTE-Studie, dass bei den mittels TA behandelten Patienten tendenziell weniger Rehospitalisationen notwendig waren (TA: 0,5% vs. PPCI: 0,9%; HR 0,61; 95% CI 0,34 -1,07; $P=0,09$)⁶. Analog dazu fanden Ikari et al. in der VAMPIRE-Studie acht Monate nach Anwendung der TA eine signifikant geringere MACE-Rate als nach konventioneller PPCI (TA: 12,9% vs. PPCI: 20,9%; $P=0,05$)¹⁰⁰. Daten über eine längere Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten lieferten Sardella et al. aus ihrer EXPIRA-Studie⁸⁸. Auch hier war die MACE-Rate nach Anwendung der TA geringer als nach alleiniger PPCI (TA: 4,5% vs. PPCI: 13,7%; $P=0,038$). Dieser Unterschied war jedoch nach neun Monaten noch nicht zu sehen, so dass sich der positive Einfluss der TA auf klinische Parameter, wie in unserer Studie, erst im Verlauf der Zeit entwickelte. Weitere aktuelle Metaanalysen und Studien kamen zu ähnlichen Erkenntnissen^{18,19,105,117,120}. Die Arbeitsgruppe um Dr. I. Mastoris wertete beispielsweise die Daten von 21.733 STEMI-Patienten randomisierter Studien aus und zeigte eine signifikante Risikoreduktion für MACE nach Anwendung der TA (RR: 0,91; 95% CI 0,83–1,00; $P=0,042$)¹²⁰. Kumbhani et al. beschrieben im Rahmen ihrer Metaanalyse (11.321 Patienten) ebenfalls eine signifikante Reduktion von MACE für

Diskussion

die TA-Gruppe (TA: 5,6% vs. PPCI: 6,9%; RR: 0,81; 95% CI 0,70–0,94; $P=0,006$)¹⁰⁵. Diese war vor allem bedingt durch eine Verringerung von Reinfarkten und Stentthrombosen im Vergleich zur herkömmlichen PPCI. Aus zurückliegenden Untersuchungen ist bereits bekannt, dass eine hohe Thrombuslast neben der Malapposition des Stents zu einer Erhöhung der Rate von MACE, Reinfarkten und Stentthrombosen im Langzeitverlauf führen kann¹²¹⁻¹²³.

Die klinischen Verbesserungen im Langzeitverlauf der oben aufgeführten Studien beruhen wahrscheinlich auf einem positiven Einfluss der TA auf die Infarktgröße und das kardiale Remodeling¹². Eine Verbesserung der myokardialen Reperfusion und der linksventrikulären Funktion kann durch die Reduktion der Häufigkeit distaler Embolisationen von thrombotischem Material erreicht werden^{7,9,85,124,125}. Es ist naheliegend, dass der günstige Einfluss der TA auf die myokardiale Mikrozirkulation auch zur Reduktion der Herzinsuffizienzbeschwerden der TA-Gruppe im Follow-up unserer Studie geführt hat¹²⁶.

Im Gegensatz zu den genannten Studien und zur vorliegenden Untersuchung zeigten sich im Ein-Jahresverlauf der TOTAL-Studie keine positiven Auswirkungen der TA auf klinische Endpunkte¹⁸. Zu einer Herzinsuffizienz NYHA Grad IV beispielsweise kam es nach TA bei 2,1% und nach konventioneller PPCI bei 1,9% der Patienten (HR:1,10, 95% CI 0,83–1,45; $P=0,50$). Allerdings fand sich in der untersuchten Kohorte zu allen ausgewerteten Zeitpunkten eine signifikant erhöhte Schlaganfallrate nach Anwendung der TA¹⁷. Dieser Unterschied zeigte sich bereits 48 Stunden postinterventionell sowie 30 Tage, 180 Tage und ein Jahr nach der initialen Behandlung¹⁸. Von Bedeutung ist diese Beobachtung deshalb, da in Betracht gezogen werden muss, dass die erhöhte Schlaganfallrate in der TOTAL-Studie potenziell positive Einflüsse der TA auf klinische Parameter im Langzeitverlauf überdeckt haben könnte. So zeigte sich bei den Patienten nach Schlaganfall innerhalb von 180 Tagen eine deutliche Erhöhung der Mortalität (30,8%) im Vergleich zu Patienten ohne Schlaganfall (3,4%; $P=0,001$). In ihrer Metaanalyse arbeiteten Jolly et al. diese Thematik weiter auf¹⁹. Hiernach fand sich ein signifikanter Anstieg der Schlaganfallrate nach TA nur in der Subgruppe mit hoher Thrombuslast (TA: 0,9% vs. PPCI: 0,5%; OR: 1,56; 95% CI 1,02–2,42; $P=0,04$). Hier erbrachte die TA allerdings auch eine relevante Reduktion der kardialen Mortalität (TA: 2,5% vs. PPCI: 3,1%; HR: 0,80; 95% CI 0,65–0,98; $P=0,03$). Es lässt sich somit feststellen, dass positive Effekte der TA einerseits vor allem für bestimmte Subgruppen

Diskussion

(hohe Thrombuslast) erreicht werden können. Diese werden jedoch andererseits durch eine Erhöhung der Schlaganfallrate im negativen Sinne teilweise wieder ausgeglichen. Daneben könnten die bezüglich klinischer Endpunkte teilweise differenten Ergebnisse der oben angeführten Studien daraus resultieren, dass die TA die gestörte Reperfusion nach STEMI nur zum Teil verbessern kann und weitere interventionelle Faktoren eine Rolle spielen. In der INFUSE-AMI-Studie wurde beispielsweise gezeigt, dass die Infarktgröße lediglich durch die zusätzliche intrakoronare Gabe des GP IIb/IIIa RA Abciximab reduziert werden konnte, nicht aber durch die alleinige TA ¹³.

4.4 Schlussfolgerung

Aus unseren Untersuchungsergebnissen und den oben aufgeführten Studien kann geschlussfolgert werden, dass die manuelle TA ein Potential hat, klinische Ergebnisse zu verbessern. Durch die zusätzliche TA im Rahmen einer STEMI-PCI kann postinterventionell eine verbesserte Mikrozirkulation und im Langzeitverlauf eine Reduktion myokardialer Umbauvorgänge erreicht werden. Die präinterventionelle Thrombuslast, die Thrombusgröße, die Ischämiedauer, die hämodynamische Stabilität des Patienten sowie das Ausmaß distaler Embolisationen scheinen dabei einen relevanten Einfluss auf das Outcome nach TA zu haben. Diese Faktoren könnten auch in der vorliegenden Arbeit zu einer Angleichung der Langzeitmortalität (nach initialer Erhöhung der Kurzzeitmortalität) und einer Reduktion der Herzinsuffizienzsymptomatik nach Anwendung der TA im Vergleich zur alleinigen PPCI geführt haben.

Eine routinemäßige Anwendung der TA erbrachte in unserer Untersuchung sowie in den größten randomisierten Studien TASTE und TOTAL bezüglich der Mortalität keine Vorteile. Darüber hinaus fand sich bei unseren unselektionierten STEMI-Patienten nach der TA sogar ein signifikanter Anstieg der intrahospitalen Mortalität, außerdem in einigen anderen Studien eine Erhöhung der Schlaganfallrate. Kürzlich haben die gegenwärtigen Studienergebnisse aufgrund des nicht ausreichenden Nachweises einer Mortalitätssenkung bei potenzieller Risikoerhöhung bereits zu einer Aktualisierung der amerikanischen und europäischen Leitlinien für die Versorgung von STEMI-Patienten geführt. In den Jahren 2015 und 2017 wurde der Empfehlungsgrad für die routinemäßige Anwendung der TA von den Fachgesellschaften ACC/AHA/SCAI/ESC auf eine Klasse III-Empfehlung abgestuft, so dass diese nicht länger empfohlen wird^{2,20}. Dabei ist es nicht ungewöhnlich, dass zunächst positiv bewertete Behandlungsverfahren in der routinemäßigen Anwendung nicht zu der erwarteten Therapieverbesserung führen. Vielmehr sollte bei der Durchführung der TA auf eine individuelle und risikoadaptierte Auswahl von STEMI-Patienten geachtet werden, die auf vorher festgelegten und in Studien erhobenen Kriterien basiert. Da es derzeit noch an Studien mangelt, die einen routinemäßigen Einsatz der TA mit einem selektiven Vorgehen vergleichen, kann auch für spezifische Indikationen aktuell noch keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden²⁰.

Oben aufgeführte Erkenntnisse könnten als Orientierung für künftige, randomisierte Studien dienen, bei denen die Anwendung der TA bei selektionierten Patienten (beispielsweise mit hoher Thrombuslast) und die Weiterentwicklung von TA-Systemen im Mittelpunkt stehen sollten. Weitere Untersuchungen sollten außerdem der Festlegung von Parametern dienen, die einen günstigen Einfluss der TA auf den klinischen Verlauf mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vorhersagen können.

4.5 Limitationen

Das retrospektive Design ist die größte Limitation der vorliegenden Arbeit. Die Baseline-Charakteristika sowie die klinischen und prozeduralen Daten waren zwar durch das Propensity Score Matching vor der Ergebnisanalyse angeglichen, aber ungemessene Parameter könnten ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Diese Verzerrung hätte in einer prospektiven Studie durch die Randomisierung ausgeschlossen werden können. Es war uns nicht möglich alle Risikofaktoren zu kontrollieren, die potenziell einen Einfluss auf die Mortalität und die MACE-Rate hatten. Beispielsweise könnten sich die Angulierung und der Durchmesser der betroffenen Koronararterie, die Größe des Thrombus, die Anzahl der Stenosen sowie die Lokalisation der Zielläsion, das Ausmaß der Kalzifizierung und die Dauer der Koronarangiographie auf den Revaskularisationserfolg und somit auch auf klinische Endpunkte ausgewirkt haben. Ebenso könnte auch der tendenziell größere Anteil katecholaminpflichtiger Patienten in der TA-Gruppe eine Rolle bei der erhöhten intrahospitalen Mortalität dieser Patienten gespielt haben. Darüber hinaus waren die präprozeduralen klinischen Daten sowie die Daten im Langzeitverlauf nicht bei allen Patienten vollständig zu erhalten. Außerdem erfolgte im Follow-up unserer Studie keine Erfassung der Herzinsuffizienzmedikation, die möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die Rehospitalisationsrate und die Herzinsuffizienzsymptomatik hatte. Des Weiteren wurde in unserer Studie keine Dokumentation des MBG (Tabelle 3) vorgenommen. In etlichen vorherigen Studien wurde der MBG genutzt, um die Güte der Reperfusion zu ermitteln und behandlungsabhängige Unterschiede zu erfassen. Potenzielle Auswirkungen der postinterventionellen myokardialen Perfusion auf klinische Endpunkte konnten im Rahmen unserer Analyse nicht ermittelt werden. Weiterhin ergaben sich aus der vorliegenden Studie keine Erkenntnisse über die Effektivität einer notfallmäßigen TA im Falle eines schlechten Interventionsergebnisses nach

Diskussion

konventioneller PPCI (Bail-out-Therapie). Schließlich konnten keine Rückschlüsse auf prozedurbezogene Schlaganfälle während und nach Hospitalisation gezogen werden, da diese Daten aufgrund des retrospektiven Designs und dem langen Follow-up keiner systematischen Aufarbeitung mehr zugänglich waren.

5 Zusammenfassung

Die KHK zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Insbesondere der STEMI stellt ein akut lebensbedrohliches Ereignis dar. Das Ausmaß der koronaren und myokardialen Perfusion nach der Durchführung der PPCI hat einen entscheidenden Einfluss auf die Morbidität und die Mortalität. Seit Jahren werden intensive Bemühungen zur Verbesserung der Reperfusionstrategien unternommen. Der STEMI beruht in circa 90% der Fälle auf einem akuten, thrombotischen Verschluss und somit liegt ein Fokus der Reperfusionstrategie auf der Reduktion der intrakoronaren Thrombuslast. Ein wirksames Verfahren stellt hierfür neben der Thrombozytenaggregationshemmung vor allem die manuelle TA dar. In den letzten Jahren wurden deshalb zahlreiche Studien zur Prüfung der routinemäßigen TA zusätzlich zur PPCI durchgeführt. Diese gelangten jedoch zu uneinheitlichen Ergebnissen hinsichtlich des Nutzens und der Sicherheit des Verfahrens.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es zu klären, ob die routinemäßig angewendete TA bei einer Gruppe von nicht selektionierten STEMI-Patienten zur Reduktion der intrahospitalen Sterblichkeit und der Langzeitmortalität führt. Des Weiteren sollte der Einfluss der TA auf die sekundären Endpunkte während der Hospitalisation und im Follow-up (Median 689 Tage) erfasst werden. Zu diesem Zweck erfolgte die retrospektive Propensity Score-adjustierte Analyse der Daten von 1.027 Patienten, die zwischen Januar 2009 und September 2013 aufgrund eines STEMI im Herz- und Thorax-Zentrum der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim oder in der Medizinischen Klinik I (Kardiologie und Angiologie) des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (Standort Gießen) mittels einer PPCI (\pm TA) interventionell behandelt worden waren.

In unserer Studie zeigte sich eine signifikant erhöhte intrahospitale Mortalität nach Anwendung der TA im Vergleich zur konventionellen PPCI (TA: 8,7% vs. PPCI: 5,0%, $P=0,03$). In der Nachbeobachtung kam es zu einer Angleichung der beiden Behandlungsgruppen mit gleich hohen Langzeitmortalitätsraten (TA: 14,3% vs. PPCI: 15,0%, $P=0,85$). Ein Überlebensvorteil konnte durch die zusätzliche Anwendung der TA folglich nicht erreicht werden (HR 1,13; 95% CI 0,72-1,78; $P=0,59$) (Abbildung 7). Bezüglich des sekundären Studienziels, der Erfassung von Auswirkungen der TA auf klinische Parameter wie beispielsweise postinterventioneller Koronarfluss, Re-Myokardinfarkt oder Notwendigkeit zur Revaskularisation, ergab sich für die meisten

Zusammenfassung

klinischen Endpunkte ebenfalls keine signifikante Besserung durch die TA. Allerdings zeigte sich in der Gruppe der mittels TA behandelten Patienten eine signifikante Reduktion von Angina pectoris Symptomatik im Follow-up. Hierbei wurde Beschwerdefreiheit (CCS Grad 0) von 74,9% der TA-Patienten im Vergleich zu 62,5% der PPCI-Patienten ($P=0,02$) angegeben. Darüber hinaus waren in der TA-Gruppe erheblich weniger Rehospitalisationen aufgrund einer Herzinsuffizienzsymptomatik notwendig (TA: 1,8% vs. PPCI: 10,3%, $P=0,0001$).

Zusammenfassend zeigte sich für ein nicht selektiertes Kollektiv von STEMI-Patienten ein deutlicher Anstieg der intrahospitalen Sterblichkeit nach routinemäßigem Einsatz der TA, was im Vergleich zu vorherigen Studien nicht zu erwarten gewesen war. Die Angleichung der Mortalitätsraten beider Behandlungsgruppen im Langzeitverlauf lässt jedoch auf positive Auswirkungen der TA auf das myokardiale Remodeling schließen. Diese könnten folglich auch ursächlich sein für die geringere Notwendigkeit von herzinsuffizienzbedingten Rehospitalisationen der TA-Patienten.

Die Identifikation von Patienten, die von der Anwendung der zusätzlichen TA profitieren, sollte zukünftig einen besonderen Schwerpunkt bei der Versorgung von STEMI-Patienten darstellen. Weitere prospektiv randomisierte Studien zum selektiven Einsatz der TA sind dafür notwendig. Eine routinemäßige Anwendung ist nach derzeitiger Studienlage und den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung nicht mehr empfehlenswert, was in den Jahren 2015 und 2017 bereits zu einer Änderung der amerikanischen und europäischen STEMI-Leitlinien geführt hat (aktueller Empfehlungsgrad: Klasse IIIA).

6 Summary

Coronary artery disease and ST-elevated myocardial infarction are one of the most common causes for death. The Quality of coronary and myocardial perfusion after primary percutaneous coronary intervention (PPCI) has a major influence on morbidity and mortality. For years, intense efforts to improve strategies of myocardial reperfusion have been made. In the majority, STEMI is caused by an acute thrombotic occlusion and a reduction of coronary thrombus load is one of the major strategies to follow. In addition to pharmacological inhibition of platelet aggregation, thrombus aspiration (TA) is an effective procedure. In the past few years many studies wanted to demonstrate the benefit of TA additionally to PPCI. But results are inconsistent regarding the advantage and the safety of the procedure.

The aim of the study was to clarify if the routine use of TA in an unselected group of STEMI-patients reduces the in-hospital and the long-term mortality. Furthermore, secondary endpoints were to surveyed during hospitalization and follow-up (median 689 days). A retrospective propensity score-adjusted analysis was performed, including 1.027 patients that were treated with PPCI (\pm TA) at the Kerckhoff Heart and Thorax Center in Bad Nauheim and at the Division of Cardiology and Angiology in Giessen, Justus Liebig University of Giessen and Marburg, between January 2009 and September 2013.

Our results demonstrate a significant increase in the in-hospital mortality rate among TA-treated patients compared to the non-TA group (conventional PPCI) (TA: 8.7% vs. PPCI: 5.0%, $P=0.03$). During long-term follow-up mortality rates in both groups were similar (TA: 14.3% vs. PPCI: 15.0%, $P=0.85$).

Accordingly, there was no improvement of the survival rate by adjunctive TA (HR 1.13; 97.5% CI 0.72-1.78; $P=0.59$) (figure 7).

Regarding secondary endpoints like post-PPCI coronary flow, reinfarction or need for revascularization there was no significant benefit of the TA either.

Nevertheless, we observed significantly less patients with symptoms of angina pectoris in the TA-treated group versus the non-TA-group with a CCS grade 0 (no complaints) with 74.9% vs. 62.5% ($P=0.02$) and less rehospitalizations due to symptoms of heart failure (TA: 1.8% vs. PPCI: 10.3%, $P=0.0001$).

In conclusion, we found a clear but unexpected increase of in-hospital mortality for an unselected group of STEMI-patients after routine TA. However, during long-term

Summary

follow-up we observed fewer patients with need for re-hospitalization due to heart failure, which might be explained by the positive effect of TA on myocardial remodeling.

Identifying patients who benefit from an additional TA should be the focus of future patient-oriented care. Therefore, further prospective randomized trials for the selective use of TA are warranted. Recent studies and our data demonstrate that a routine use of TA should not be recommended. This resulted already in the modification of the American and European STEMI-guidelines of 2015 and 2017 (class of recommendation: IIIA).

7 Abkürzungsverzeichnis

ADP RA	ADP-Rezeptor-Antagonisten
AHA/ACC	American Heart Association / American College of Cardiology
AMI	akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
ATT	Average Treatment effect of the Treated
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare Metal Stent (unbeschichteter Edelmetallstent)
bzw.	beziehungsweise
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting (aortokoronarer Bypass)
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CKMB	Herzmuskelspezifisches Kreatinkinase-Isoenzym
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CPR	kardiopulmonale Reanimation
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy (duale Thrombozytenaggregationshemmung)
DES	Drug Eluting Stent (mit Medikamenten beschichteter Stent)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
FMC	First Medical Contact (medizinischer Erstkontakt)
FU	Follow-up (Nachuntersuchung)
GP IIb/IIIa RA	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist
HR	Hazard Ratio
IE	Internationale Einheiten
ITS	Intensivstation
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQR	Interquartilsabstand
IRA	Infarct Related Artery (infarktrelevante Koronararterie)
KHK	Koronare Herzkrankheit

Abkürzungsverzeichnis

LAD	Left Anterior Descending Artery (RIVA)
LCA	Left Coronary Artery (linke Koronararterie)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Mittelwert
m	Median
MBG	Myocardial Blush Grade
MACE	Major Adverse Cardiac Events (Kombination aus Tod, Re-Myokardinfarkt und Revaskularisation der IRA)
mg	Milligramm
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (perkutane Koronarintervention)
PPCI	Primary Percutaneous Coronary Intervention (primäre perkutane Koronarintervention)
PS	Propensity Score
RCA	Right Coronary Artery (rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior (LAD)
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
TA	Thrombusaspiration
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
UFH	unfraktioniertes Heparin

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Einteilung des akuten Koronarsyndroms	Seite 6
Abbildung 2: Mögliche Zeitverzögerungen bis zur PCI beim STEMI	Seite 8
Abbildung 3: Zeitintervalle und Reperfusionstrategien beim STEMI	Seite 9
Abbildung 4: Aspirationskatheter für die manuelle Thrombusaspiration	Seite 15
Abbildung 5: Thrombusaspiration bei signifikanter Stenose der RCA	Seite 16
Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse für die Behandlungsgruppen nach Propensity Score Anpassung	Seite 35

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des akuten Myokardinfarktes	Seite 5
Tabelle 2: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Klassifikation	Seite 13
Tabelle 3: Myocardial Blush Grade (MBG)-Klassifikation	Seite 14
Tabelle 4: New York Heart Association - Klassifikation der Herzinsuffizienz	Seite 22
Tabelle 5: Canadian Cardiovascular Society - Klassifikation der Angina pectoris	Seite 23
Tabelle 6: Patientenmerkmale, klinische und prozedurale Daten vor IPTW-Analyse	Seite 30
Tabelle 7: Patientenmerkmale, klinische und prozedurale Daten nach IPTW-Analyse	Seite 32
Tabelle 8: Intrahospitale Mortalität und Langzeitmortalität nach der IPTW-Analyse	Seite 34
Tabelle 9: Sekundäre Endpunktanalyse nach der IPTW-Analyse	Seite 37
Tabelle 10: Klinische Endpunkte der größten randomisierten Studien	Seite 42

10 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt W. Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5 % gestiegen. Pressemitteilung Jan 2017 – 022/17.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* Aug 26 2017.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe 2016: an epidemiological update. *European Heart Journal*. Nov 7 2016;37(42):3182-3183.
4. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*. Jan 2003;145(1):42-46.
5. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. 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.pdf>. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;Volume 36(4):1202-1209.
6. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. Oct 24 2013;369(17):1587-1597.
7. Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, et al. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA Trial. *J Am Coll Cardiol*. Oct 3 2006;48(7):1355-1360.
8. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(6):557-567.
9. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol*. Oct 17 2006;48(8):1552-1559.
10. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Jul 19 2005;46(2):371-376.
11. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal*. Mar 2007;153(3):343-353.
12. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention)

- prospective, randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Jan 27 2009;53(4):309-315.
13. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *Journal of the American Medical Association*. May 02 2012;307(17):1817-1826.
 14. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. Dec 01 2009;74(7):E1-E68.
 15. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-Segment elevation: The Task Force on the management of ST-Segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569-2619.
 16. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. Apr 9 2015;372(15):1389-1398.
 17. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. Sep 14 2015;36(35):2364-2372.
 18. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet*. Jan 9 2016;387(10014):127-135.
 19. Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus Aspiration in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*. Jan 10 2017;135(2):143-152.
 20. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 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. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(6):1001–1019.
 21. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*. Nov 7 2014;35(42):2950-2959.
 22. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European Heart Journal*. Apr 2010;31(8):943-957.
 23. Babic D, Cammann VL, Frangieh AH, Lüscher TF, Templin C. Mortalitätsursachen und Outcome beim akuten Koronarsyndrom. *Cardiovascular Medicine*. 2015;18(12):347–354.

24. Müller-Riemenschneider F, Andersohn F, Willich SN. Trends in age-standardised and age-specific mortality from ischaemic heart disease in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 01.09.2010 2010;99(9):545-551.
25. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. May 12 2010;303(18):1841-1847.
26. Rieder A. Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Journal für Kardiologie* 2004;11 (Suppl D):3-4.
27. Zeymer U, Hambrecht R, Theres H, et al. Therapie des akuten ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkts in Krankenhäusern mit und ohne Herzkatheterlabor. *Deutsches Medizinische Wochenschrift*. 2013;138(39):1935-1940.
28. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circulation Journal*. Feb 2010;74(2):213-220.
29. Herold G, Mitarbeiter u. *Innere Medizin*. 2012.
30. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*. May 23 2013;368(21):2004-2013.
31. Windecker S, Bax JJ, Myat A, Stone GW, Marber MS. Future treatment strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. *The Lancet*. 17. August 2013 2013;382(9892):644-657.
32. Thygesen K, Alpert JS, Allan AS, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*. 2012;33:2551-2567.
33. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circulation research*. 1974;35 Suppl 3:156-172.
34. Seropian IM, Toldo S, Van Tassel BW, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 29 2014;63(16):1593-1603.
35. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):569-582.
36. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Jan 2016;106(1):62-69.
37. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *Journal of the American Medical Association*. Jun 2000;283(24):3223-3229.
38. Committee TJeSoCACoC. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. Sep 2000;21(18):1502-1513.
39. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFFtRoMI. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. Oct 2007;28(20):2525-2538.
40. Schofer N, Hamm CW, Katus HA, Kelm M, Blankenberg S. Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gemeinschaftlichen ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force. *Der Kardiologe*. 2014;8:65-71.

41. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. Nov 13 2018;138(20):e618-e651.
42. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. 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). *European Heart Journal*. Dec 2011;32(23):2999-3054.
43. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 1980;303(16):897-902.
44. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Medical Association*. 2010;304(7):763-771.
45. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2–4h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2002;23:550-557.
46. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, et al. Effect of Door-to-Balloon Time on Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2180–2186.
47. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *American Heart Journal*. 2010;160(1):30-35.
48. Boersma E, Group PCAvTP-TC. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal*. Apr 2006;27(7):779-788.
49. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, et al. Percutaneous coronary interventions (PCI). *Clinical Research in Cardiology*. Aug 2008;97(8):513-547.
50. Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, et al. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Der Kardiologe*. 2010;4(2):84-92.
51. Schächinger V, Nef H, Achenbach S, et al. Leitlinie zum Einrichten und Betreiben von Herzkatheterlaboren und Hybridoperationssälen/Hybridlaboren. *Der Kardiologe*. 2015;9(1):89-123.
52. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. Feb 28 2009;373(9665):723-731.
53. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. Sep 10 2009;361(11):1045-1057.
54. Zeymer U, Mochmann HC, Mark B, et al. Double-Blind, Randomized, Prospective Comparison of Loading Doses of 600 mg Clopidogrel Versus 60 mg Prasugrel in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Scheduled for Primary Percutaneous Intervention : The ETAMI Trial (Early Thienopyridine treatment to improve primary PCI in Patients with Acute

- Myocardial Infarction). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(1):147–154.
55. Gawaz M, Geisler T. Update orale Plättchenhemmer. *Der Kardiologe*. 2012;6(3):195-209.
56. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. 2011;378(9792):693–703.
57. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. Feb 03 2012;344:e553.
58. Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *European Heart Journal - Acute Cardiovascular Care*. Jun 2016;5(3):253-262.
59. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 23 April 2011 2011;377(9775):1409–1420.
60. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 18 2012;60(24):2490-2499.
61. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. Dec 18 2012;60(24):2481-2489.
62. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *The Lancet*. Jun 20 2015;385(9986):2465-2476.
63. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *European Heart Journal*. Jul 2010;31(14):1701-1707.
64. Widimsky P, Holmes DR, Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *European Heart Journal*. Feb 2011;32(4):396-403.
65. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC. Cardiovascular interventions*. Jan 2010;3(1):22-31.
66. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR, Jr., et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. Aug 9 2011;58(7):692-703.

67. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 17 2015;65(10):963-972.
68. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. Sep 19 2013;369(12):1115-1123.
69. Thiele H, Desch S, Piek JJ, et al. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous revascularization plus potential staged revascularization in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Design and rationale of CULPRIT-SHOCK trial. *American Heart Journal*. Feb 2016;172:160-169.
70. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2419-2432.
71. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I- a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*. 1987;76:142-154.
72. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel K-F, Neuhaus K-L. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(6):1391-1395.
73. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(10):1739-1746.
74. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Archives of Cardiovascular Disease*. Dec 2015;108(12):661-674.
75. Moens AL, Claeys MJ, Timmermanns JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *International journal of cardiology*. 2005;100(2):179-190.
76. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(4):591-597.
77. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian heart journal*. Jul-Aug 2016;68(4):539-551.
78. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. May 25 2010;55(21):2383-2389.
79. van 't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction : Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302-2306.
80. Abdi S, Rafizadeh O, Peighambari MM, Basiri HA, Bakhshandeh H. Evaluation of the Clinical and Procedural Predictive Factors of no-Reflow Phenomenon

- Following Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Research in Cardiovascular Medicine*. 2015;4(2):2-6.
81. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. Dec 2008;29(24):2989-3001.
 82. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *International Journal of Cardiology*. Jul 1 2013;166(3):606-612.
 83. Mahmoud KD, Zijlstra F. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 07//print 2016;13(7):418-428.
 84. 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. *Current atherosclerosis reports*. Aug 2014;16:1-12.
 85. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ, et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart*. Jul 2006;92(7):951-957.
 86. Chacko P, Jayaprakash K, Misiriya KJR, et al. Effect of thrombus aspiration on angiography and outcome in patients undergoing primary coronary angioplasty. (*Proc (Bayl Univ Med Cent)*). 2017;30(3):275-275.
 87. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J*. Sep 2009;30(18):2193-2203.
 88. Sardella G, Mancone M, Canali E, et al. Impact of thrombectomy with EXPort Catheter in Infarct-Related Artery during Primary Percutaneous Coronary Intervention (EXPIRA Trial) on cardiac death. *The American Journal of Cardiology*. Sep 01 2010;106(5):624-629.
 89. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. 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. *The Lancet*. 2008;371(9628):1915-1920.
 90. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*. Sep 18 2014;371(12):1111-1120.
 91. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. Is Aspiration Thrombectomy Beneficial in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circularization: Cardiovascular Interventions* Jul 2015;8(7).
 92. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*. Aug 2008;97(8):475-512.
 93. Müller CE. Quasiexperimentelle Wirkungsevaluation mit Propensity Score Matching. *Centrum für Evaluation*. 2012;19:1-33.
 94. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *American journal of epidemiology*. Jun 15 2006;163(12):1149-1156.
 95. Lumley T. Analysis of Complex Survey Samples. *Journal of Statistical Software*. 2004;9(8).

96. Choudhury T, West NE, El-Omar M. ST elevation myocardial infarction. *Clinical Medicine*. 2016;16(3):277-282.
97. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European Heart Journal*. Aug 01 2014;35(29):1957-1970.
98. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. Jan 29 2013;61(4):485-510.
99. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. Dec 2008;29(24):3002-3010.
100. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*. Aug 2008;1(4):424-431.
101. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 15 2013;62(16):1409-1418.
102. Zhang Y, Peng L, Fan YY, Lu CY. Additional manual thrombus aspiration for ST-segment elevation myocardial infarction during percutaneous coronary intervention: an updated meta-analysis. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. May 2016;13(4):344-354.
103. Tamhane UU, Chetcuti S, Hameed I, Grossman PM, Moscucci M, Gurm HS. Safety and efficacy of thrombectomy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation MI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cardiovascular disorders*. Feb 26 2010;10(10):1-17.
104. Noman A, Egred M, Bagnall A, Spyridopoulos I, Jamieson S, Ahmed J. Impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. Dec 2012;33(24):3054-3061.
105. Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, et al. Aspiration thrombectomy in patients undergoing primary angioplasty: totality of data to 2013. *Catheterization Cardiovascular Interventions*. 2014;84(6):973-977.
106. Mongeon FP, Belisle P, Joseph L, Eisenberg MJ, Rinfret S. Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction: A bayesian meta-analysis. *Circulation. Cardiovascular interventions*. Feb 01 2010;3(1):6-16.
107. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. Is Aspiration Thrombectomy Beneficial in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation. Cardiovascular interventions*. Jul 2015;8(7):e002258.
108. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. 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(9628):1915-1920.
109. Blumenstein J, Kriebbaum SD, Leick J, et al. Outcome of thrombus aspiration in STEMI patients: a propensity score-adjusted study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Feb 2018;45(2):240-249.
 110. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, et al. Sex Differences in Percutaneous Coronary Intervention-Insights From the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Journal of the American Heart Association*. Mar 20 2017;6(3).
 111. Wu C, Hannan EL, Walford G, et al. A risk score to predict in-hospital mortality for percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. Feb 07 2006;47(3):654-660.
 112. Fröbert O, Lagerqvist B, Kreutzer M, Olivecrona GK, James SK. Thrombus aspiration in ST-elevation myocardial infarction in Sweden: a short report on real world outcome. *International Journal of Cardiology*. 2010;145(3):572–573.
 113. Jaiswal A, Pollack S, Chichra A, Moustakakis E, Park C, Kerwin T. Manual Aspiration Thrombectomy in Acute Myocardial Infarction: A Clinical Experience. *International Journal of Angiology*. Mar 2016;25(1):20-28.
 114. Higuma T, Soeda T, Yamada M, et al. Does Residual Thrombus After Aspiration Thrombectomy Affect the Outcome of Primary PCI in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction?: An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovascular Interventions*. Oct 10 2016;9(19):2002-2011.
 115. Schiele F, Ecarnot F. Does thrombo-aspiration still have a place in the treatment of myocardial infarction? *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16:97.
 116. Mangiacapra F, Wijns W, De Luca G, et al. Thrombus aspiration in primary percutaneous coronary intervention in high-risk patients with ST-elevation myocardial infarction: a real-world registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. Jul 01 2010;76(1):70-76.
 117. Dominguez AC, Bittl JA, El-Hayek G, Contreras E, Tamis-Holland JE. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with aspiration thrombectomy Vs. Conventional percutaneous coronary intervention during ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(7):1203-1210.
 118. Ghatak A, Singh V, Shantha GP, et al. Aspiration Thrombectomy in Patients Undergoing Primary Angioplasty for ST Elevation Myocardial Infarction: An Updated Meta-Analysis. *Journal of interventional cardiology*. Dec 2015;28(6):503-513.
 119. Stone GW, Witzenbichler B, Godlewski J, et al. Intralesional abciximab and thrombus aspiration in patients with large anterior myocardial infarction: one-year results from the INFUSE-AMI trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Oct 01 2013;6(5):527-534.
 120. Mastoris I, Giustino G, Sartori S, et al. Efficacy and safety of routine thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(4):650-660.
 121. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction:

- the importance of thrombus burden. *Journal of the American College of Cardiology*. Aug 14 2007;50(7):573-583.
122. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. The incidence, predictors, and outcomes of early reinfarction after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1173-1177.
123. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Incidence, mechanism, predictors, and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation*. Feb 24 2004;109(7):881-886.
124. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Jul 19 2005;46(2):371-376.
125. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *American heart journal*. Mar 2007;153(3):343-353.
126. Woo SI, Park SD, Kim DH, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for preserving the index of microcirculatory resistance: a randomised study. *EuroIntervention*. 2014;9(9):1057-1062.

11 Publikationsverzeichnis

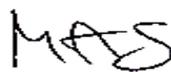
Blumenstein J, Kriechbaum SD, Leick J, et al. Outcome of thrombus aspiration in STEMI patients: a propensity score-adjusted study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Feb 2018;45(2):240-249.

12 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, 21.09.2020

Ort, Datum



Maisun Abu Samra

13 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau für die Auswahl des Themas, seine wissenschaftliche und konstruktive Unterstützung sowie freundschaftliche Anleitung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Ganz besonders möchte ich auch meiner Kollegin und Freundin Frau Dr. med. Heike Baumgarten sowie meiner Schwester Frau Dr. med. Shireen Abu Samra danken, die mich bei der Bearbeitung jederzeit durch zielführende Diskussionen und anhaltende Ermutigung begleitet haben. Die vielen motivierenden Gespräche haben mir bei der Fertigstellung der Arbeit sehr geholfen.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Jürgen Leick, der mir stets freundlich Hilfestellung geleistet hat sowie allen Kollegen der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim und des Uniklinikums Gießen und Marburg, die mich bei der Sammlung und Auswertung der Daten unterstützt haben.

Meinen Eltern danke ich für Ihre bedingungslose Fürsorge, die mir stets Kraft und Halt gegeben haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6886-8

