

Diplomarbeit

**Der Reducer: Eine neue Therapieform der refraktären
Angina pectoris**

**- Eine Diplomarbeit im Zuge einer retrospektiven klinischen
Studie und der klinischen Praxis**

eingereicht von

Antonia Fallent

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Eva Elina Buschmann

und

Dr. Dr. med. univ. Günther Prenner

Graz, am 19.02.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.02.2024

Antonia Fallent eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Eva Buschmann für die kompetente Betreuung dieser Arbeit, sowie alle Anregungen und Ratschläge bedanken. Die Mitarbeit an dieser Studie hat mir erste Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht und mein Interesse an der Kardiologie noch vertieft.

Auch möchte ich mich bei BSc.N. Andreas Praschk bedanken, der mir als Mitarbeiter im Forschungsteam der Klinischen Abteilung für Kardiologie in den Anfangsstadien dieser Diplomarbeit mit Rat zur Seite gestanden ist.

Ein großer Dank gebührt meiner Familie und speziell meinen Eltern, die mich in allen Momenten des Studiums unterstützt haben. Weiters möchte ich mich bei meinem Freund bedanken, der mich beim Verfassen der Arbeit stets bestärkt und ermutigt hat. Vielen Dank auch an meinen Freundeskreis, der mir selbst in fordernden Zeiten Rückhalt gegeben hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: Schätzungen zufolge leiden bis zu 10% der KHK-Patient:innen an refraktärer Angina pectoris, trotz Ausschöpfung aller medikamentöser und interventioneller Therapiemöglichkeiten. Der Reducer, ein sanduhrförmiger Stent, stellt eine neue, symptomatische Therapieform für diese Patient:innen dar. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Auswirkungen der Reducer-Therapie auf die Angina pectoris Symptomatik durch den Vergleich verschiedener Parameter vor und nach der Implantation zu untersuchen.

Material und Methoden: In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden die Daten von zehn Patient:innen, die an der Klinischen Abteilung für Kardiologie am LKH Univ. Klinikum Graz einen Reducer implantiert bekommen hatten, vor der Reducer-Implantation, sowie sechs und zwölf Monate nach der Implantation ausgewertet und verglichen. Die zur Auswertung verwendeten Parameter waren die Canadian-Cardiovascular-Society-Klassifikation (CCS), der 6-Minuten-Gehtest, der Seattle Angina Questionnaire (SAQ), der EQ-5D-5L und der EQ-VAS.

Es erfolgte ein Vergleich der Variablen zwischen Baseline (vor der Implantation) und 6-Monats-Visite nach der Implantation, sowie zwischen 6- und 12-Monats-Visite. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 29.0 ® durchgeführt. Die Datenanalyse erfolgte mittels deskriptiver Statistik und die möglichen Veränderungen zwischen den drei Zeitpunkten wurden mittels Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ ermittelt.

Ergebnisse: Sechs Monate nach der Reducer-Implantation zeigte sich eine signifikante Reduktion von mindestens einer CCS-Klasse bei sieben Patient:innen (70%). Die mittlere CCS-Klasse betrug zum Zeitpunkt der Baseline $2,6 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite $1,7 \pm 0,7$ ($p < 0,05$).

Weiters konnte eine signifikante Steigerung im Teilbereich Lebensfreude des Seattle Angina Questionnaire veranschaulicht werden. Bei der Baseline-Untersuchung wurden durchschnittlich $49,2 \pm 14,94$ Punkte von den Teilnehmer:innen vergeben, sechs Monate später verbesserte sich die mittlere vergebene Punktezahl auf $66,7 \pm 27,5$ Punkte ($p < 0,05$).

Fazit: Diese retrospektive Datenanalyse zeigte bei 70% der Teilnehmer:innen ein Ansprechen auf die Reducer-Therapie, das sich durch eine Reduktion der Angina pectoris in der CCS-Klassifikation und eine Steigerung der Lebensfreude im SAQ darstellen lässt. Dieses Ergebnis entspricht anderen, ähnlich aufgebauten, Studien zur Reducer-Therapie. Warum es bei einigen Patient:innen zu keinem Therapieansprechen kam, wurde diskutiert, ist aber noch ein Bereich für weitere Forschung und kann im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht ausreichend beantwortet werden.

Abstract

Background: Approximately, refractory angina is affecting up to 10% of the CAD patients despite optimal medical therapy and no option for revascularisation procedures. The Coronary Sinus Reducer (CSR), an hourglass-shaped device, is a new therapy for patients suffering from refractory angina. The aim of this work is to investigate the effects of the Coronary Sinus Reducer therapy on the angina symptoms of the patients, comparing multiple variables before and after implantation.

Material and methods: In this retrospective study, data of ten patients who were treated with a CSR at the Department of Cardiology, University Hospital of Graz were recorded at baseline (before the implantation) and at 6- and 12-month follow-up. The evaluated variables included the Canadian-Cardiovascular-Society-Classification (CCS), the 6-minute-walk-test, the Seattle Angina Questionnaire (SAQ), the EQ-5D-5L and the EQ-VAS.

The baseline parameters were compared to the 6-month follow-up and the 6-month to the 12-month follow-up. All statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics 29.0 ®. The data analysis was performed using descriptive statistical methods and differences in variables were compared by using the Wilcoxon Signed Rank Test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Seven patients (70%) showed a significant reduction of at least one CCS class at the six-month follow-up compared to baseline. Mean CCS class was 2.6 ± 0.5 at baseline and improved to 1.7 ± 0.7 ($p < 0.05$) at six-month follow-up.

Furthermore, there was a significant improvement of the Quality of Life domain of the SAQ. At baseline mean score was 49.2 ± 14.94 points, at six-month follow up the mean score improved to 66.7 ± 27.5 points ($p < 0.05$).

Conclusion: The present retrospective data analysis demonstrates that 70% of the patients benefited from a reduction of angina at CCS-Classification six months after CSR implantation, as well as from an improvement of quality of life at the SAQ. These results can be compared to other, similarly designed, studies. The lack of efficacy in some patients was a topic of discussion but is still under investigation and cannot be definitely answered on the basis of this work.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	I
Zusammenfassung	II
Abstract	IV
Abkürzungen und Glossar	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1. Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.2 Hypothese	2
1.3 Die Koronare Herzerkrankung	2
1.3.1 Morphologie der KHK	2
1.3.2 Angina pectoris – Das Leitsymptom der Koronaren Herzkrankheit.....	3
1.3.3 Klinik der Koronaren Herzkrankheit.....	7
1.3.4 Abklärung der Koronaren Herzkrankheit und der Angina pectoris	8
1.3.5 Therapie der Koronaren Herzkrankheit.....	15
2. Material und Methoden	28
2.1 Studiendesign	28
2.2 Datengrundlage.....	28
2.3 Rekrutierungsverfahren	28
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
2.5 Studieneinschluss	31
2.6 Erhobene Variablen	31
2.6.1 Der Seattle Angina Questionnaire (SAQ).....	32
2.6.2 Der EQ-5D-5L	32
2.6.3 Der 6-Minuten-Gehtest	33
2.6.4 Die Canadian-Cardiovascular-Society-Klassifikation (CCS)	33
2.7 Statistische Methoden.....	33
2.8 Datenschutz	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Studienpopulation.....	35
3.2 Auswertung von Veränderungen der CCS-Klasse	36
3.3 Auswertung von Veränderungen der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest	38

3.4	Auswertung des Seattle Angina Questionnaire (SAQ).....	39
3.4.1	Teilbereich 1 – Körperliche Limitationen.....	39
3.4.2	Teilbereich 2 – Aktuelle Stabilität der Angina Pectoris.....	40
3.4.3	Teilbereich 3 – Häufigkeit AP Anfälle und Nitroglycerin-Applikationen.....	41
3.4.4	Teilbereich 4 – Zufriedenheit mit der aktuellen Therapie.....	42
3.4.5	Teilbereich 5 – Beeinträchtigung der Lebensfreude	44
3.5	Auswertung des EQ-5D-5L und EQ VAS.....	45
3.5.1	EQ-5D-5L	45
3.5.2	EQ VAS	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Interpretation der Ergebnisse.....	49
4.1.1	Mögliche Gründe für Non-Responder:	51
4.1.2	Limitationen	53
4.2	Zusammenfassung	54
	Literaturverzeichnis	56

Abkürzungen und Glossar

ACS	Acute coronary syndrome, Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
CABG	Coronary artery bypass grafting, koronararterielle Bypass-Operation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CMD	Coronary microvascular dysfunction
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CSR	Coronary Sinus Reducer
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
EKG	Elektrokardiogramm
eNO	Endothelialer Stickstoffmonoxid
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Exercise Tolerance Test, Belastungsergometrie
FFR	Fractional flow reserve, Fraktionelle Flussreserve
FFR _{CT}	Fractional flow reserve in der CT-Angiographie
HDL	High density lipoproteine
ICF	Informed consent form
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending artery, Ramus interventricularis anterior
LDL	Low density lipoproteine
LIMA	Left internal mammary artery, A. mammaria interna sinistra
LVEF	Linksventrikuläre-Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac events, schwere kardiale Komplikationen
MRT	Magnetresonanztomographie
(N)OAK	(Neue) orale Antikoagulanzen
N-STEMI	Non-ST elevated myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OMT	Optimal medical therapy
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PECP	Pneumatische externe Gegenpulsationstherapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RAP	Refraktäre Angina pectoris
RCA	Right coronary artery, rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SCS	Spinal Cord Stimulation
SPECT	Single-Photon-Computeremissionstomographie
STEMI	ST-elevated myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Punktion der V. jugularis interna.....	26
Abbildung 2	Druckmessung im rechten Atrium	26
Abbildung 3	Der Reducer im Sinus coronarius.....	27
Abbildung 4	Studieneinschluss	31
Abbildung 5	CCS-Klasse Baseline vs. 6-Monats-Visite.....	37
Abbildung 6	CCS-Klasse 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite	38
Abbildung 7	6-Minuten-Gehtest Baseline vs. 6-Monats-Visite	39
Abbildung 8	SAQ Teilbereich 1 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite	40
Abbildung 9	SAQ Teilbereich 2 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite	41
Abbildung 10	SAQ Teilbereich 3 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite	42
Abbildung 11	SAQ Teilbereich 4 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite	43
Abbildung 12	SAQ Teilbereich 5 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite	45
Abbildung 13	EQ VAS Baseline vs. 6-Monats-Visite vs. 12-Monats-Visite	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Braunwald-Klassifikation (7)	5
Tabelle 2 CCS Klassifikation (4).....	6
Tabelle 3 Funktionalität diagnostischer Tests anatomisch signifikante KHK (15).....	13
Tabelle 4 Funktionalität diagnostischer Tests funktionell signifikante KHK (15)	14
Tabelle 5 Charakteristika gesunder Ernährung (11).....	16
Tabelle 6 Indikationen Revaskularisation (38).....	20
Tabelle 7: Baseline Patient:innencharakteristika.....	35
Tabelle 8: Baseline kardiale Medikation	36
Tabelle 9 Prozentuelle Auswertung des EQ-5D-5L	47

1 Einleitung

1.1 Motivation

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den weltweit häufigsten, nicht-übertragbaren Krankheiten und führen neben persistierenden Beschwerden oft zu gravierenden Einschränkungen in der Lebensqualität. Schätzungen zufolge sterben weltweit jährlich rund 17,5 Millionen Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung und auch in Österreich sind 38% aller Todesfälle auf Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zurückzuführen. Dies hat neben sozialen Folgen auch wirtschaftliche Konsequenzen. Im Jahr 2019 sind in Österreich rund 38.000 Krankenstände und 1.157.000 Krankenstandstage aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen angetreten worden. 2015 wurden die Kosten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich mit schätzungsweise 4,7 Milliarden Euro angeführt, in der EU werden die Ausgaben jährlich auf 210 Milliarden Euro geschätzt. (1)

Die Herz-Kreislauf-Erkrankungen umfassen gemäß der WHO Definition von 2021 die Koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Erkrankungen, rheumatische Herzerkrankungen, kongenitale Erkrankungen des Herzens, die tiefe Beinvenenthrombose und die Pulmonalarterienembolie. In Österreich leiden rund 27% der Patient:innen mit kardiovaskulären Erkrankungen an ischämischen Herzkrankheiten wie der Koronaren Herzkrankheit. Die Angina pectoris stellt das Leitsymptom der KHK dar und kann sich, vor allem in ihrer chronisch-refraktären Form, negativ auf die Lebensqualität und das körperliche Wohlbefinden der Betroffenen auswirken. (1)

Oft werden Patient:innen, die trotz optimierter medikamentöser und interventioneller Therapie an Angina pectoris leiden, als austherapiert angesehen, was den Leidensdruck der Betroffenen noch zusätzlich verstärken kann. Neben den bereits etablierten Therapieverfahren rücken daher zunehmend neue, nicht-medikamentöse Therapieoptionen in den Fokus. Eines dieser innovativen Therapieverfahren stellt die Reducer-Therapie dar. Hierbei wird ein sanduhrförmiger Stent in den Sinus coronarius eingesetzt und in Folge kommt es zu einer Umverteilung des Blutflusses in ischämische Myokardareale. (2)

1.2 Hypothese

Diese Diplomarbeit untersucht, ob die Reducer-Therapie bei Patient:innen mit chronisch-refraktärer Angina pectoris zu einer Verbesserung der Symptomatik und einer Steigerung der Lebensqualität führt.

1.3 Die Koronare Herzerkrankung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist durch atherosklerotische Plaque-Ablagerungen in epikardialen Arterien charakterisiert. Dieser pathologische Prozess kann obstruktiv oder nicht-obstruktiv vorliegen. Um eine Stabilisierung oder Regression der Krankheit herbeizuführen, können neben Lifestyle-Änderungen medikamentöse oder interventionelle Therapien vorgenommen werden. (3)

1.3.1 Morphologie der KHK

Makroangiopathie:

Abhängig davon, welche Koronararterien betroffen sind (RCA, LDA oder RCX), liegt eine koronare Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung vor. Eine Stenose wird erst dann hämodynamisch relevant, wenn 70% des arteriellen Lumens verengt sind. Das minderdurchblutete myokardiale Areal ist umso größer, je proximaler der Gefäßverschluss vorliegt und je mehr Gefäße betroffen sind. Mit der höchsten Mortalität sind eine Stenose des linken Hauptstammes (LAD und RCX sind betroffen) und eine proximal gelegene LAD-Stenose assoziiert. (4,5)

Mikroangiopathie:

Die koronare Mikrozirkulation setzt sich aus Gefäßen zusammen, die im Querschnitt einen Durchmesser von $< 500 \mu\text{m}$ aufweisen. Dies inkludiert kleine Arterien mit einem Durchmesser von bis zu $500 \mu\text{m}$, Arteriolen ($< 100 \mu\text{m}$) und Kapillaren. (5) Die Gefäße der Mikrozirkulation sind für mehr als 70% des koronaren Widerstands verantwortlich und nehmen damit eine entscheidende Position in der Regulation der myokardialen Blutversorgung ein. (5)

Die kardiale Mikroangiopathie, auch als „coronary microvascular dysfunction“ (CMD) bezeichnet, umfasst ein Spektrum an Veränderungen an der koronaren Mikrozirkulation, die zu einem gestörten Blutfluss in den Koronararterien und in Folge zu myokardialer Ischämie führen. Die auslösenden Ursachen dieser mikrovaskulären Erkrankungen sind vielfältig und involvieren meist kombinierte funktionelle und strukturelle Veränderungen der koronaren Mikrozirkulation. (5)

Zu den funktionellen Veränderungen gehören eine gestörte Vasodilatation und mikrovaskuläre Spasmen, sowie eine autonome Dysfunktion, ausgelöst durch ein Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus. Die strukturellen Veränderungen umfassen eine Hypertrophie und in Folge einen Umbau der koronaren Gefäßwände, perivaskuläre Fibrosen, eine reduzierte Gefäßdichte, sowie eine Verminderung der kapillären Gefäße. (5)

Die koronare Mikroangiopathie ist von besonderer Bedeutung, da bei 10-30% aller Patient:innen mit Angina-pectoris-Symptomatik in der Koronarangiographie kein Nachweis einer signifikanten KHK der epikardialen Gefäße gelingt. Bei 50-60% dieser Patient:innen wird von einer CMD, auch als mikrovaskuläre Angina bezeichnet, als Ursache ausgegangen. (6)

1.3.2 Angina pectoris – Das Leitsymptom der Koronaren Herzkrankheit

Die Angina pectoris (AP) ist das Leitsymptom der Koronaren Herzkrankheit und ist auf eine myokardiale Ischämie zurückzuführen. Die Beschreibung von Angina-pectoris-Symptomatik ist anhand der vier Kategorien Schmerzlagerung, Schmerzcharakter, Dauer und Beziehung zu körperlicher Belastung, sowie Beziehung zu anderen Triggerfaktoren, möglich. (3)

Die pectanginösen Schmerzen sind meist hinter dem Sternum lokalisiert, können aber prinzipiell in der ganzen Region zwischen Unterkiefer und Epigastrium auftreten. Auch

eine Lokalisation zwischen den Schulterblättern, im Rücken oder eine Ausstrahlung in den Arm ist möglich. (3,4)

Die Schmerzqualität wird von Betroffenen häufig als Druck- oder Engegefühl beschrieben und kann auch als dumpf, einschnürend oder selten als brennend empfunden werden. Ein häufiges Begleitsymptom ist Dyspnoe, es können aber auch unspezifische Symptome wie Erschöpfung, Schwächegefühl, Übelkeit, innere Unruhe oder das Gefühl, als drohe unmittelbare Gefahr, auftreten. (3,4)

Die Dauer einer Angina-pectoris-Attacke liegt meist bei unter zehn Minuten. (3)

Körperliche Belastung, wie Bergaufgehen oder Treppensteigen, ist ein häufiger Auslöser für pectanginöse Schmerzen. Charakteristisch ist ein Auftreten nach Konsum protein- und fettreicher Mahlzeiten, sowie in den Morgenstunden nach dem Aufwachen. Für gewöhnlich tritt eine Besserung nach Applikation von Nitrolingual ein und es kommt in Ruhephasen zum Sistieren der Beschwerden. (3)

Unter Zuhilfenahme von drei Charakteristika kann zwischen typischer und atypischer Angina pectoris unterschieden werden. Bei typischer Angina pectoris besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit. Sie ist durch thorakale, häufig retrosternal lokalisierte, Schmerzen, die selten auch nur rein links- oder rechtsthorakal oder abdominell auftreten können, charakterisiert. Klassische Auslöser sind körperliche Belastung oder psychischer Stress und Ruhe oder Nitro-Applikation sollten zu einer Besserung führen. (4)

Liegt eines dieser Kriterien nicht vor, gilt die Angina pectoris als atypisch. In diesem Fall sollten Differenzialdiagnosen zur Koronaren Herzkrankheit verstärkt in Erwägung gezogen werden. (4)

Von einem nicht-pectanginösen Brustschmerz spricht man, wenn nur eines oder keines dieser Kriterien vorliegt. (3)

1.3.2.1 Differenzierung zwischen stabiler und instabiler Angina pectoris

Instabile Angina pectoris kann sich auf drei verschiedene Arten präsentieren. Erstens, als Ruhe-Angina mit Auftreten in Ruhephase und oftmals prolongierter Dauer über 20 Minuten. Zweitens, als new-onset Angina, das heißt, dass innerhalb von zwei Monaten eine mittelgradige bis schwere Angina pectoris mit einem CCS Grad von II oder III aufgetreten ist. Im Allgemeinen wird, mit wenigen Ausnahmen, jede neue aufgetretene Angina pectoris als instabile Angina klassifiziert. Crescendo-Angina bezeichnet diesen instabilen Zustand, in welchem die Symptomatik an Intensität und Stärke zunimmt. (3)

1989 wurde von Braunwald die erste wegweisende Klassifikation veröffentlicht. Diese stellt immer noch die gängigste Einteilung der instabilen Angina pectoris dar. (7)

Tabelle 1 Braunwald-Klassifikation (7)

	Klinische Situation		
	A. Sekundäre instabile AP, entwickelt sich in Gegenwart eines extrakardialen Zustandes, der die myokardiale Ischämie verschlechtert	B. Primäre instabile AP, entwickelt sich ohne einen dazu beitragenden extrakardialen Zustand	C. Instabile AP, die sich innerhalb von zwei Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt entwickelt
I - Neu aufgetretene schwere AP oder zunehmende AP, aber keine Ruhe-AP	IA	IB	IC
II – AP in Ruhe innerhalb des letzten Monats, aber nicht in den letzten 48 Stunden (Ruhe-Angina, subakut)	IIA	IIB	IIC
III – AP in Ruhe innerhalb der letzten 48 Stunden (Ruhe-Angina, akut)	IIIA	IIIB	IIIC

Stabile Angina pectoris ist hingegen durch wenige Minuten andauernden Brustschmerz, der durch bestimmte Auslöser reproduzierbar ist, charakterisiert. Das Beschwerdebild weist bei jeder Attacke ähnliche Intensität und Stärke auf und durch die Gabe von Nitro-Präparaten oder in Ruhe lässt sich eine Besserung erzielen. (4)

Zur Einteilung der stabilen Angina Pectoris wird meist die Klassifikation der „Canadian Cardiovascular Society“ (CCS) verwendet. (4)

Tabelle 2 CCS Klassifikation (4)

CCS Grad	Definition
I	Keine AP bei körperlicher Belastung im Alltag, sondern erst bei plötzlich auftretender und sehr starker Belastung
II	AP tritt bei stärkerer körperlicher Belastung, wie Treppensteigen, auf
III	AP tritt bereits bei leichter körperlicher Belastung, wie Gehen in der Ebene, auf
IV	AP tritt bereits in Ruhe oder bei sehr geringer körperlicher Belastung auf

1.3.2.2 Refraktäre Angina pectoris

Angina pectoris gilt als refraktär, wenn die Symptomatik länger als drei Monate vorliegt und auf eine reversible myokardiale Ischämie zurückführbar ist. Refraktäre Angina pectoris kann weder mittels leitlinienkonformer medikamentöser Therapie, noch mittels Bypass-Operation oder Perkutaner Koronarintervention (PCI) suffizient behandelt werden. (3) Trotz optimalen Kombinationen dieser Therapien liegen bei vielen Betroffenen ein hoher Leidensdruck und massive Einschränkungen im Alltag vor. (2)

Genaue epidemiologische Daten zu refraktärer Angina pectoris (RAP) sind kaum verfügbar. Schätzungen zufolge leiden 5-10 % aller Patient:innen mit stabiler Angina pectoris an RAP, was 30.000–50.000 neue Fälle pro Jahr in Europa bedeuten würde. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung und dem niederschweligen Zugang zu koronaren Revaskularisationstherapien befinden sich die epidemiologischen Daten in laufender Veränderung. (2)

Neben der etablierten medikamentösen antianginösen Therapie, der PCI und der Bypass-Operation stehen noch einige neuere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung oder sind

momentan in Entwicklung. Diese neuen Methoden adressieren unterschiedliche therapeutische Ansätze, als Beispiele seien die Spinal Cord Stimulation, die Angiogenese mittels Gentherapie oder die Anwendung von externer Gegenpulsation genannt. Der Koronarsinusreducer ist ebenfalls eine relativ junge Therapieform und soll im Fokus dieser Diplomarbeit stehen. (2)

1.3.3 Klinik der Koronaren Herzkrankheit

Anhand ihrer Krankheitspräsentation lässt sich die Koronare Herzkrankheit in zwei unterschiedliche Kategorien einteilen:

1. Das chronisch-stabile Koronarsyndrom
2. Das akute Koronarsyndrom (3)

Da die der Sinusreducer-Therapie nur beim chronisch-stabilen Koronarsyndrom eingesetzt wird, wird auf das akute Koronarsyndrom in Folge nur oberflächlich eingegangen.

1.3.3.1 Das chronisch-stabile Koronarsyndrom

Nach den aktuellsten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2019 wird anstelle des Begriffs der stabilen KHK von einem „Chronic Coronary Syndrom“ gesprochen, da die Erkrankung zwar lange stabile Phasen aufweist, aber durch ein akutes atherothrombotisches Ereignis, wie eine Plaqueruptur, jederzeit instabil werden kann. Bei diesem Krankheitsbild treten laut ESC Leitlinien sechs häufige klinische Szenarien auf:

(3)

1. Patient:innen mit Verdacht auf eine KHK und stabiler AP und/oder Dyspnoe
2. Patient:innen mit einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion mit Verdacht auf KHK
3. Asymptomatische oder symptomatische Patient:innen, mit einem akuten Koronarsyndrom vor weniger als einem Jahr oder Patient:innen mit kürzlich stattgefundenener Revaskularisation
4. Asymptomatische oder symptomatische Patient:innen bei denen die primäre Diagnosestellung, beziehungsweise die Revaskularisation, länger als ein Jahr zurückliegt

5. Patient:innen mit AP-Symptomatik und Verdacht auf eine vasospastische oder mikrovaskuläre Erkrankung
6. Asymptomatische Patient:innen bei denen eine KHK im Rahmen einer Screening-Untersuchung diagnostiziert wird (3)

Alle diese obgenannten Szenarien weisen eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, beispielsweise Herztod oder einen Myokardinfarkt, auf. Durch Entwicklung eines akuten Koronarsyndroms (ACS) kann jedes der oben genannten klinischen Szenarien destabilisiert werden. (3)

1.3.3.2 Das akute Koronarsyndrom (ACS)

Unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) werden drei verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst:

1. Instabile Angina pectoris
2. Nicht-ST-Hebungsinfarkt (N-STEMI)
3. ST-Hebungsinfarkt (STEMI) (8)

Diese Einteilung erfolgt nach der klinischen Präsentation, dem 12-Kanal-EKG, sowie der Bestimmung von Troponin als Laborparameter für myokardiale Ischämie. (8) Eine genauere Beschreibung von Diagnostik und Therapie übersteigt den Rahmen dieser Diplomarbeit und kann in entsprechender Fachliteratur nachgelesen werden.

1.3.4 Abklärung der Koronaren Herzkrankheit und der Angina pectoris

1.3.4.1 Diagnostikpfad bei Verdacht auf eine Koronare Herzkrankheit

Das diagnostische Management bei Patient:innen mit Verdacht auf eine obstruktiven KHK umfasst laut ESC Leitlinien sechs Schritte:

1. Erfassung der primären Symptome und klinischen Zeichen
2. Anamnese bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren für eine KHK und allgemeine Lebensqualität

3. Erste klinische Untersuchungen, wie Laborparameter, Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiographie in Ruhe und ein Thorax-Röntgen bei atypischer Symptompräsentation
4. Erhebung der Vortestwahrscheinlichkeit anhand von Alter, Geschlecht, Symptomkonstellation, sowie der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK
5. Für Patient:innen, bei denen eine KHK anhand der Klinik nicht ausgeschlossen werden kann, werden zuerst funktionelle oder anatomische nicht-invasive Untersuchungen empfohlen. Die etablierten funktionellen Untersuchungen umfassen das kardiale Stress-MRT, die Stress-Echokardiographie, die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), und das Kontrast-MRT. Als anatomische nicht-invasive Untersuchung kann eine Koronare CT-Angiographie durchgeführt werden.
6. Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit und hohem Risiko für ein kardiales Ereignis als auch pathologischer nicht-invasiver koronaren Bildgebung oder Funktionsdiagnostik wird in Folge eine invasive Koronarangiographie durchgeführt.
7. Ergänzend kann unter Einbezug der erhobenen Befunde und Diagnostik das kardiovaskuläre Gesamtrisiko erhoben werden. (3) Hierfür stehen verschiedene Datenbanken und Scores, wie der PROCAM Risikoscore, der Diamond Forrester Score, der Framingham Risikoscore und der SCORE Risikoscore, zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK und des Auftretens schwerer kardialer Komplikationen (MACE) zur Verfügung. (9) Der PROCAM Score wurde im Rahmen der PROCAM Studie erhoben und ermittelt unter Abfrage der Parameter Geschlecht, Alter, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Nikotinkonsum, systolischer Blutdruck, Familienanamnese bezüglich Myokardinfarkt und Vorliegen eines Diabetes Mellitus das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Events. Ein Score unter 10% gilt als niedrig, zwischen 10% und 20% als intermediär und ab 20% als hohes Risiko. (9,10)

1.3.4.2 Evaluierung des kardiovaskulären Risikos

Die ESC empfiehlt (Empfehlungsklasse I, Level C) in den Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, dass eine systematische Risikoerhebung für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, beispielsweise aufgrund von familiärer Hyperlipidämie, Nikotinabusus, arterieller Hypertonie etc., durchgeführt werden sollte. Weiters wird empfohlen, diese Risikoevaluierung alle fünf Jahre zu wiederholen. Zur Erhebung des kardiovaskulären Risikos steht eine Vielzahl von Scores zur Verfügung. Die ESC empfiehlt seit 2003 die Verwendung von SCORE (= Systematic Coronary Risk Estimation), eine Punktbewertung die das 10-Jahres-Risiko für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankungen berechnet. SCORE umfasst die Parameter Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck und Nikotinkonsum. (11)

1.3.4.3 Detaillierte Beschreibung der diagnostischen Basisuntersuchungen

In diesem Unterkapitel soll auf die wichtigsten Untersuchungen in der Diagnostik der KHK näher eingegangen werden. Diese umfassen eine Labordiagnostik, ein Ruhe-EKG, eine Echokardiographie in Ruhe, sowie die Ischämiediagnostik. (3)

1.3.4.4 Labordiagnostik

Die Laboruntersuchung (Empfehlungsklasse I) dient vor allem der Identifikation möglicher Ursachen der myokardialen Ischämie. Neben dem Blutbild sollten der Nüchtern-Glucosespiegel und der HbA1c erhoben werden, da ein Diabetes mellitus mit einem schlechteren kardialen Outcome vergesellschaftet ist. Um das weitere Risikoprofil für eine KHK zu erheben ist eine Bestimmung des Gesamtcholesterins, des HDL-Cholesterins, des LDL-Cholesterins, und der Triglyceride von Bedeutung. (3) Da eine renale Dysfunktion ebenso zu einem erhöhten Risiko für eine KHK führt, sollten als Standardparameter für die Nierenfunktion das Serumkreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate erhoben werden. Weiters dient die Bestimmung der Überprüfung der Koronarangiographie-Tauglichkeit, da eine beeinträchtigte Nierenfunktion das Risiko für das Auftreten eines Kontrastmittel-induzierten, akuten Nierenversagens erhöht. (3,12) Eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone fT3, fT4 und TSH sollte zur Abklärung einer Störung der

thyreoidalen Funktion durchgeführt werden. Weiters ist die Bestimmung der Schilddrüsenparameter zur Durchführung einer Koronarangiographie mit Kontrastmittel notwendig, da eine Kontrastmittel-induzierte thyreoidale Dysfunktion vor allem bei Patient:innen mit vorbestehender Schilddrüsenerkrankung auftritt. (3,13) Zur kardialen Abklärung sollten Troponin T oder I bestimmt werden. (3)

1.3.4.5 Ruhe-EKG

Das Ruhe-EKG (Empfehlungsklasse I, Level C bei allen Patient:innen mit kardialen Thoraxschmerzen) ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der myokardialen Ischämie. Häufig treten Repolarisationsanomalien, wie ST-Strecken-Senkungen, auf. Bei Patient:innen, die während der EKG-Aufzeichnung nicht an pectanginösen Brustschmerzen leiden, kann das Ruhe-EKG häufig auch normal aussehen. Trotzdem können indirekte Zeichen für eine Myokardischämie, wie eine Q-Zacke bei vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Erregungsleitungsstörungen wie ein Linksschenkelblock auftreten. Bei Patient:innen mit atypischer Angina Pectoris-Symptomatik tritt häufig Vorhofflimmern auf. (3)

1.3.4.6 Echokardiographie

Die Echokardiographie (Empfehlungsklasse I, Level B) ist essenziell zur Beurteilung von der Herzanatomie und -funktion, sowie zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen von Thoraxschmerzen. Eine Reduktion der LVEF mit oder ohne regionale Wandbewegungsstörungen kann bereits erste Hinweise auf eine myokardiale Ischämie liefern. Bei Patient:innen mit vorangegangenem Myokardinfarkt finden sich diese Wandbewegungsstörungen in den Versorgungsarealen der jeweilig zum Infarkt führenden Koronararterien. Eine verringerte linksventrikuläre Funktion in der Diastole wird laut ESC-Leitlinien bereits als frühes Zeichen einer ischämisch-bedingten myokardialen Dysfunktion und als Indikator für eine mikrovaskuläre Funktionsstörung gewertet. Für Patient:innen mit einer normalen LVEF in der Echokardiographie ($LVEF > 35\%$), aber dem klinischen Verdacht auf ein chronisch-stabiles Koronarsyndrom, wird mit dem Evidenzgrad IIb eine Strain-Analyse empfohlen. (3) Die Strain-Analyse mit Speckle-Tracking-Echokardiographie dient der Erfassung der linksventrikulären Funktion, sowie

von Wandbewegungsstörungen in ischämischen Arealen. Patient:innen mit KHK weisen einen signifikant erhöhten systolischen longitudinalen Strain und eine reduzierte systolische Myokardkontraktion verglichen mit Patient:innen ohne signifikante Koronarstenose auf. (14)

1.3.4.7 Nicht-invasive, funktionelle Ischämiediagnostik

Im Folgenden wird näher auf das Belastungs-EKG, die Stressechokardiographie, das Stress-MRT und die Myokardperfusionsszintigraphie eingegangen.

Diese nicht-invasiven, funktionellen Untersuchungen sind, neben der CT-Angiographie, empfohlen um eine KHK in symptomatischen Patient:innen, bei denen klinisch kein KHK-Ausschluss möglich war, zu diagnostizieren. Weiters werden funktionelle Untersuchungen empfohlen, wenn in der CT-Angiographie eine Koronarstenose unklarer funktioneller Signifikanz dargestellt wird oder wenn die CT-Angiographie keine KHK-Diagnostik ermöglicht. (3)

Belastungs-EKG:

Die 2018 veröffentlichte Metaanalyse von Knuuti et. al impliziert, dass das Belastungs-EKG verglichen mit anderen diagnostischen Tests offenbar eine sehr limitierte Aussagekraft in der Bestätigung oder dem Ausschluss einer KHK hat. (15) In den ESC Leitlinien von 2019 wird daher anstelle des Belastungs-EKGs die Verwendung eines bildgebenden diagnostischen Verfahrens zur initialen Diagnostik einer obstruktiven KHK empfohlen. Empfohlen wird es hingegen mit Klasse I, Level C zur Beurteilung der Belastbarkeit der Patient:innen, dem Auftreten von Symptomen oder kardialen Arrhythmien bei Belastung, zur Erfassung der Blutdruckdynamik und zur Abschätzung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen bei ausgewählten Patient:innen. (3)

Stressechokardiographie:

Bei dieser Untersuchung wird versucht durch Ergometrie oder Pharmaka (meist Dobutamin) eine regionale myokardiale Ischämie auszulösen. Bei daraus resultierenden Wandbewegungsstörungen kann das Vorhandensein einer KHK bestätigt und die Ausdehnung der ischämischen Areale abgeschätzt werden. (16) Empfohlen wird sie in den ESC Leitlinien sowohl als initiale Diagnostik bei symptomatischen Patient:innen mit

Empfehlungsklasse I, Level B, als auch mit Empfehlungsklasse I, Level B zur Risikostratifizierung bei Patient:innen mit neu-diagnostizierter KHK. (3)

Stress-MRT:

Das Stress-MRT ermöglicht eine zwei- oder dreidimensionale Darstellung des Herzens. Das Herz wird hierfür einer pharmakologisch-induzierten Stresssituation ausgesetzt und unter Verwendung von Kontrastmittel können ischämische Areale, regionale Wandbewegungsstörungen und fibrosiertes Narbengewebe identifiziert werden. (16) Zur Stressinduktion können Vasodilatoren, wie Adenosin oder Dipyridamol, eingesetzt werden, die myokardiale Ischämie durch ein Steal-Phänomen auslösen. Weiters können inotrope Substanzen wie Dobutamin durch eine Erhöhung der Herzfrequenz eine myokardiale Ischämie demaskieren. Ein Vorteil des Stress-MRT ist, dass auch Bestimmungen der EF und der Viabilität des Myokards verfügbar sind. (17) Die ESC Leitlinien empfehlen mit Klasse I, Level B die Durchführung eines Stress-MRTs zur Erstdiagnostik der KHK in symptomatischen Patient:innen. (3)

Myokardperfusionsszintigraphie:

Durch Verwendung eines intravenös applizierten Radiopharmakons können die kardiale Funktion und Perfusion in Ruhe- und in Stressphasen dargestellt werden. Weiters können eine myokardiale Ischämie, ein Myokardinfarkt und die ventrikuläre Funktion diagnostiziert werden. (16) Die Myokardperfusionsszintigraphie wird, wie die anderen nicht-invasiven Untersuchungen, zur initialen Diagnostik der KHK mit Klasse I, Level B empfohlen. (3)

Die Funktionalität dieser angeführten, nicht-invasiven, funktionellen Untersuchungen orientiert sich an der 2018 veröffentlichten Metaanalyse von Knuuti et al. und wird in Tabelle 3 und Tabelle 4 veranschaulicht. (15)

Tabelle 3 Die Funktionalität diagnostischer Tests für die anatomisch signifikante KHK (15)

Anatomisch signifikante KHK				
Test	Sensitivität	Spezifität	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)
Belastungs-EKG	58 (46 - 69)	62 (54 - 69)	1.53 (1.21 – 1.94)	0.68 (0.49 - 0.93)

Stressechokardiographie	85 (80 – 89)	82 (72 – 89)	4.67 (2.95 – 7.41)	0.18 (0.13 – 0.25)
Stress-MRT	90 (83 -94)	80 (69 -88)	4.54 (2.37 – 8.72)	0.13 (0.07 -0.24)
SPECT	87 (83 – 90)	70 (63 – 76)	2.88 (2.33 – 3.56)	0.19 (0.15 -0.24)
PET	90 (78 - 96)	85 (78 -90)	5.87 (3.40 – 10.15)	0.12 (0.05 -0.29)

Tabelle 4 Die Funktionalität diagnostischer Tests für die funktionell signifikante KHK (15)

Funktionell signifikante KHK				
Test	Sensitivität	Spezifität	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)
Stress-MRT	89 (85 – 92)	87 (83 – 91)	7.10 (5.07 – 9.95)	0.13 (0.09 – 0.18)
SPECT	73 (62 – 82)	83 (71 -90)	4.21 (2.62 – 6.76)	0.33 (0.24 – 0.46)
PET	89 (82 – 93)	85 (81 – 88)	6.04 (4.29 – 8.51)	0.13 (0.08 – 0.22)

1.3.4.8 Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Koronararterien

Eine invasive Koronarangiographie wird in den ESC Leitlinien für Patient:innen mit einer hohen klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeit (> 85% nach dem Modell von Diamond-Forrester) für das Vorliegen einer KHK, bei Angina-pectoris-Symptomatik ohne adäquatem medikamentösen Therapieansprechen oder bei typischer AP-Symptomatik bei geringer körperlicher Belastung, nach Durchführung initialer klinischer Untersuchungen, die ein hohes Ereignisrisiko voraussagen, empfohlen. Hingegen werden für Patient:innen, bei denen eine KHK nicht durch klinische Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, nicht-invasive Tests wie die Koronare CT-Angiographie oder eine funktionelle Untersuchung empfohlen. (3,18)

Koronare CT-Angiographie (CTA):

Die CTA (Empfehlungsklasse Ia, Level B) ist durch die Darstellung des arteriellen Lumens unter der Verwendung von Kontrastmittel ein geeignetes Verfahren zur Detektion von obstruktiven Stenosen. Hierbei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass nicht alle visuell diagnostizierten Stenosen auch funktionell relevant sind, also nicht zwingend zu

einer myokardialen Ischämie führen. Daher sollte mit Empfehlungsklasse I, Level B, bei Detektion einer moderaten oder moderat bis höhergradigen Stenose ($50\% \leq 75\%$) in der CTA eine nicht-invasive funktionelle Untersuchung durchgeführt werden, um die funktionelle Relevanz der Stenose zu quantifizieren. (3,16) Rezent wurde ein weiteres Tool in der CTA Diagnostik entwickelt; die Fraktionelle Fluss Reserve FFR_{CT} . Hierfür wird anhand der CTA-Daten ein geometrisches Modell der Koronararterien erstellt und rechnerisch die Flussdynamik im Koronargefäß simuliert. In einer 2021 publizierten Studie von Driessen et al. konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Leistung der FFR_{CT} für gefäßspezifische Ischämie höher ist, als die der Standard-CTA. Die Methode ist nur an wenigen Zentren verfügbar und zudem sehr kostenintensiv. (19,20)

Invasive Koronarangiographie:

Mittels invasiver Koronarangiographie kann eine obstruktive KHK ausgeschlossen oder bestätigt werden. Liegt eine Stenose vor die angiographisch $< 75\%$ beträgt, muss die hämodynamische Relevanz vor einer Revaskularisation bewiesen werden. Hierfür kann unter Verwendung eines Drahtes mit Drucksensor die fraktionelle Flussreserve (FFR) bestimmt werden. Eine Stenose gilt als hämodynamisch relevant und wird mittels PCI/Stent revaskularisiert, wenn die $FFR \leq 0,80$ liegt. (21)

Das koronare Slow-Flow-Phänomen bezeichnet einen verlangsamten Fluss des Kontrastmittels im distalen Anteil des Koronarsystems und kann bei obstruktiver als auch nicht-obstruktiver KHK hinweisend auf eine begleitenden koronare Mikroangiopathie sein. Eine hämodynamische Evaluation der myokardialen Mikrozirkulation erfolgt mittels Druckdrahtmessung in Ruhe und unter adenosininduzierter Vasodilatation (CFR, IMR). (22) Die ESC empfiehlt mit Klasse I, Level A die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie mit Bestimmung der FFR zur kardiovaskulären Risikostratifizierung bei vermindertem Ansprechen der AP-Symptomatik auf eine medikamentöse Therapie oder wenn eine Revaskularisation erwogen wird. (3)

1.3.5 Therapie der Koronaren Herzkrankheit

Die Therapieziele bei Patient:innen mit stabiler KHK fokussieren sich vor allem auf eine Verlängerung des Überlebens ohne kardiovaskuläres Ereignis, sowie auf eine Verbesserung der Angina pectoris Symptomatik. Der präferierte therapeutische Zugang

kombiniert Lifestyle Modifikationen und medikamentöse Therapien als Sekundärprävention. Diese Kombination wird auch als „optimal medical therapy“ (=OMT) bezeichnet. (23) Die Revaskularisation der KHK mittels Kathetertechnik (PCI) oder chirurgisch (Bypassoperation) wird als Ergänzungstherapie zur OMT mit dem Ziel der Symptomlinderung und Prognoseverbesserung bei hämodynamisch relevanten Stenosen empfohlen. (3)

1.3.5.1 Lifestyle Modifikation

Lebensstiländerungen sind eine wichtige Grundlage in der Prävention der KHK, aber ebenso essenziell um eine Progression bei bereits bestehender Erkrankung zu verhindern. Regelmäßige körperliche Bewegung gilt als tragende Säule in der Primärprävention, sowie zur Senkung der Gesamt- und der kardiovaskulären Mortalität. (11)

Aktiv- sowie Passivrauchen sind wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren, daher sollte ein Rauchstopp angestrebt werden. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass sich das kardiovaskuläre Risiko der Ex-Raucher innerhalb von 10 – 15 Jahren nach Raucherentwöhnung an das der Nicht-Raucher angenähert hat. (11)

Wichtig ist auch eine entsprechende Ernährungsumstellung, da die falsche Ernährung das kardiovaskuläre Risiko über verschiedene Effekte und erhöhte Risikofaktoren, wie Body-Mass-Index, Blutdruck, Cholesterinwerte, Körpergewicht und Diabetes mellitus beeinflussen kann. (11) Charakteristika einer gesunden Ernährung laut ESC Leitlinien sind in Tabelle 6 Tabelle 5 aufgelistet. (11)

Tabelle 5 Charakteristika gesunder Ernährung (11)

Gesättigte Fettsäuren sollten weniger als 10% der gesamten Nahrungsaufnahme ausmachen und möglichst durch ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden
Trans-Fettsäuren sollten so gering wie möglich aufgenommen werden, verarbeitete Lebensmittel mit Trans-Fettsäuren sollten vermieden werden
< 5g Salz/Tag
30-45g Kohlenhydrate/Tag, bevorzugt Vollkornprodukte
>200g Obst/Tag und >200g Gemüse/Tag Fisch ein bis zwei Mal pro Woche
30g ungesalzene Nüsse/Tag
Gesüßte Softdrinks und Alkohol sollten vermieden werden

Eine wichtige Grundlage der Lifestyle-Modifikation ist die optimale Behandlung einer möglichen Hypercholesterinämie, eines Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie. (11)

1.3.5.2 Die medikamentöse Therapie der stabilen Angina pectoris

Im Allgemeinen wird eine optimale medikamentöse Therapie angestrebt, das bedeutet eine Therapie die zu einer zufriedenstellenden Symptomenkontrolle und Prävention kardialer Ereignisse führt, und bei der eine hohe Therapieadhärenz mit minimalen Nebenwirkungen vorliegt. Die jeweilige Therapie muss dabei individuell an die Bedürfnisse der Patient:innen angepasst werden. Die ESC Leitlinien von 2019 empfehlen als initiale Therapie ein oder zwei antianginös wirkende Präparate und zusätzlich Medikamente zur sekundären Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. (3)

1.3.5.2.1 Antianginöse Therapie

Als antianginöse first-line Therapie werden Medikamente aus der Gruppe der Betablocker oder Kalziumkanalantagonisten empfohlen. (3) Die Kombination eines Betablockers mit einem Kalziumkanalantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ sollte allerdings vermieden werden, da sie das Risiko für das Auftreten einer Bradykardie und eines AV-Blocks erhöht. (24)

Eine in 2018 veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass Betablocker, Kalziumkanalantagonisten und Ivabradin als Äquivalent in der Therapie der stabilen AP angesehen werden können. (25)

Da in großen Studien Ivabradin jedoch -im Vergleich zu den Betablockern- die primären kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskulären Mortalität, Hospitalisierung aufgrund eines Myokardinfarkts oder einer Herzinsuffizienz) nicht reduzieren konnte, wird es in den ESC-Leitlinien als Zweitlinientherapie empfohlen. (3)

Weitere Präparate, die als Zweitlinientherapie empfohlen werden, sind Nicorandil, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Trimetazidin. Als Bedarfsmedikation können bei pectanginösen Episoden kurzwirksame Nitrate verwendet werden. Diese können auch

prophylaktisch vor Aktivitäten, die den Patient:innen als AP-Auslöser bekannt sind, sublingual oder als Spray appliziert werden. (3)

1.3.5.2.2 Therapie zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen

Da die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten auslösend für eine Thrombose der Koronararterien ist, werden Thrombozytenaggregationshemmer bei gesicherter KHK als Sekundärprävention empfohlen. Eine duale Plättchenhemmung mit Aspirin und einem P2Y₁₂-Inhibitor wird nach einem Myokardinfarkt und/oder einer PCI für mindestens sechs Monate empfohlen. (3) Da diese Medikamentenkombination die Blutungsneigung stark erhöht, sollte sie nicht als Dauertherapie verwendet werden. Nach diesen sechs Monaten wird die tägliche Einnahme von 75–100mg Aspirin empfohlen. Liegt eine Aspirin-Intoleranz oder eine -allergie vor, sollte stattdessen Clopidogrel eingenommen werden. (3,24)

Da Patient:innen mit KHK ein hohes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen haben, sollte eine Statintherapie unabhängig vom LDL-C-Spiegel in Betracht gezogen werden. Statine reduzieren die Gesamtmortalität, das Auftreten von akuten koronaren Ereignissen, sowie die Notwendigkeit einer Revaskularisation bei Patient:innen mit KHK. Das Therapieziel ist eine Verringerung des Ausgangswertes um mindestens 50%, optimal wäre für die Patientengruppe mit gesicherter KHK (Hochrisikopatient:innen) ein LDL-C-Spiegel < 1.4mmol/l (55mg/dl). (3,24)

ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten sollten bei Patient:innen mit chronisch-stabilem Koronarsyndrom und begleitender arterieller Hypertonie, LVEF ≤ 40%, Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz zur Anwendung kommen. Da in einigen Studien gezeigt wurde, dass ACE-Hemmer die Gesamtmortalität und das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei KHK Patient:innen mit normaler linksventrikulärer Funktion nicht verbessern, werden ACE Hemmer nicht allgemein empfohlen. Eine Ausnahme besteht, wenn unter konventioneller Therapie keine adäquate Blutdruckeinstellung möglich ist. (3)

Patient:innen mit stabiler KHK und VHFA sind durch dauerhafte NOAK oder OAK Monotherapie vor ischämischen Ereignissen geschützt.

1.3.5.3 Kardiovaskuläres Training

Regelmäßiges kardiovaskuläres Training kann das relative Risiko von KHK-assoziierten Ereignissen durch verschiedene systemische Effekte reduzieren. Körperliche Bewegung wirkt außerdem protektiv gegenüber Risikofaktoren für eine KHK, wie einer arteriellen Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Adipositas. (26)

Patient:innen mit stabiler KHK wird körperliche Bewegung in moderater Intensität für je 30–60 Minuten an fünf Tagen die Woche empfohlen. (26)

Ein regelmäßig durchgeführtes kardiovaskuläres Training bewirkt bei Patient:innen mit KHK einerseits eine Arteriogenese, also eine Vergrößerung und ein Remodeling von bereits vorhandenen Kollateralen, und andererseits eine Ischämie-induzierte Angiogenese, die Wachstum und Proliferation von Kapillaren begünstigt. Die Arteriogenese ist für die Aufrechterhaltung eines kollateralen Blutflusses bedeutender als die Angiogenese. (27)

Ein weiterer Effekt von regelmäßig durchgeführtem kardiovaskulären Training ist die Steigerung der myokardialen Perfusion durch eine Erhöhung der endothelialen Stickstoffmonoxid (eNO) Konzentration und durch einen verminderten Abbau von NO durch reaktive Sauerstoffradikale. (28)

Aus der 2011 veröffentlichten Review von Sturek geht hervor, dass körperliche Bewegung auch zur Stabilisierung von bereits existenten atherosklerotischen Plaques führen könnte. (29)

Patient:innen, die regelmäßiges kardiovaskuläres Training durchführen, weisen weiters weniger ST-Strecken-Senkungen im EKG bei gleichbleibendem myokardialen Sauerstoffbedarf auf. Dies könnte auf einen verbesserte Durchblutung des ischämischen Subendokards aufgrund verbesserter Funktion der koronaren Widerstandsgefäße zurückführbar sein. (26)

Eine 2013 veröffentlichte Metaanalyse verglich kardiovaskuläres Training mit herkömmlicher medikamentöser Therapie und schlussfolgerte, dass körperliche Bewegung als eine Art „Polypill“ fungiert. Unter Berücksichtigung, dass kardiovaskuläres Training präventive Multisystemeffekte mit geringen Nebenwirkungen und niedrigen Kosten kombiniert, kann dieses sogar der medikamentösen Therapie überlegen sein. (30)

1.3.5.4 Invasive Behandlungsmöglichkeiten

Die Indikation zur Revaskularisation ist bei Patient:innen mit chronisch-stabilen Koronarsyndrom gegeben, wenn es trotz Leitlinien-konformer, medikamentöser Therapie zu einer Symptompersistenz kommt oder durch die Revaskularisation eine Prognoseverbesserung erwartet wird. Myokardiale Revaskularisation sollte daher bei diesem Patientenkollektiv immer als Zusatz zu optimaler medikamentöser Therapie und nicht als Ersatz derselben angesehen werden. (3,38)

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Indikationen zur Revaskularisation. (38)

Tabelle 6 Indikationen zur Revaskularisation bei stabiler AP oder stummer Ischämie (38)

Ausmaß der Koronaren Herzkrankheit (anatomisch und/oder funktionell)		Empf.-grad	Evidenzgrad
Prognostische Indikation	Linke Hauptstammerkrankung mit einer Stenose > 50%*	I	A
	Proximale LAD-Stenose > 50%*	I	A
	Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit einer Stenose > 50%* und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF ≤ 35%)	I	A
	Nachgewiesenes großes ischämisches Areal (> 10% LV) oder hoch abnorme, invasive FFR**	I	B
	Letztes verbliebenes, offenes Gefäß mit > 50%iger Stenose*	I	C
Symptomatische Indikation	Hämodynamisch signifikante Koronarstenose* mit limitierender Angina oder Angina-Äquivalent und unzureichendem	I	A

	Ansprechen auf optimierte, medikamentöse Therapie		
*mit dokumentierter Ischämie oder einer hämodynamisch relevanten Stenose definiert durch eine FFR \leq 0.80 oder eine 90%ige Stenose eines Hauptkoronargefäßes			
** basierend auf einer FFR < 0.75			

Ob die Revaskularisationstherapie mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) oder koronararterieller Bypass-OP (CABG) erfolgt, hängt von verschiedenen Faktoren, wie der prognostizierten operativen Mortalität, der anatomischen Komplexität der Läsion, des erwarteten Ergebnisses der Revaskularisation und der Nutzen-Risiko-Abwägung ab. Individuelle Entscheidungen können unter Zuhilfenahme von Scores, wie zum Beispiel dem SYNTAX-Score, gefällt werden. (38)

1.3.5.4.1 Pneumatische externe Gegenpulsationstherapie

Die pneumatische externe Gegenpulsationstherapie (PECP) wurde primär als Therapie der Angina pectoris eingeführt und kommt inzwischen in unterschiedlichen Bereichen, wie in der Therapie der Herzinsuffizienz, ischämischen zerebrovaskulären Erkrankungen und bei Kardiomyopathien, zur Anwendung. Sie stellt eine nicht-invasive und ambulant-durchführbare Therapiemöglichkeit bei KHK mit stabiler AP dar. (31)

In den ESC Leitlinien wird die PECP als symptomatische Therapie für Patient:innen empfohlen, die trotz optimaler medikamentöser Therapie und koronar-interventioneller Revaskularisation eine Beeinträchtigung durch die AP-Symptomatik erfahren. (3) Weiters kann sie bei Patient:innen angewendet werden, die für eine interventionelle Revaskularisation aufgrund von ungeeigneter Anatomie der Koronarien, multiplen vorangegangenen Revaskularisationsversuchen, Alter, Komorbiditäten oder aus Patientenpräferenz nicht geeignet sind. (32)

Durchgeführt wird die PECP mittels Anbringung von Manschetten an Hüfte, Ober- und Unterschenkel der Patientin bzw. des Patienten. EKG-synchron kommt es zu Beginn der Diastole zu einer pneumatischen Inflation der Manschetten und in Folge zu einer Kompression des Gefäßbettes der unteren Extremität. Im venösen System führt diese

Kompression zu einen erhöhten venösen Rückstrom, wodurch die kardiale Vorlast erhöht wird. Im arteriellen System führt die Kompression hingegen zu einem erhöhten diastolischen Blutdruck. Die Resultate dieser kombinierten Effekte sind ein erhöhter Blutfluss und Schubspannung, sowie ein erhöhter Perfusionsdruck in den Koronarien. Am Ende der Diastole werden die Manschetten simultan und abrupt abgeblasen, dadurch wird die kardiale Nachlast und der Sauerstoffbedarf des Myokards reduziert. (32)

Der PECP-Behandlungsplan besteht aus einstündigen Einheiten an fünf Tagen die Woche für insgesamt sieben Woche, also 35 Therapieeinheiten. (32)

Eine 2015 veröffentlichten Metaanalyse zeigte, dass 85% der Patient:innen nach einer PECP-Therapie mindestens eine Verbesserung von einer CCS-Klasse erfuhren. (33)

Eine von Seyed et al. 2021 durchgeführte Metaanalyse untersuchte die Sicherheit und Effektivität der PECP-Therapie und zeigte, dass die PECP ein sicheres und effektives Verfahren darstellt, das einen therapeutischen Nutzen für Patient:innen aufweist. Große, hochqualitative Studien sind zu diesem Verfahren allerdings noch ausständig. (31)

1.3.5.4.2 Spinal Cord Stimulation – Neurostimulation

Spinal Cord Stimulation (SCS) wird seit Ende der 1960er Jahre zur Behandlung von neurogenen Schmerzen eingesetzt. Seit 1976 wurden die ersten Berichte zu SCS als effektive Therapie von ischämischen Schmerzen bei chronisch-refraktärer AP veröffentlicht. (34)

Der genaue Therapiemechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Primär basiert das Verständnis auf der „Gate Control Theory“, welche besagt, dass schnell-leitende A-Fasern langsam-leitende C-Fasern modulieren oder sogar komplett blockieren können. Diese C-Fasern übermitteln Schmerzindrücke an das Hinterhorn im Rückenmark. Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung der SCS zumindest teilweise auf der Modulation des sympathischen Nervensystems basiert. Die myokardiale Ischämie führt zu einem erhöhten Sympathikotonus und vermehrter Noradrenalin-Ausschüttung in den Sinus coronarius, wodurch der myokardiale Sauerstoffbedarf erhöht wird. Die SCS kann diesen Circulus vitiosus durch Hemmung der Sympathikusaktivierung und der Noradrenalinausschüttung unterbrechen. (34) Weitere mögliche Effekte sind eine Reduktion der

Schmerzwahrnehmung, eine Verringerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs und eine verbesserte Durchblutung der koronaren Mikrozirkulation. (35)

Die Implantation der SCS erfolgt mittels perkutaner Inzision zwischen dem 6. und 8. Brustwirbel. Die Elektroden werden in den Epiduralraum eingebracht und unter Durchleuchtung bis zu dem 1. bis 2. Brustwirbel verschoben. Die genaue Platzierung erfolgt in der Höhe, in der die Patientin oder der Patient auf Stimulation reagiert, dies entspricht der Lokalisation des AP-Schmerzes. Anschließend werden die Elektroden mit einem subkutan platzierten Pulsgenerator auf Höhe der linken Flanke verbunden. (35,36)

In einer Beobachtungsstudie von Vervaat et al. zeigte sich nach SCS-Therapie mit einem Follow-up nach einem Jahr eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion der AP-Symptomatik von mehr als vier Attacken pro Tag auf ein bis zwei Attacken in der Woche. (35) Bisher sind zur SCS-Therapie allerdings nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt worden, die aufgrund ihrer geringen Patientenzahl und Heterogenität nur geringe Aussagekraft über die Effektivität und Sicherheit der SCS haben. (37)

Mit Empfehlungsgrad IIb wird in den ESC Leitlinien die SCS für Patientinnen und Patienten mit refraktärer AP zur Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität empfohlen. (3)

1.3.5.4.3 Perkutane koronare Intervention (PCI)

Die PCI kann über Punktion der A. femoralis, A. radialis oder A. brachialis durchgeführt werden. Für eine Koronarangiographie gilt der Zugang über die A. radialis als sicherster. Nach erfolgter Gefäßpunktion wird bei genügendem arteriellen Rückfluss ein dünner Draht und darüber eine dünne Schleuse in das Gefäß eingebracht. Um einen Verschluss der Arterie zu vermeiden ist zu Beginn der PCI eine Gabe von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin erforderlich. Über die einliegende Schleuse in der A. radialis wird als nächster Schritt über eine längeren weichen Draht der entsprechenden Katheter vorgebracht und in das Koronarostium platziert. Zeigt sich angiographisch eine signifikante Stenose so wird auf einen Interventionskatheter gewechselt und diese revaskularisiert. (39) Zur Durchführung der PCI (Revaskularisation) gibt es verschiedene interventionelle Devices als Strategien. Je

nach der Morphologie der Stenose (Verkalkungsgrad, Länge, Gefäßdiameter) kann auch eine alleinig perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) ohne Stentimplantation (POBA) in Betracht gezogen werden. Dies wird vorzugsweise bei schmallumigen Gefäßen oder Bifurkationen im Seitastgefäß empfohlen. (38)

Die doppel-blinde, randomisiert-kontrolliert durchgeführte ORBITA-Studie zeigte, dass bei KHK Patient:innen mit stabiler AP und PCI es zu keiner Verlängerung der beschwerdefreien Bewegungsdauer und zu keiner Verbesserung in der CCS-Klassifikation, im Seattle Angina Questionnaire und im EQ-5D-5L Fragebogen kam, verglichen mit der Placebo-Gruppe, die keine Intervention erhielt. (40) Die FAME 2 Studie konnte hingegen zeigen, dass eine FFR-gesteuerte PCI (FFR < 0,8, somit hämodynamisch bedeutsame Stenose) bei Patient:innen mit stabiler AP zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, wie kardialen Tod, Myokardinfarkt und ungeplanter Revaskularisation führt, verglichen mit alleiniger medikamentöser Therapie. (41)

In den ESC Leitlinien wird die PCI bei bestimmten Indikationen (siehe Tabelle 6) als Ergänzung zur medikamentösen Therapie empfohlen. (3)

1.3.5.4.4 Koronararterielle Bypass-Operation (CABG)

Die Indikationen für eine koronararterielle Bypass-Operation (CABG) sind nicht immer deutlich von den Indikationen für eine PCI zu unterscheiden. Im Allgemeinen wird die Bypass-Operation bei Stenosierungen des linken Hauptstammes mit einer begleitenden signifikanten Stenose einer Koronararterie und stabiler AP der PCI vorgezogen. Weiters wird die Wahl der CABG bei Patient:innen mit einer Mehrgefäß-Erkrankung und Diabetes mellitus oder mit einer linksventrikulären Dysfunktion empfohlen. (42)

Mittels koronaren Bypass soll der Blutfluss in den Koronararterien proximal der Stenose durch eine Verbindung zu dem Koronarbereich distal der Stenose umgeleitet werden. Als Verbindungsstück (Graft) werden autologe arterielle oder venöse Gefäße verwendet. Die linke A. mammaria interna (LIMA) wird hierfür am häufigsten eingesetzt, alternativ können auch die A. radialis oder die V. saphena magna verwendet werden. (43) Auf die genaue operative Technik wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

1.3.5.5 Die Koronarsinus-Reducer-Therapie

Die Reducer-Therapie wurde mit dem Ziel entwickelt, die chronische Angina-pectoris-Symptomatik zu reduzieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern. Der Reducer ist ein sanduhrförmiger Stent aus Edelstahl, der in den Sinus coronarius mit dem Ziel einer kontrollierten Verengung des Lumens und einer Druckerhöhung im Sinus, implantiert wird. (44) Die Reducer-Therapie gilt als relativ neue Therapie für chronisch-refraktäre AP, ihr Ursprung reicht aber bis in die 1940er Jahre zurück. Der Herzchirurg Claude Beck war der Erste, der eine Besserung der AP-Symptomatik bei chirurgischer Verengung des Sinus coronarius zeigen konnte. Er entwickelte die mittlerweile obsolete Beck-II-Operation, in der zunächst ein Gefäßtransplantat mit Verbindung von der Aorta descendens zu dem Sinus coronarius eingesetzt wurde und in einer zweiten Operation der Sinus coronarius verengt wurde. (45)

1.3.5.5.1 Anatomie des Sinus coronarius

Über das Sinus-coronarius-System werden etwa 75% des venösen Blutes der Koronararterien abgeleitet. Die V. cardiaca magna, die V. cardiaca media, die Vv. obliqui atrii sinistri und die V. cardiaca parva münden mitsamt ihrer Zuflüsse an der Dorsalseite des rechten Herzens in den Sinus coronarius ein. Von dort mündet der venöse Blutfluss in das rechte Atrium ein. (46)

1.3.5.5.2 Eingriff und Implantationsmethode

Die Implantation des Reducers erfolgt über einen venösen Zugangsweg, empfohlen wird hierfür die rechte V. jugularis interna. Eine Sedierung der Patientin oder des Patienten ist für den Eingriff nicht notwendig, für gewöhnlich genügt eine lokale Betäubung an der Punktionsstelle.

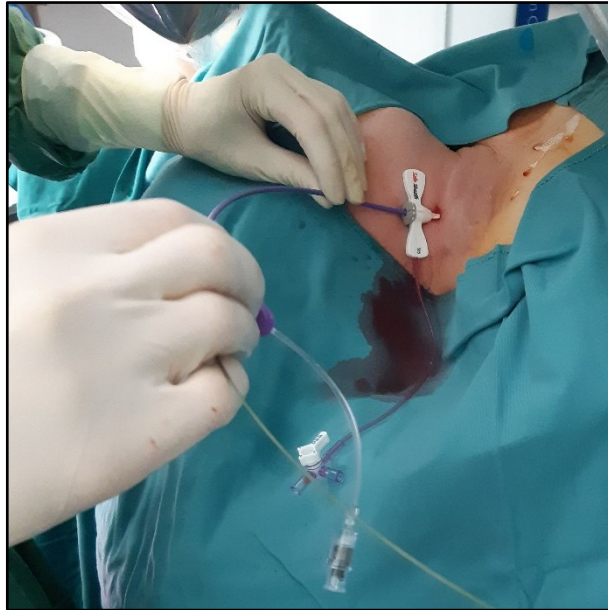


Abbildung 1 Punktion der V. jugularis interna

Nachdem der venöse Zugang über die Jugularvene erfolgt ist, wird eine 9Fr Schleuse eingeführt und ein diagnostischer Katheter zur Druckmessung in das rechte Atrium vorgeschoben. Bei einem mittleren rechtsatrialen Druck von über 15mmHg ist von einer Implantation abzusehen, da eine weitere Druckerhöhung im koronarvenösen System den Patient:innen keinen Benefit bringt (siehe angiographische Ausschlusskriterien in Kapitel 2.4).



Abbildung 2 Druckmessung im rechten Atrium

Nach angiographischer Darstellung des Koronarsinus wird ein 0.035“ Führungsdraht distal in den Sinus vorgeschoben, darüber der Katheter eingebracht und so distal wie möglich im Sinus positioniert. Nach Einbringung und korrekt erfolgter Positionierung des Reducer-Stents wird der Katheter langsam zurückgezogen und der Stent mittels Ballons zu seiner vollen Größe entfaltet. Das Ziel ist, den Reducer-Stent ostiumnah zu platzieren und somit ein möglichst großes Drainagegebiet der kardialen Venen zu erfassen (44) Vier bis acht Wochen nach der Implantation ist der eingesetzte Reducer vollständig endothelialisiert und entfaltet seine volle Wirkung in der kontrollierten Verengung des Sinus coronarius. (47)

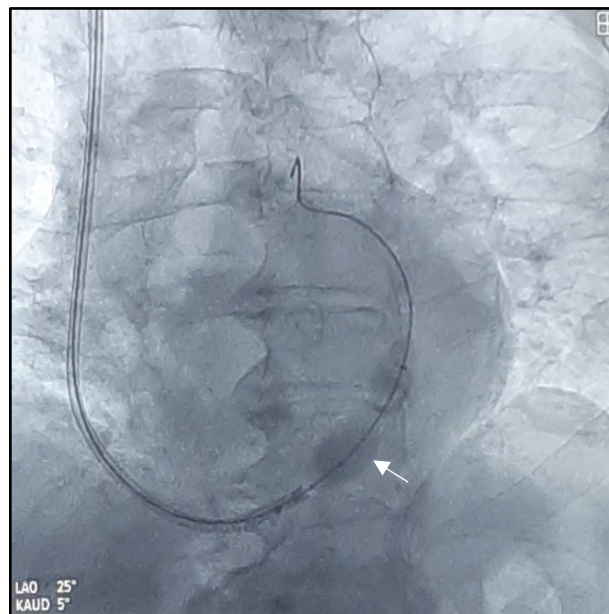


Abbildung 3 Der Reducer im Sinus coronarius

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das verwendete Studiendesign dieser Diplomarbeit entspricht einer retrospektiven Datenerhebung einer einarmigen Studie, bei der die Reducer-Implantation erfolgte, aber keine Kontrollgruppe vorliegt. Die Daten wurden longitudinal über drei Zeitpunkte, vor und sechs bzw. zwölf Monate nach der Implantation erhoben.

2.2 Datengrundlage

Alle angeführten Patientendaten sind ein Subkollektiv der multizentrischen europäischen „REDUCER I Studie: Eine Beobachtungsstudie des Neovasc Reducer Systems“ (48) an der klinischen Abteilung für Kardiologie im LKH Univ. Klinikum Graz. Sie wurden im Zeitraum von September 2020 bis Juli 2022 erhoben und retrospektiv für diese Arbeit ausgewertet.

2.3 Rekrutierungsverfahren

In die Studie, die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführt wurde, wurden sämtliche Patient:innen (n = 15) eingeschlossen, die einer Teilnahme an der „REDUCER I Studie,, zugestimmt und den schriftlichen ICF unterzeichnet hatten. Das Rekrutierungsverfahren erfolgte als in-House-Rekrutierung von Patient:innen mit chronisch-stabiler Angina pectoris bei bekannter KHK, die im Zeitraum von September 2020 bis Juli 2022 an der Klinischen Abteilung für Kardiologie am LKH Univ. Klinikum Graz ambulant oder stationär aufgenommen wurden. Die Erhebung der erforderlichen Einschlusskriterien erfolgte über die elektronische Datenbank MEDOCS mit Durchsicht bereits erhobener Herzkatheter-Befunde. Weiters wurden Koronarangiographien im Bildmanagementsystem IntelliSpace Cardiovascular zur Rekrutierung von Teilnehmer:innen durchgesehen.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienpopulation setzt sich aus Patient:innen mit chronisch-refraktärer Angina pectoris und objektiv erhobener, reversibler Myokardischämie, die limitierte oder keine Voraussetzungen für einer interventionelle Therapie erfüllen, zusammen.

Einschlusskriterien für die Reducer I Studie, und damit in Folge auch für die erhobenen Daten im Rahmen dieser Diplomarbeit, sind:

- Symptomatische Koronare Herzkrankheit mit chronisch refraktärer Angina pectoris, die mittels CCS-Grad II, III oder IV klassifiziert werden kann und auch auf optimale medikamentöse Therapie nicht ausreichend anspricht
- Limitierte Optionen zur Revaskularisation mittels CABG oder PCI
- Evidenz einer reversiblen Myokardischämie in einem der folgenden Tests (bis zu sechs Monate vor Studieneinschluss durchgeführt): Thallium/Methoxyisobutyl Isonitrile (MIBI) Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT), Dobutamin-Stressecho (DSE), Perfusions-MRT oder Exercise Tolerance Test (ETT)
- Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) größer oder gleich 30%
- Männliche oder nicht-schwangere weibliche Personen
- Die Teilnehmerin oder der Teilnehmer wurde über die Studie informiert und es erfolgt eine Einwilligungserklärung vor dem Einschluss
- Die Teilnehmerin oder der Teilnehmer ist bereit an den Follow-up Untersuchungen teilzunehmen und ist telefonisch erreichbar (48)

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Reducer I Studie und damit für die Patientenpopulation dieser Diplomarbeit definiert:

- Akutes Koronarsyndrom in den letzten drei Monaten vor dem geplanten Studieneinschluss
- Eine erfolgreich durchgeführte Revaskularisation mittels PCI oder CABG in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss
- Eine nicht erfolgreiche PCI (keine Linderung der Symptome) in den letzten 30 Tagen vor geplantem Studieneinschluss

- Instabile Angina pectoris (De-novo-Angina, Crescendo-Angina, Ruhe-Angina mit EKG Veränderungen) in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss
- Dekompensierte, systolische Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung aufgrund von systolischer Herzinsuffizienz in den letzten drei Monaten vor geplantem Einschluss in die Studie
- COPD mit einer Einsekundenkapazität (FEV1) < 55%
- Patient:innen mit denen keine Belastungsergometrie durchgeführt werden kann
- Patient:innen die keinen 6-Minuten-Gehtest durchführen können
- Schwere Herzklappenerkrankungen (III und IV auf der Skala I-IV)
- Schrittmacherelektroden im Sinus coronarius
- Platzierung eines neuen Herzschrittmachers oder einer Defibrillator-Elektrode in den rechten Vorhof in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss
- Patient:innen mit erneuerter oder reparierter Trikuspidalklappe
- Chronische Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin > 2 mg/dL (inkludiert Patient:innen mit chronischer Hämodialyse)
- Multimorbide Patient:innen oder mit Komorbiditäten, die die Lebenserwartung auf unter ein Jahr verkürzen
- Bekannte allergische Reaktionen auf Medikation, die für den Eingriff benötigt wird
- Bekannte Allergie auf Edelstahl oder Nickel
- Geplantes MRT innerhalb von acht Wochen nach Reducer-Implantation
- Momentan Teilnahme an einer anderen Device oder Medikationsstudie, die den primären Endpunkt noch nicht erreicht hat und mit dem Endpunkt der Reducer I Studie interferiert (48)

Angiographische und hämodynamische Ausschlusskriterien:

- Mittlerer rechtsatrialer Druck > 15mmHg
- Abnormale Anatomie des Sinus coronarius
- Durchmesser des Sinus coronarius kleiner als 9,5mm oder größer als 13mm (48)

2.5 Studieneinschluss

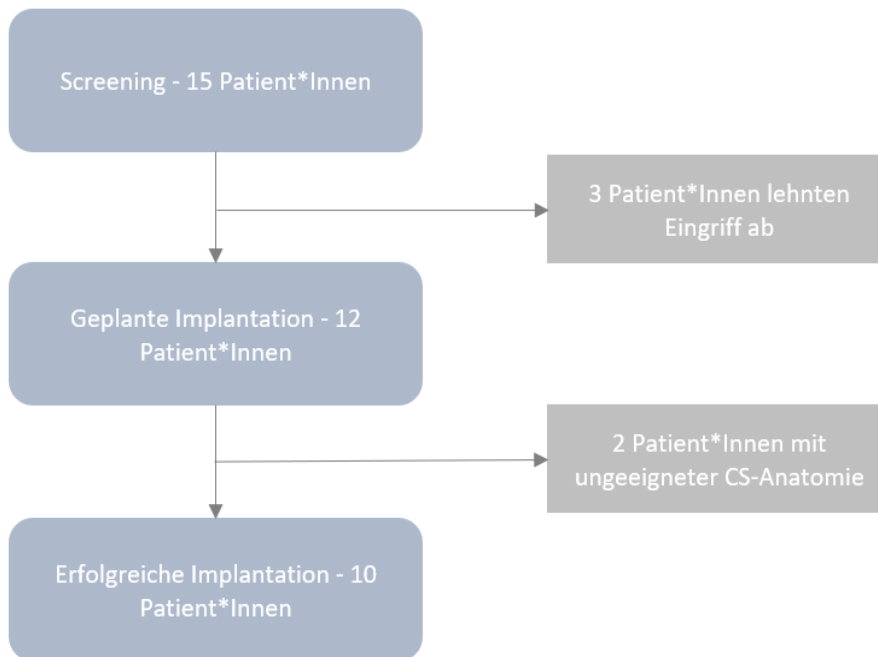


Abbildung 4 Studieneinschluss

2.6 Erhobene Variablen

In dieser Arbeit wurde die Auswirkung der Reducer-Therapie auf die Lebensqualität und Belastbarkeit der Studienteilnehmer:innen untersucht. Zur statistischen Analyse dieser Parameter wurden verschiedene qualitative und quantitative Erhebungsverfahren verwendet. Die qualitativen Daten wurden unter Verwendung des Seattle Angina Questionnaire (SAQ) und des EQ-5D-5L Fragebogens ermittelt. Zur Erhebung der quantitativen Daten wurde der 6-Minuten-Gehtest, sowie die CCS-Klassifikation herangezogen.

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung erfolgte eine Einteilung der Symptomatik mittels CCS-Klassifizierung, des Seattle Angina Questionnaire (SAQ) und des EQ-5D-5L Fragebogens. Im Anschluss wurde der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt.

Sechs Monate (± 30 Tage), sowie zwölf Monate (± 60 Tage) nach Reducer-Implantation erfolgten weitere Follow-up Visiten der Teilnehmer:innen. Diese setzen sich aus einer Erhebung der aktuellen CCS-Klassifikation, sowie Durchführung von SAQ, EQ-5D-5L und 6-Minuten-Gehtest zusammen.

Im Folgenden soll auf die erhobenen Parameter näher eingegangen werden.

2.6.1 Der Seattle Angina Questionnaire (SAQ)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die deutsche Version des 19-teiligen Seattle Angina Questionnaire verwendet (siehe Anhang). Er setzt sich aus den fünf Teilbereichen körperliche Limitationen, Angina Pectoris-Stabilität, AP-Häufigkeit, Zufriedenheit mit der momentan pectanginösen Therapie und Lebensqualität zusammen. Diese Parameter sollten von den Teilnehmer:innen im Zeitraum der vergangenen vier Wochen bewertet werden. (49) Die Auswertung erfolgt durch Vergabe von 0–5 (6) Punkten, wobei 1 bedeutet, dass die niedrigste Funktionsfähigkeit vorliegt. 0 Punkte werden vergeben, wenn die entsprechende Tätigkeit nicht ausgeführt wird. Die Summe der Punkte eines Teilbereichs wird anschließend in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt, indem der niedrigste, mögliche Punktwert subtrahiert wird, dieses Ergebnis durch den Umfang der Skala dividiert und mit 100 multipliziert wird. Somit ergibt sich pro Teilbereich ein Punktwert zwischen 0 und 100. Da jeder Teilbereich einen eigenen Bereich der Angina pectoris abdeckt, wird keine Gesamtsumme der Punkte gebildet. (50)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erhoben, ob und wie sich die Beurteilung dieser Teilbereiche nach sechs und zwölf Monaten, verglichen mit der Baseline-Untersuchung, veränderte.

2.6.2 Der EQ-5D-5L

Der EQ-5D-5L Fragebogen dient der Einschätzung und Bewertung der Lebensqualität, bezogen auf momentane Gesundheit und körperliches Wohlbefinden. Der Fragebogen umfasst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression) und fünf Problemllevel (keine Probleme, leichte Probleme, moderate Probleme, große Probleme, Aktivität kann nicht durchgeführt werden), mit denen die fünf Dimensionen bewertet werden. Mit dem EQ-5D-5L können dadurch insgesamt 3125 verschiedene Gesundheitszustände beschrieben werden. (51,52) Im Rahmen dieser Arbeit wurde erhoben, ob und wie sich die Bewertung der Dimensionen nach sechs und zwölf Monaten, verglichen mit der Baseline-Untersuchung, veränderte.

2.6.3 Der 6-Minuten-Gehtest

Im 6-Minuten-Gehtest wurde die maximale Wegstrecke, die die Patientin oder der Patient in sechs Minuten Gehzeit zurücklegen kann, ermittelt. Dabei wurden auch etwaige Pausen oder ein vorzeitiger Abbruch erhoben. Nach Beendigung des 6-Minuten-Gehtests wurde ermittelt, ob während der Gehzeit Symptome, wie Dyspnoe oder Angina Pectoris, aufgetreten sind. Die Gehstrecke bei der Baseline-Untersuchung wurde mit der Gehstrecke nach sechs oder zwölf Monaten post-Implantation verglichen.

2.6.4 Die Canadian-Cardiovascular-Society-Klassifikation (CCS)

Die CCS-Klassifikation wurde bereits in Kapitel 1.3.2.1 behandelt und soll an dieser Stelle nicht näher ausgeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde erhoben, ob eine Veränderung der CCS-Klassifikation nach sechs oder zwölf Monaten, verglichen mit der Baseline-Untersuchung, vorlag.

2.7 Statistische Methoden

Die Auswertung der gesammelten Daten wurde unter Verwendung des Programms IBM SPSS Statistics 29.0 ® durchgeführt. Die Auswertung der Patient:innencharakteristika und der eingenommenen kardialen Medikamente zum Zeitpunkt der Baseline erfolgte mittels einer deskriptiven Statistik und Häufigkeitstabellen. Hierfür wurden die zwölf Patient:innen mit geplanter Reducer-Implantation einbezogen. Die Auswertung der möglichen Veränderungen von CCS-Klassifikation, Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, Seattle Angina Questionnaire und EQ-5D-5L erfolgte ausschließlich mit den Daten der zehn Patient:innen, an denen die Implantation erfolgreich durchgeführt wurde.

Die Auswertung der bereits genannten Parameter erfolgte mittels deskriptiver Statistik und eine mögliche Veränderung zwischen Baseline, 6-Monats- und 12-Monats-Visite wurde mittels Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ ermittelt.

2.8 Datenschutz

Alle Daten wurden mit dem Einverständnis der Studienteilnehmer:innen erhoben. Die Personendaten wurden mit Nummern kodiert und anonymisiert in eine Excel-Tabelle übertragen. Identifizierende Merkmale wie Name oder Geburtsdatum wurden dabei nicht übernommen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In diesem Kapitel sind einige Charakteristika der Teilnehmer:innen zum Zeitpunkt vor der Reducer-Implantation angeführt.

Tabelle 7: Baseline Patient:innencharakteristika (N = 12)

<i>Alter, in Jahren</i>	77 ± 6.0
<i>Männliche Teilnehmer</i>	8 (66.7 %)
<i>Body mass index, in kg/m²</i>	27.4 ± 4.46
<i>Risikofaktoren:</i>	
▪ Nikotinabusus	4 (33.3 %)
▪ Arterieller Hypertonus	12 (100%)
▪ Hypercholesterinämie	11 (91.7 %)
▪ Diabetes mellitus Typ 2	7 (58.3 %)
▪ Positive Familienanamnese	7 (58.3 %)
<i>Medizinische Vorgeschichte:</i>	
▪ Chronische Lungenerkrankung	3 (35.0 %)
▪ Kardiale Arrhythmien	4 (33.3 %)
▪ pAVK	2 (16.7 %)
▪ Akutes Koronarsyndrom	5 (41.7 %)
▪ CABG	4 (33.3 %)
▪ PCI	9 (75.0 %)
▪ Klappenreparatur/ -ersatz	1 (8.3 %)
▪ Herzinsuffizienz	1 (8.3 %)
▪ Myokardinfarkt	6 (50.0 %)
▪ Herzschrittmacher	2 (16.7 %)

Werte sind in Mittelwert \pm Standardabweichung oder absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit (%) angeführt

pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit

CABG = Coronary artery bypass grafting

PCI = Perkutane koronare Intervention

Tabelle 8: Baseline kardiale Medikation

<i>Antiischämische Therapie</i>	
▪ Betablocker	11 (91.7 %)
▪ Calciumkanalblocker	7 (58.3 %)
▪ Nitrate	3 (25.0 %)
▪ Ranexa	3 (25.0 %)
▪ Kaliumkanal-Aktivatoren	2 (16.7 %)
▪ Trimetazidin	3 (25.0 %)
<i>Anzahl antiischämischer Medikamente</i>	2.5 (2 – 3)*
<i>Eventprävention:</i>	
▪ P2Y12-Inhibitoren	6 (50.0 %)
▪ Aspirin	11 (91.7 %)
<i>Sonstige:</i>	
▪ ACE-Hemmer/ ARB-Inhibitoren	10 (83.3 %)
▪ Statine	9 (75.0 %)
▪ Diuretika	10 (83.3 %)
<i>Werte sind in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit (%) angeführt</i>	
<i>*Median (Interquartilsabstand)</i>	

3.2 Auswertung von Veränderungen der CCS-Klasse

Die CCS-Klassen waren im Mittel bei der 6-Monats-Visite signifikant niedriger als zum Zeitpunkt der Baseline. Die mittlere CCS-Klasse betrug zum Zeitpunkt der Baseline $2,6 \pm 0,5$, zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite $1,7 \pm 0,7$ ($p= 0,014$). Die CCS-Klasse sank nach

den sechs Monaten bei sieben der zehn (70%) Teilnehmer:innen, bei drei (30%) blieb sie am selben Niveau. Vor der Reducer-Implantation litten 60% der Patient:innen an einer CCS Klasse III, 6-Monate nach der Implantation waren es nur noch 10%.

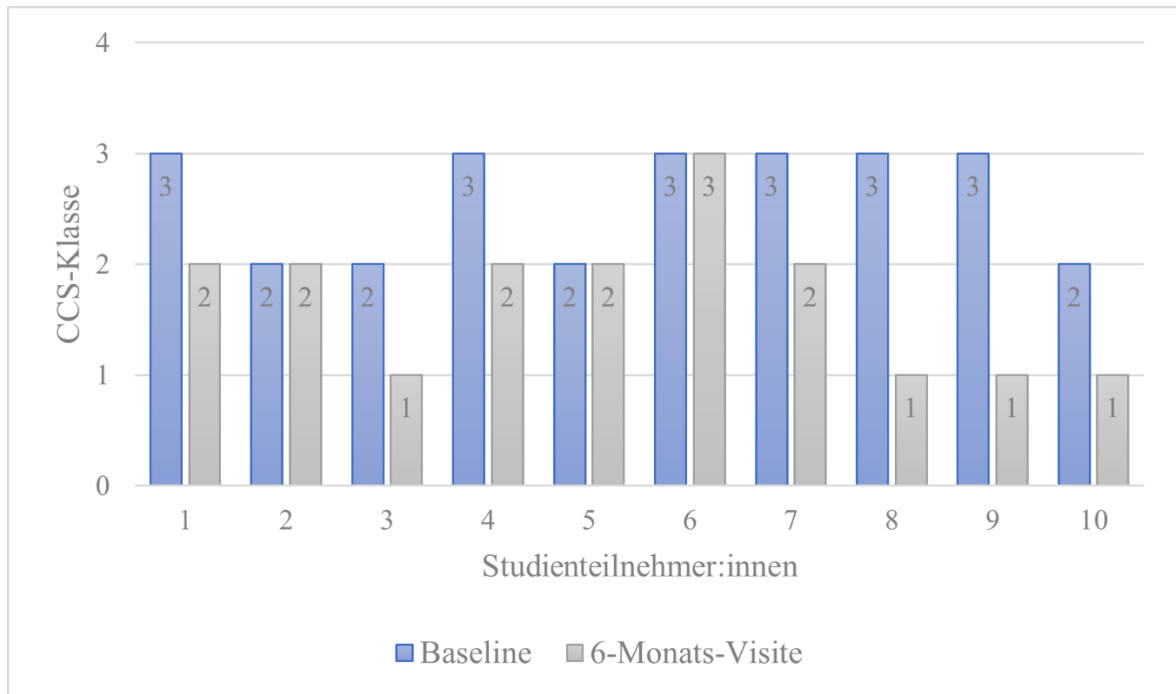


Abbildung 5 CCS-Klasse Baseline vs. 6-Monats-Visite

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Diplomarbeit hatten sieben Teilnehmer:innen die 12-Monats-Visite bereits absolviert. Zwischen der 6- und der 12-Monats-Visite zeigt sich keine statistisch signifikante Veränderung der CCS-Klasse. Die mittlere CCS-Klasse betrug zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite $2,0 \pm 0,6$ ($p= 1,0$). Verglichen mit der 6-Monats-Visite blieb die CCS-Klasse bei fünf Teilnehmer:innen konstant, bei einer Person kam es zu einer Verschlechterung und bei einer zu einer Verbesserung.

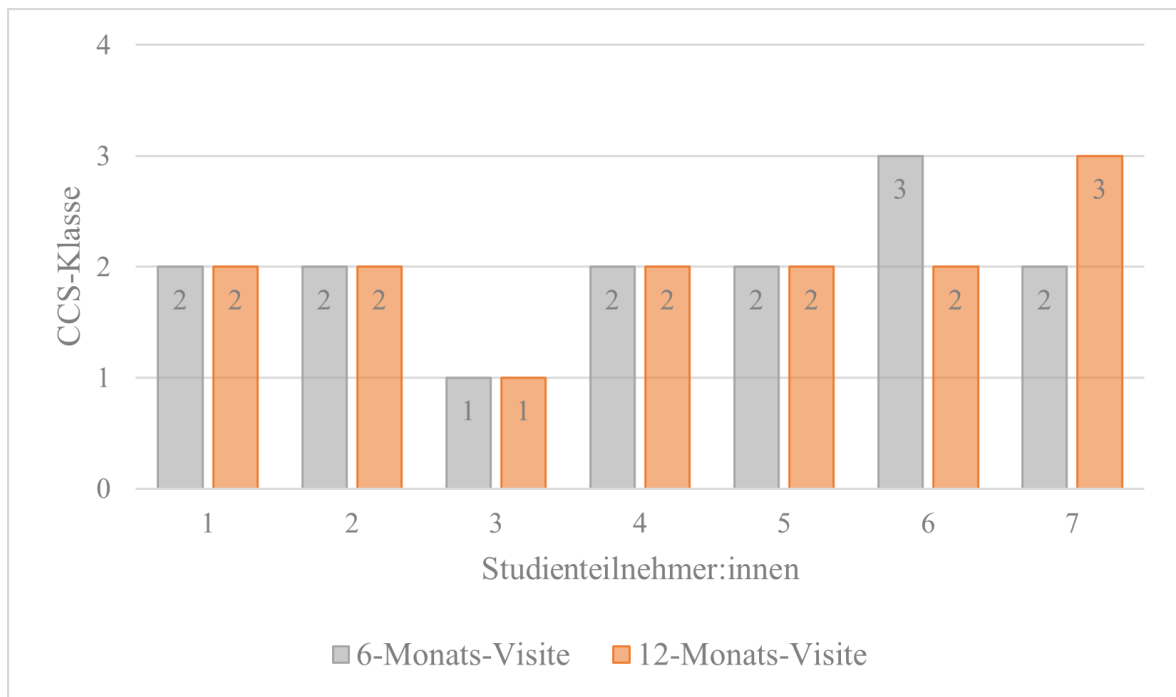


Abbildung 6 CCS-Klasse 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite

3.3 Auswertung von Veränderungen der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest

Alle zehn Teilnehmer:innen absolvierten vor der Reducer-Implantation den 6-Minuten-Gehtest (6MWT). Aufgrund einer exazerbierten COPD konnte ein Studienteilnehmer den 6MWT im Rahmen der 6-Monats-Visite nicht absolvieren, ein zweiter Studienteilnehmer konnte aufgrund einer Pneumonie mit prolongierten Verlauf nicht in-person, sondern nur telefonisch an der Visite teilnehmen, daher konnten die Daten der 6-Monats-Visite nur von acht Personen erhoben werden. Der Vergleich der zurückgelegten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest zwischen Baseline und 6-Monats-Visite ergab keine statistisch signifikante Änderung. Die mediane Gehstrecke aller Studienteilnehmer:innen betrug zum Zeitpunkt der Baseline 275,0 m (Intervall: 228,8; 422, p= 1,61) und bei der 6-Monats-Visite 272,5 m (Intervall: 90; 410,8, p = 1,61). Eine Verlängerung der Gehstrecke zwischen Baseline und 6-Monats-Visite trat bei 2 Teilnehmer:innen auf.

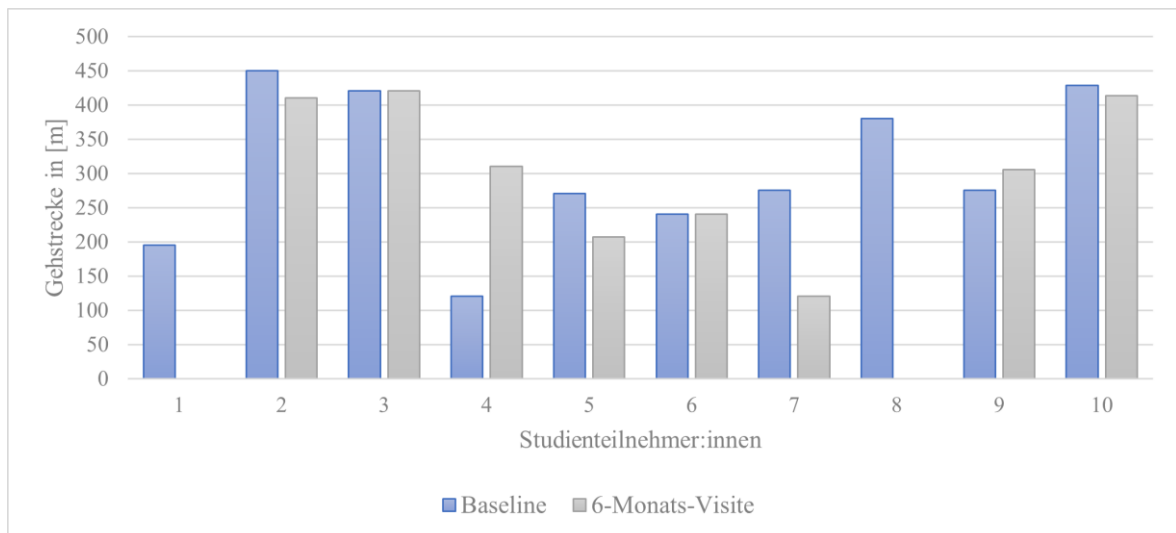


Abbildung 7 6-Minuten-Gehtest Baseline vs. 6-Monats-Visite

Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Diplomarbeit nur fünf Patient:innen den 6MWT im Rahmen der 12-Monats-Visite absolviert hatten, werden diese Ergebnisse aufgrund der unklaren statistischen Relevanz nicht angeführt.

3.4 Auswertung des Seattle Angina Questionnaire (SAQ)

3.4.1 Teilbereich 1 – Körperliche Limitationen

Im Teilbereich 1 des SAQ zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung zwischen Baseline, 6-Monats-Visite und 12-Monats-Visite ($p > 0,05$).

Vor der Reducer-Implantation wurden, bei einem maximal zu vergebenden Wert von 100 Punkten, durchschnittlich von den Teilnehmer:innen $59,1 \pm 9,8$ Punkte für diesen Teilbereich vergeben. Der minimal vergebene Wert lag bei 46,7, der höchste vergebene Wert bei 75,6 Punkten. Verglichen damit betrug bei der 6-Monats-Visite der mittlere vergebene Punktwert $49,6 \pm 19,0$ Punkte. Der höchst vergebene Wert betrug 82,2 Punkte, der niedrigste 13,3 Punkte. Bei sechs Teilnehmer:innen trat eine Verschlechterung des Wertes ein, bei drei eine Verbesserung und ein:e Teilnehmer:in erreichte die gleiche Punktezahl wie vor der Implantation.

Zwölf Monate nach der Implantation betrug der durchschnittlich vergebene Punktwert 51,1 ± 18,3 Punkte, die minimal vergebene Punktezahl betrug 28,9, die maximale 82,2. Da zum Zeitpunkt der Datenauswertung nur sieben Teilnehmer:innen die 12-Monats-Visite absolviert hatten, werden natürlich nur diese berücksichtigt. Im Vergleich zur 6-Monats-Visite vergaben bei dieser Visite drei Teilnehmer:innen weniger Punkte, vier vergaben eine höhere Punktezahl.

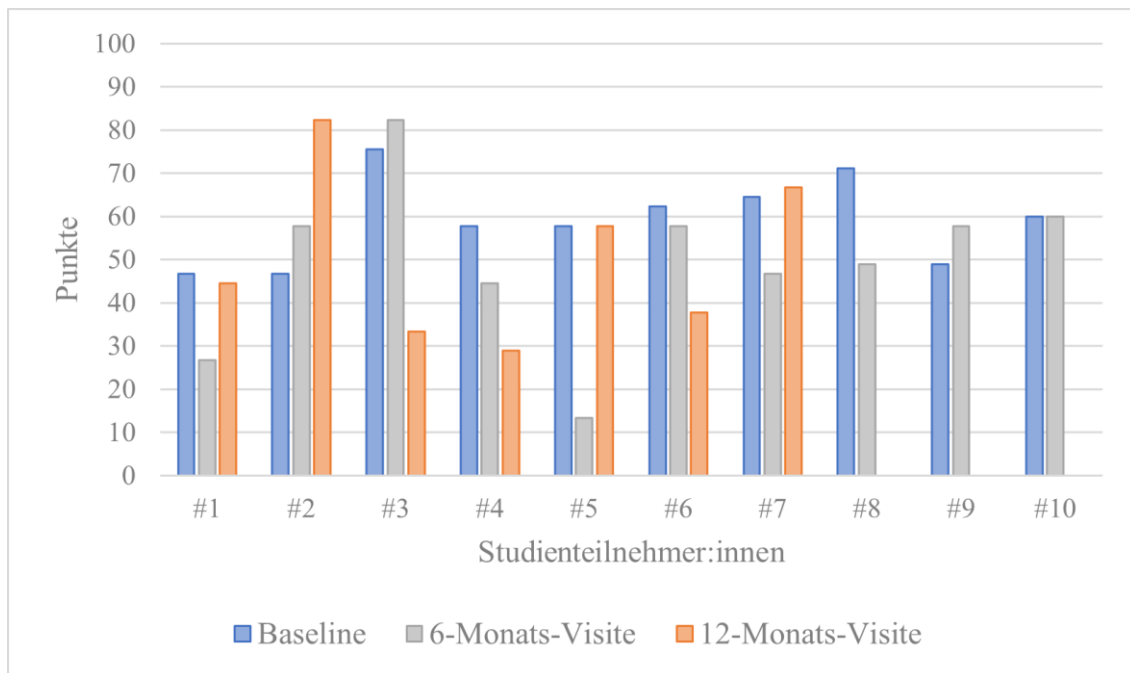


Abbildung 8 SAQ Teilbereich 1 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite

3.4.2 Teilbereich 2 – Aktuelle Stabilität der Angina Pectoris

Auch in diesem Teilbereich zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung zwischen Baseline, 6-Monats- und 12-Monats-Visite ($p > 0,05$).

Bei 100 maximal zu vergebenden Punkten wurde vor der Reducer-Implantation von den Studienteilnehmer:innen ein durchschnittlicher Wert von $46,0 \pm 28,4$ Punkten vergeben. Ein:e Teilnehmer:in vergab den Höchstwert von 100 Punkten, der niedrigste vergebene Wert lag bei 20 Punkten. Im Vergleich dazu lag zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite der Durchschnittswert bei $58,0 \pm 38,2$ Punkten. Hier wurde die Höchstpunktzahl, gleichbedeutend mit keiner AP-Symptomatik in den letzten vier Wochen, von vier Teilnehmer:innen vergeben. Die niedrigste vergebene Punktezahl betrug 20. Im Vergleich

zur Baseline vergaben fünf Teilnehmer:innen bei der 6-Monats-Visite eine höhere Punktezahl, vier die gleiche Punktezahl und nur einer Person vergab eine niedrigere Punktezahl

Die 12-Monats-Visite wurde von acht Teilnehmer:innen absolviert. Der mittlere vergebene Punktwert betrug $45,0 \pm 27,8$, eine Person vergab die volle Punktezahl, drei Personen mit 20 Punkten die minimal vergebene Punktezahl. Verglichen mit der sechs Monate zuvor durchgeführten Visite erhöhte sich die vergebene Punktezahl bei zwei Teilnehmerinnen und bei drei trat eine Verschlechterung ein und zwei Personen blieben am selben Wert wie bei der 6-Monats-Visite.

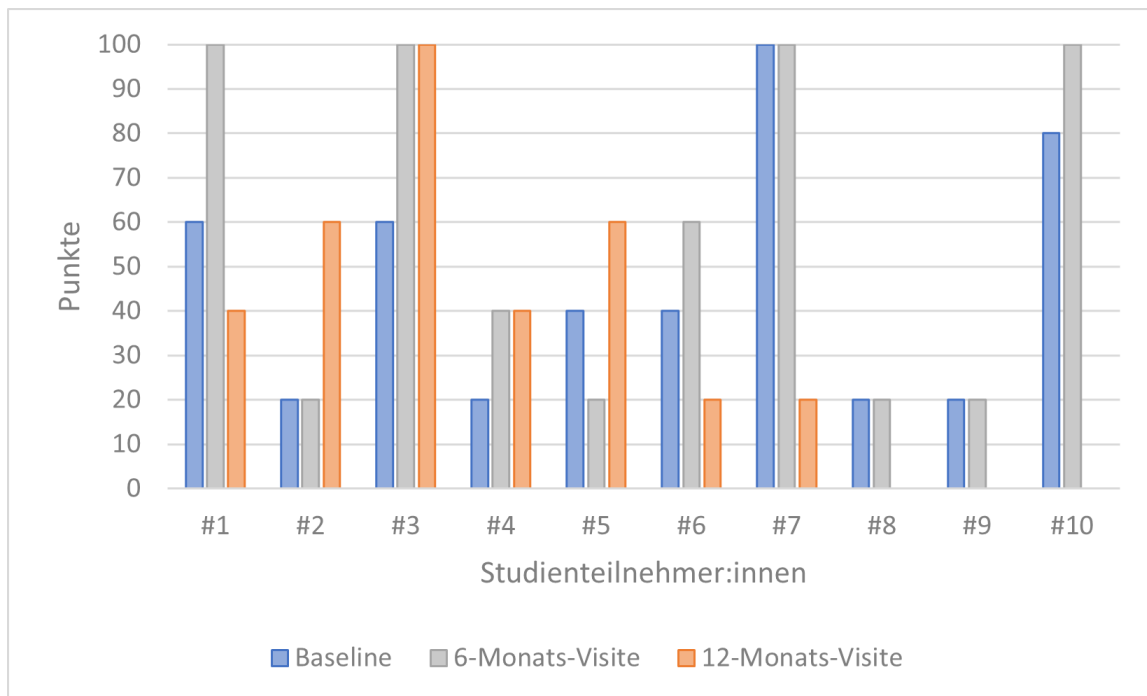


Abbildung 9 SAQ Teilbereich 2 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite

3.4.3 Teilbereich 3 – Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle und Häufigkeit von Nitroglycerin-Applikationen

In Teilbereich 3 kam es zu keiner Veränderung der vergebenen Punktwerte zwischen Baseline, 6-Monats-Visite und 12-Monats-Visite, die von statistischer Signifikanz wäre ($p > 0,05$).

Auch in diesem Bereich betrug der maximal zu vergebende Punktwert 100, dieser wurde vor der Reducer-Implantation von keiner Person vergeben. Vor der Implantation betrug der mittlere Wert aller Teilnehmer:innen $62,0 \pm 23,0$ Punkte, das Minimum lag bei 20 Punkten, das Maximum bei 90 Punkten. Sechs Monate nach der Implantation betrug der durchschnittliche Wert aller Teilnehmer:innen $73,0 \pm 20,3$ Punkte. Das Maximum lag bei 100 Punkten, die von drei Teilnehmer:innen vergeben wurden. Der niedrigste vergebene Wert betrug 0 Punkte. Verglichen mit den Werten der Baseline zeigte sich bei der 6-Monats-Visite eine Erhöhung der Punktezahl bei acht Teilnehmer:innen, nur eine Person verschlechterte sich und ein:e Teilnehmer:in blieb am gleichen Punkteniveau wie vor der Implantation.

Die von acht Teilnehmer:innen absolvierte 12-Monats-Visite ergab einen durchschnittlichen Punktwert von $63,8 \pm 31,1$. Hier wurde die volle Punktezahl von einer Person vergeben, eine Person vergab den minimalsten Wert mit 0 Punkten. Zwei Personen vergaben bei der 12-Monats-Visite eine höhere Punktezahl als sechs Monate davor, drei Personen eine niedrigere.

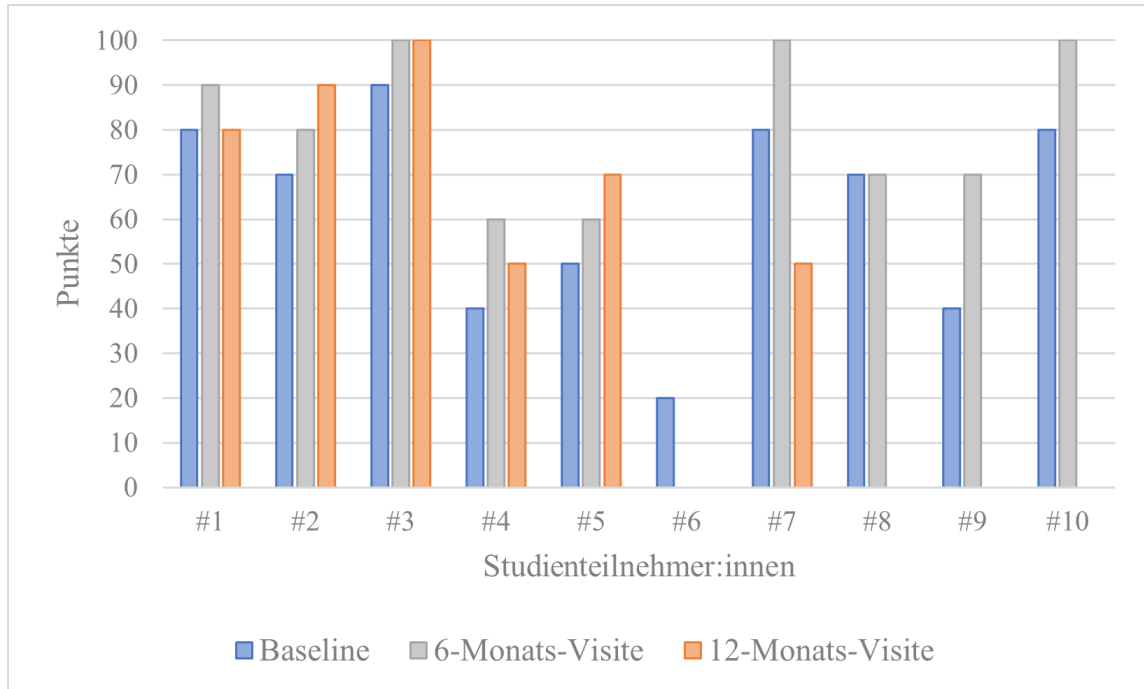


Abbildung 10 SAQ Teilbereich 3 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite

3.4.4 Teilbereich 4 – Zufriedenheit mit der aktuellen Therapie

Dieser, vier Unterbereiche umfassende, Teilbereich befasst sich mit der Patientenzufriedenheit mit ihrer momentanen KHK-Therapie. Auch in diesem Teilbereich zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung zwischen Baseline, 6-Monats- und 12-Monats-Visite ($p > 0,05$).

In diesem Teilbereich konnten ebenso maximal 100 Punkte vergeben werden. Vor der Implantation lag der mittlere vergebene Punktwert bei $64,7 \pm 24,33$ Punkten, ein:e Teilnehmer:in vergab hier die volle Punktzahl. Zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite betrug der mittlere Punktwert $76,5 \pm 16,88$ Punkte, erneut bewertete nur ein:e Teilnehmer:in diesen Bereich mit 100 Punkten. Bei sechs Teilnehmer:innen erhöhte sich die Punktezahl verglichen mit der Baseline, bei einer Person blieb sie gleich.

Die 12-Monats-Visite wurde von sieben Studienteilnehmer:innen absolviert, hier betrug der mittlere Punktwert $77,9 \pm 19,08$ Punkte. Zwei Teilnehmer:innen bewerteten diesen Bereich mit der vollen Punktezah. Verglichen mit der 6-Monats-Visite erhöhte sich die Punktezahl bei drei Personen, bei zwei Teilnehmer:innen blieb sie gleich und zwei Teilnehmer:innen waren mit ihrer aktuellen Therapie zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite weniger zufrieden.

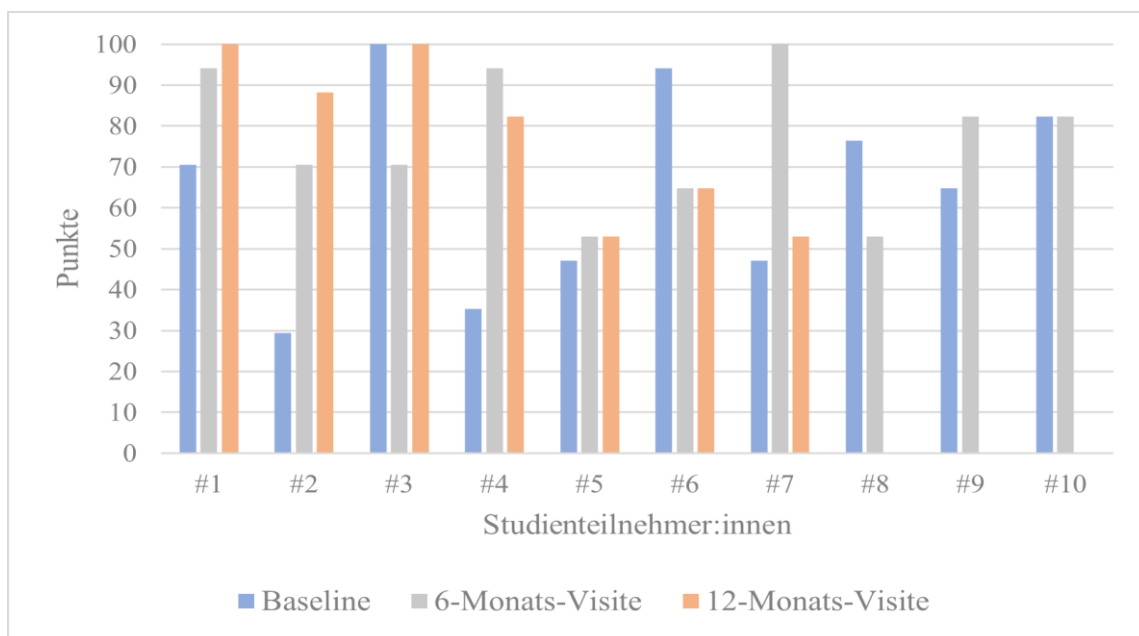


Abbildung 11 SAQ Teilbereich 4 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite

3.4.5 Teilbereich 5 – Beeinträchtigung der Lebensfreude

Dieser Teilbereich umfasst drei Unterbereiche und beschäftigt sich damit, wie sehr die Lebensfreude von Patient:innen durch die Angina pectoris eingeschränkt wird. Dieser Teilbereich ist der einzige der fünf Bereiche, in dem eine statistisch signifikante Veränderung zwischen Baseline und 6-Monats-Visite ($p < 0,05$) gezeigt werden konnte, zwischen 6-Monats- und 12-Monats-Visite lag allerdings keine statistisch signifikante Änderung ($p > 0,05$) vor.

Auch in diesem Teilbereich lag die maximal zu vergebende Punktezahl bei 100 Punkten, die minimale bei null Punkten. Bei Absolvierung der Baseline-Untersuchung wurden durchschnittlich $49,2 \pm 14,94$ Punkte von den Teilnehmer:innen vergeben. Die maximal vergebene Punktezahl betrug 75 Punkte, die niedrigste vergebene 33,3 Punkte. Sechs Monate später betrug die mittlere Punktezahl $66,7 \pm 27,5$ Punkte. Drei Personen vergaben die maximale Punktezahl von 100 Punkten, die niedrigste erreichte Punktezahl betrug 25 Punkte. Bei sieben Teilnehmer:innen kam es zu einer Erhöhung der Punktezahl zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite verglichen mit der Baseline, bei zwei zu einer Erniedrigung und eine Person vergab bei beiden Visiten gleich viele Punkte.

Auch dieser Teilbereich wurde zur 12-Monats-Visite von sieben Teilnehmer:innen absolviert. Zu diesem Zeitpunkt betrug der im Mittel vergebene Punktwert $58,3 \pm 31,19$ Punkte. Zwei Teilnehmer:innen bewerteten diesen Bereich mit 100 Punkten, eine Person mit 25 Punkten, dem am niedrigsten vergebenen Wert. Im Vergleich zur 6-Monats-Visite gaben zwei Teilnehmer:innen eine höhere Punktezahl an, drei eine niedrigere und zwei Personen die gleiche.

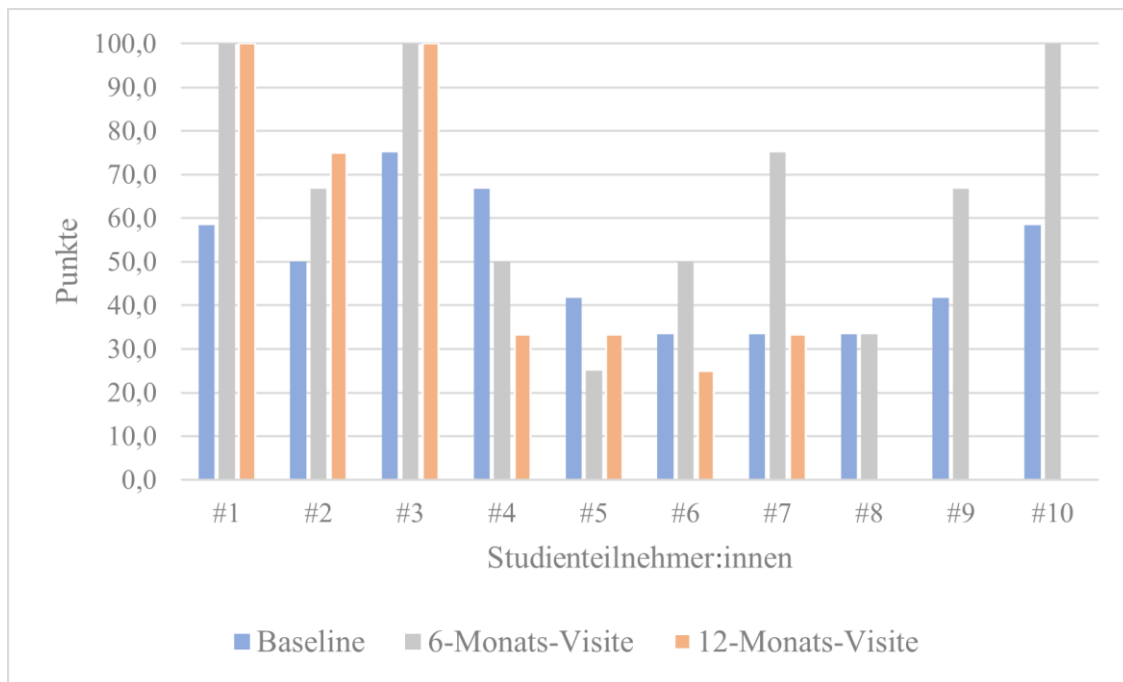


Abbildung 12 SAQ Teilbereich 5 Baseline vs. 6-Monats- vs. 12-Monats-Visite

3.5 Auswertung des EQ-5D-5L und EQ VAS

3.5.1 EQ-5D-5L

In der Auswertung des EQ-5D-5L zeigte sich in keiner der fünf Dimensionen eine statistisch signifikante Veränderung ($p > 0,05$).

Im Teilbereich „Beweglichkeit/Mobilität“ lag der durchschnittlich vergebene Level bei $2,0 \pm 0,82$ vor der Reducer-Implantation, sechs Monate später bei $2,2 \pm 1,14$. Bei vier Teilnehmer:innen trat hier eine Verschlechterung (Erhöhung) des Levels ein, bei zwei kam es zu einer Verbesserung (Erniedrigung) des Levels und vier Teilnehmer:innen blieben am selben Level konstant. Verglichen dazu war das durchschnittlich vergebene Level bei den sieben Teilnehmer:innen der 12-Monats-Visite $2,1 \pm 1,21$. Drei Personen zeigten hierbei eine Erhöhung (Verschlechterung) des Levels, drei eine Erniedrigung (Verbesserung) und eine Person blieb im Vergleich zur Vorvisite konstant.

Die Dimension „Für sich selbst sorgen“ wies vor der Reducer-Implantation einen durchschnittlich vergebenen Level von $1,6 \pm 1,27$ auf. Sechs Monate später im Rahmen der

Visite erhöhte sich dieser Wert auf $1,9 \pm 1,10$. Eine Erniedrigung (Verbesserung) des Levels trat bei zwei Studienteilnehmer:innen auf, eine Erhöhung (Verschlechterung) bei fünf Personen, drei Teilnehmer:innen blieben am selben Level wie vor der Implantation. Hervorzuheben ist, dass eine Person sich von Level 5 zum Zeitpunkt der Baseline auf Level 1 zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite verbessern konnte. Bei der 12-Monats-Visite lag der mittlere Level bei $2,0 \pm 0,82$. Von den sieben Teilnehmer:innen, die bereits die 12-Monats-Visite absolviert hatten, kam es bei zwei Personen zu einer Erniedrigung (Verbesserung) des Levels, bei zwei zu einer Erhöhung (Verschlechterung) und drei Personen blieben am selben Level wie sechs Monate davor.

Der Teilbereich „Alltägliche Tätigkeiten“ ergab zum Zeitpunkt der Baseline ein durchschnittliches Level von $2,0 \pm 0,82$, zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite lag der Mittelwert ebenso bei $2,0 \pm 1,25$. Bei drei Teilnehmer:innen trat hier eine Verschlechterung (Erhöhung) des Levels ein, bei drei kam es zu einer Verbesserung (Erniedrigung) des Levels und vier Teilnehmer:innen blieben am selben Level konstant. Bei Absolvierung der 12-Monats-Visite betrug der durchschnittlich vergebene Level $2,3 \pm 0,76$, hier kam es zu drei Verschlechterungen (Erhöhungen), drei Verbesserungen (Erniedrigungen) und einem gleichbleibenden Level.

In der Dimension „Schmerzen/ Körperliche Beschwerden“ wurde vor der Reducer-Implantation ein Durchschnittslevel von $2,1 \pm 0,57$ angegeben, bei der 6-Monats-Visite lag der durchschnittlich vergebene Level bei $2,5 \pm 1,08$. Zwischen Baseline und 6-Monats-Visite kam es zu drei Erniedrigungen des Levels, bei vier Personen erhöhte sich der Level und drei Personen blieben am selben Level. Sechs Monate später, bei der nächsten Visite, verbesserte sich der mittlere Level auf $2,4 \pm 0,79$. Von den insgesamt sieben Studienteilnehmer:innen der 12-Monats-Visite kam es bei vier zu einer Verbesserung (Erniedrigung) des Levels, bei zwei trat eine Verschlechterung (Erhöhung) ein und ein:e Teilnehmer:in blieb konstant am selben Level.

Der letzte Teilbereich, „Angst/ Niedergeschlagenheit“, wurde vor der Implantation mit durchschnittlich $1,7 \pm 0,95$ bewertet, sechs Monate nach Implantation mit $2,2 \pm 1,48$. Hier kam es bei zwei Personen zu einer Verbesserung des Levels, bei drei zu einer Verschlechterung und fünf Personen blieben am selben Level wie vor der Implantation. Der Mittelwert lag bei der 12-Monats-Visite bei $1,7 \pm 0,76$, erreichte hier also wieder den Wert

der Baseline. Verglichen mit der 6-Monats-Visite kam es bei 2 Teilnehmer:innen zu einer Erniedrigung des Levels, bei einer Person zu einer Erhöhung und vier Teilnehmer:innen blieben am selben Level wie bei der vorherigen Visite.

<i>Visiten</i>				
<i>EQ-5D-5L Dimensionen</i>		<i>Baseline</i>	<i>6-Monats-Visite</i>	<i>12-Monats-Visite</i>
<i>Beweglichkeit/ Mobilität</i>	Level 1	30,0 %	30,0 %	50,0 %
	Level 2	40,0 %	40,0 %	16,7 %
	Level 3	30,0 %	10,0 %	33,3 %
	Level 4	0,0 %	20,0 %	0,0 %
	Level 5	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<i>Für sich selbst sorgen</i>	Level 1	70,0 %	50,0 %	33,3 %
	Level 2	20,0 %	20,0 %	33,3 %
	Level 3	0,0 %	20,0 %	33,3 %
	Level 4	0,0 %	10,0 %	0,0 %
	Level 5	10,0 %	0,0 %	0,0 %
<i>Alltägliche Tätigkeiten</i>	Level 1	30,0 %	40,0 %	16,7 %
	Level 2	40,0 %	40,0 %	50,0 %
	Level 3	30,0 %	10,0 %	33,3 %
	Level 4	0,0 %	0,0 %	0,0 %
	Level 5	0,0 %	10,0 %	0,0 %
<i>Schmerzen/ Körperliche Beschwerden</i>	Level 1	10,0 %	20,0 %	16,7 %
	Level 2	70,0 %	30,0 %	33,3 %
	Level 3	20,0 %	30,0 %	50,0 %
	Level 4	0,0 %	20,0 %	0,0 %
	Level 5	0,0 %	0,0 %	0,0 %
<i>Angst/ Niedergeschlagenheit</i>	Level 1	60,0 %	50,0 %	33,3 %
	Level 2	10,0 %	10,0 %	50,0 %
	Level 3	30,0 %	20,0 %	16,7 %
	Level 4	0,0 %	10,0 %	0,0 %
	Level 5	0,0 %	10,0 %	0,0 %
<i>Level 1: keine Probleme</i> <i>Level 2: leichte Probleme</i> <i>Level 3: moderate Probleme</i> <i>Level 4: große Probleme</i> <i>Level 5: Aktivität kann nicht durchgeführt werden</i>				

Tabelle 9 Prozentuelle Auswertung des EQ-5D-5L

3.5.2 EQ VAS

Auch beim EQ VAS zeigte sich im Vergleich der Werte der Baseline zu denen der 6- und 12-Monats-Visite keine statistisch signifikante Änderung ($p > 0,05$).

Der durchschnittlich vergebene Wert für den EQ VAS Score lag vor der Reducer-Implantation bei $62,7 \pm 17,08$ und sechs Monate später bei $64,5 \pm 14,99$. Bei fünf Studienteilnehmer:innen trat nach sechs Monaten eine Erniedrigung des EQ VAS ein, bei vier Teilnehmer:innen kam es zu einer Erhöhung und ein:e Teilnehmer:in gab zu beiden Zeitpunkten den gleichen EQ VAS-Wert an. Der niedrigste angeführte Wert zum Zeitpunkt der Baseline lag bei 30, zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite lag der niedrigste Wert bei 50. Der höchst angegebene Wert vor der Implantation war 80, sechs Monate danach war der höchst angegebene Wert 90.

Zwischen der 6- und der 12-Monats-Visite kam es ebenso zu keiner statistisch signifikanten Änderung. Der mittlere vergebene Zahlenwert betrug bei der 12-Monats-Visite $60,7 \pm 14,27$, lag also unter dem mittleren Wert der 6-Monats-Visite und der Baseline. An der 12-Monats-Visite hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung sieben Personen teilgenommen, wovon es bei drei Personen zu einer Verschlechterung des EQ VAS und bei zwei zu einer Verbesserung kam, zwei Teilnehmer:innen gaben den gleichen Wert wie bei der vorhergegangenen Visite an. Der niedrigste vergebene Wert bei der 12-Monats-Visite betrug 40, der höchste 80, beide Werte liegen unter denen der 6-Monats-Visite.

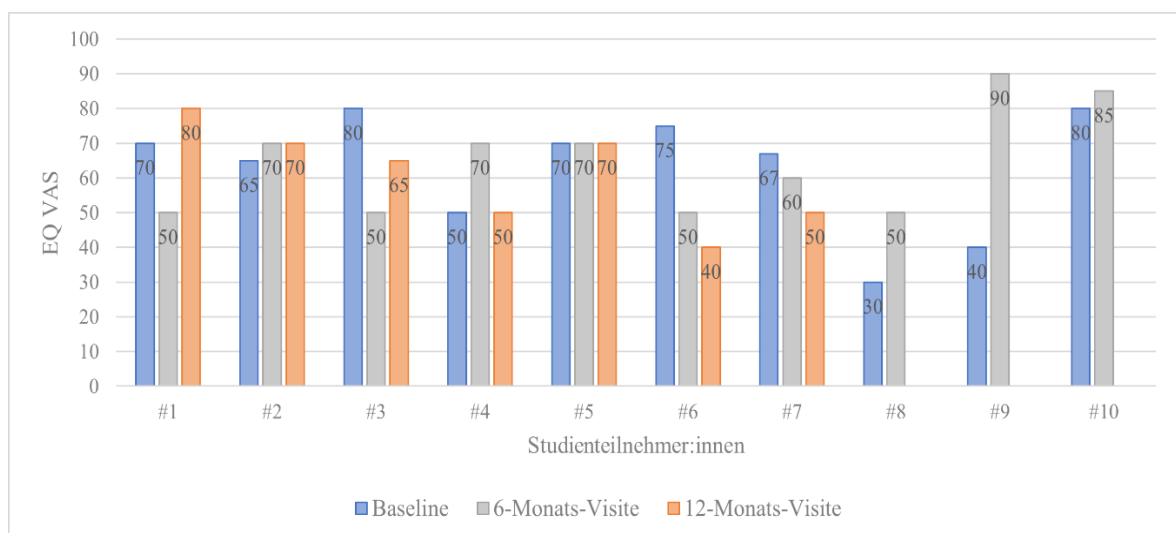


Abbildung 13 EQ VAS Baseline vs. 6-Monats-Visite vs. 12-Monats-Visite

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Diplomarbeit wurden Daten von zehn Patient:innen vor und sechs bzw. zwölf Monate nach der Reducer-Implantation erhoben und verglichen.

In der Ergebnisauswertung zeigte sich sechs Monate nach der Reducer-Implantation eine signifikante Reduktion um mindestens einer CCS-Klasse bei 70% der Teilnehmer:innen.

Weiters konnte eine signifikante Steigerung im Teilbereich „Lebensfreude“ im Seattle Angina Questionnaire veranschaulicht werden. In diesem Teilbereich stieg die mittlere Punktezahl von $49,2 \pm 14,94$ Punkten (Baseline) auf $66,7 \pm 27,5$ Punkte zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite ($p < 0,05$). Sämtliche weitere ausgewertete Parameter im Seattle Angina Questionnaire ergaben keine statistisch signifikanten Änderungen. Auch im EQ-5D-5L und dem EQ VAS konnte keine statistisch signifikante Änderung zwischen Baseline und den Folgevisiten festgestellt werden. Ebenso zeigten sich im 6-Minuten-Gehtest keine signifikanten Veränderungen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Diplomarbeit in Zusammenschau mit anderen, zur Reducer-Therapie durchgeführten Studien, diskutiert und interpretiert.

Da die 2007 durchgeführte Sicherheitsstudie zur Reducer-Implantation von Banai et al. ähnliche Patientenzahlen ($n=14$) wie diese Diplomarbeit aufweist, wird die Änderung der CCS-Klassifikation, die als sekundärer Endpunkt der Sicherheitsstudie behandelt wurde, mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen.

Die beiden Studien ähneln sich im Screening der Teilnehmer:innen durch die Verwendung von ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien, daher sollte eine ausreichende Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs gegeben sein. In der Studie von Banai et al. kam es bei 12 von 14 der Teilnehmenden zu einer Erniedrigung der CCS-Klasse sechs Monate nach Implantation, zwei Teilnehmende blieben auf der gleichen CCS-Klasse wie vor dem Eingriff. Verglichen damit kam es bei dieser Studie zu einer Erniedrigung der CCS-Klasse bei sieben von zehn Teilnehmer:innen, drei blieben auf der selben Klasse. Zusammengefasst, zeigten bei einem ähnlichen Patientenkollektiv diese zwei voneinander unabhängigen Studien einen

vergleichbaren therapeutischen Effekt mit Verbesserung der Angina pectoris Beschwerden bei 70% der Patient:innen in dieser Arbeit bzw. bei 85% der Patient:innen in der Studie von Banai et al.(53)

Eine größeres Patientenkollektiv von $n = 132$ wurde retrospektiv in der Studie von Silvis et al. mit der Änderung der CCS-Klassifikation als primären Endpunkt analysiert. In diese niederländische Studie wurden Patient:innen mit Reducer-Implantation zwischen 2014 und 2020 eingeschlossen und die CCS-Klasse zum Zeitpunkt vor der Implantation und sechs Monate später erhoben. Eine Verbesserung von mindestens einer CCS-Klasse trat nach sechs Monaten bei 67,5% der Teilnehmenden auf. Das geringere Ansprechen auf die Reducer-Therapie im Vergleich zu vorher durchgeführten Studien, führten die Autor:innen auf die etwas gelockerten Inklusionskriterien, die beispielsweise auch Patient:innen mit einer LVEF unter 30% einschlossen, zurück. (54) Diese Diplomarbeit (70% der Teilnehmenden verbesserten sich um mindestens eine CCS-Klasse) weist ähnliche Ergebnisse wie die größer angelegte Studie von Silvis et al. auf, verwendet allerdings striktere Inklusionskriterien, wie eine LVEF $> 30\%$.

In die prospektive single-center Studie von Giannini et al. wurden 50 Patient:innen mit refraktärer Angina pectoris und objektivem Ischämienachweis eingeschlossen, die Erhebung von CCS-Klasse, SAQ und 6-Minuten-Gehtest erfolgte zur Baseline und vier Monate nach der Reducer-Implantation. In dieser Studie kam es bei 80% der Teilnehmenden zur Reduktion mindestens einer CCS-Klasse und zu einer signifikanten Veränderung aller SAQ-Teilbereiche. (55)

Diese Diplomarbeit weist nur signifikante Veränderungen im 5. SAQ-Element „Lebensqualität“ auf. Hier wurden bei der Baseline durchschnittlich $49,2 \pm 14,94$ Punkte und bei der 6-Monats-Visite $66,7 \pm 27,5$ Punkte ($p < 0.05$) vergeben. In der Studie von Giannini et al. wurden bei der Baseline im Mittel $25,7 \pm 12,6$ Punkte und nach vier Monaten $54,4 \pm 15,7$ Punkte ($p < 0.001$) vergeben.(55) Die Teilnehmenden dieser Diplomarbeit schienen bereits vor der Implantation und auch nach der Implantation auf einem höheren SAQ Punktebereich mit einer geringeren Beeinträchtigung der Lebensfreude gewesen zu sein, als die Teilnehmenden der Vergleichsstudie.

Warum es bei der Studie von Giannini et al. zu signifikanten Verbesserungen in allen SAQ-Teilbereichen, sowie dem 6-Minuten-Gehtest gekommen ist, und bei der single-center Studie dieser Diplomarbeit diese Bereiche keine signifikanten Änderungen aufweisen, ist

unklar. Eine Hypothese ist, dass unser Kollektiv zu klein ist, um daraus für die multifaktoriellen Messparameter des SAQ eine verwertbare Aussage ableiten zu können. Die single-center Studie von Königstein et al. führte zu ähnlichen Ergebnissen wie die von Giannini. In der Studie von Königstein wurden 48 Patient:innen eingeschlossen, bei 46 war die Reducer-Implantation erfolgreich. 85% der Teilnehmer:innen wiesen eine Reduktion um mindestens eine CCS-Klasse sechs Monate nach Implantation auf. In allen SAQ-Bereichen und auch im 6-Minuten-Gehtest trat eine signifikante Verbesserung bei der 6-Monats-Visite verglichen mit der Baseline ein. Das Patientenkollektiv von Königstein ist mit $66,8 \pm 8,9$ Jahren im Mittel jünger als bei der Studie im Rahmen dieser Arbeit mit $77 \pm 6,0$ Jahren. Auch ist das Geschlechtergleichgewicht bei der Studie von Königstein mit 83,3% männlichen Teilnehmern im Vergleich zu dieser Arbeit mit 66,7% männlichen Teilnehmern weniger ausgewogen. (56)

Ob diese Faktoren in Kombination mit dem größeren Patientenkollektiv eine Rolle für die Diskrepanz in den Ergebnissen beider Studien spielen, ist nicht genauer nachgewiesen worden.

Von Königstein et al. wurde 2021 eine multizentrische Studie veröffentlicht, die Langzeitfolgen der Reducer-Therapie untersuchte und nur Patient:innen einschloss, die bereits eine zweijährige Follow-up Periode absolviert hatten. In dieser Studie verbesserte sich die durchschnittliche CCS-Klasse von $3,1 \pm 0,5$ zum Zeitpunkt der Baseline auf $1,66 \pm 0,8$ nach einem Jahr ($p < 0,001$) und betrug bei der letzten Follow-up Visite (im Mittel 3,38 Jahre) $1,71 \pm 0,8$. ($p = 0,86$). (57)

Dieser Wert entspricht den Ergebnissen dieser Arbeit zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite mit einer mittleren CCS-Klasse von $1,7 \pm 0,7$ ($p = 0,014$). Dass die CCS-Klasse zum Zeitpunkt der Baseline bei dieser Arbeit mit $2,6 \pm 0,5$ ($p = 0,014$) geringer war als bei der Studie von Königstein et al., könnte möglicherweise ein Grund sein, warum der Langzeitwert bei der vorliegenden Arbeit bereits nach sechs Monaten erreicht war.

4.1.1 Mögliche Gründe für Non-Responder:

Bei der Studie im Rahmen dieser Diplomarbeit blieb bei 30% der Studienteilnehmer:innen die CCS-Klasse in der 6-Monats-Visite verglichen mit der Baseline unverändert. Ähnliche Resultate erzielten auch Verheye et al. in der 2015 durchgeführten Studie zur Wirksamkeit

des Reducers. In dieser doppelblinden, randomisierten Studie mit 104 Teilnehmer:innen trat sechs Monate nach Implantation eine Verbesserung der CCS-Klasse ≥ 1 bei 71% der Patient:innen ein, 29% waren Non-Responders. (58) Auch die 2020 veröffentlichte Review von Zivelonghi und Verheye fasst die Ergebnisse zehn klinischer Studien von 2007 bis 2020 zusammen und führt an, dass bis zu 70-80% der Studienteilnehmer:innen eine Symptomverbesserung nach Reducer-Implantation zeigten. (59)

Da diese Diplomarbeit mit ihrem Patientenkollektiv von $n=10$ ähnliche Daten zur Wirksamkeit aufweist wie größere ausgeführte klinische Studien, kann vermutet werden, dass diese Daten den klinischen Alltag widerspiegeln. Warum bei rund einem Drittel der Teilnehmer:innen keine Verbesserung in der CCS-Klasse auftrat, konnte in dieser Studie nicht erhoben werden. Diese Fragestellungen können nach Abschluss der REDUCER I Studie ($n = 400$ Studienteilnehmer:innen) valide beantwortet werden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studien von Ponticelli et al. und Damman et al. zusammengefasst, die sich mit möglichen Gründen für ein fehlendes Ansprechen auf die Reducer-Therapie befassen. (60,61)

Ponticelli et al. zeigen in ihrem 2021 im Journal of Invasive Cardiology erschienen Beitrag sechs verschiedenen Ursachen auf, die dieser Non-Response zugrunde liegen könnten. Als ersten Grund führen sie eine inadäquate Patientenselektion an, die dadurch zustande kommen könnte, dass mögliche Differentialdiagnosen der AP-Symptomatik nicht ausreichend abgeklärt worden sind. Als zweiter Grund wird die heterogene Anatomie des kardialen Venensystems angeführt. Thesebius-Venen können im Coronarsinus als Bypass wirken und zu einem Ausbleiben der Druckerhöhung im Sinus nach Reducer-Implantation führen. Eine weitere Ursache für eine Non-Response ist ein zu großer Sinus coronarius mit einem Gefäßdurchmesser $> 13\text{mm}$, sodass kein ausreichender hämodynamischer Effekt durch den CS-Reducer erreicht werden kann. Als vierter Grund wird eine verminderte Endothelialisierung des Reducer-Stents genannt, worauf ein daraus resultierender inadäquater Druckgradient zurückzuführen sein könnte. Zu dieser Hypothese ist die Studienlage allerdings kaum vorhanden. Die Wirksamkeit der Reducer-Therapie könnte, wie in Punkt 5 des Beitrags angeführt, auch von den verschiedenen Phänotypen der KHK (CTO, mikrovaskuläre KHK, Ein-Gefäß-Erkrankung, Zwei-Gefäß-Erkrankung, etc.) beeinflusst werden. Patient:innen mit komplexeren KHK-Formen haben ein höheres Risiko für ein

Fortschreiten der Koronarerkrankung, auch nach Therapie. Die letzte Ursache könnte laut den Verfassern auch in einer zu geringen Ischämie vor Therapie liegen, daher empfehlen sie vor dem Eingriff eine Dobutamin-Stress-Echokardiographie, eine SPECT oder ein kardiales Stress-MRT. (60)

Damman et al. führen als weitere Ursachen für Non-Responders vasomotorische oder mikrozirkulatorische Dysfunktionen in den epikardialen Koronararterien an. Auch, dass der genaue physiologische Mechanismus des Reducer-Stents noch nicht komplett verstanden ist, könnte zu einem vermehrten Auftreten von Non-Responder führen. Mit weiterführender Forschung zu dem genauen Wirkmechanismus wird in Zukunft möglicherweise eine genauere Voraussage zum Therapieansprechen vor Eingriff möglich sein. (61)

4.1.2 Limitationen

Diese Diplomarbeit weist einige Limitationen auf, auf die die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Das Ziel dieser Arbeit ist, in dem Patientenkollektiv des LKH Univ. Klinikums Graz der multizentrischen REDUCER I Studie die primären und sekundären Studienendpunkte regional zu untersuchen. Statistisch valide Aussagen können bei einer Analyse von 10 der insgesamt 400 Studienteilnehmer:innen nicht getroffen werden, da die statistische Aussagekraft der Endpunkte sich auf die Daten des gesamten Teilnehmerkollektivs stützt. Dennoch ist durch die Analyse dieser kleinen Gruppe ein Kenntniszugewinn bezüglich des therapeutischen Effektes der Reducer Therapie möglich.

Einige Limitationen traten möglicherweise aufgrund des hohen Alters (im Mittel 77 ± 6.0 Jahre zum Zeitpunkt der Baseline) und der Vorerkrankungen der Teilnehmer:innen auf (siehe Tabelle 7: Baseline Patient:innencharakteristika (N = 12)).

Die Belastbarkeit der Teilnehmer:innen im 6-Minuten-Gehtest ließ sich nicht immer eindeutig auf das Auftreten oder die Stärke der Angina-Pectoris-Symptomatik zurückführen. Einige angegebene Gründe für eine Verkürzung der Gehstrecke in den Folgevisiten waren periphere muskuläre Erschöpfung, Ermüdung oder Beschwerden am Bewegungsapparat. Ein Teilnehmer konnte am 6-Minuten-Gehtest zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite aufgrund

einer akut exazerbierten COPD nicht teilnehmen, ein anderer Teilnehmer konnte aufgrund einer Pneumonie diese Visite nur telefonisch absolvieren und den Test daher ebenfalls nicht durchführen. Begleiterkrankungen wie diese schränkten die kleine Studienpopulation zusätzlich ein und könnten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die Fragebögen SAQ, EQ-5D-5L und EQ VAS nur das subjektive Empfinden der Teilnehmer:innen widerspiegeln. Trotz sorgfältiger Aufklärung der Teilnehmenden, den SAQ nur auf die AP-Symptomatik bezogen auszufüllen, wäre es möglich, dass Patient:innen nur unzureichend zwischen körperlichen Limitationen durch Angina pectoris und denen durch anderen Begleiterkrankungen unterscheiden konnten. Diese Fehleinschätzung durch Patient:innen könnte zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Da die Veränderung der CCS-Klassifikation vor und nach Implantation den einzigen statistisch signifikanten Parameter in dieser Diplomarbeit darstellt, wurde sie als Marker für eine Verbesserung der AP-Symptomatik vor und nach der Implantation herangezogen. Da die CCS-Klasse immer von der Einschätzung des zuständigen Arztes oder der Ärztin abhängt, ist sie ohne weitere objektive Ischämie-messung, ebenso diskutabel.

4.2 Zusammenfassung

Zusammengefasst zeigt diese Arbeit eine signifikante Verbesserung der CCS-Klassifikation sowie des 5. Teilbereichs des Seattle Angina Questionnaire sechs Monate nach Reducer-Implantation auf.

70% der Teilnehmenden weisen eine signifikante Verbesserung um mindestens eine CCS-Klasse im Vergleich zur Baseline auf, dies entspricht auch der Review von Zivelonghi und Verheye, die die Ergebnisse zehn klinischer Studien von 2007 bis 2020 zusammenfasst. (59) Andere single-center Studien weisen zum Teil eine höheren Prozentsatz an Respondern auf, mögliche Gründe hierfür (unterschiedliches medianes Alter, Geschlechtsverteilung, Größe des Patientenkollektivs, Inklusionskriterien) wurden diskutiert. Zusammengefasst, ist die Reducer-Therapie eine effektive und sichere Methode um die Angina pectoris Symptomatik bei > 70% der behandelten Patienten um mindestens eine CCS-Klasse zu verbessern.

Da der SAQ nur in wenigen Studien durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse schwer vergleichbar. Auch hier wurde diskutiert, welche Faktoren zu signifikanten Veränderungen in anderen Studien geführt haben könnten, die in dieser Diplomarbeit ausblieben.

Mögliche Limitationen dieser Studie könnten unter anderem das kleine Patientenkollektiv (n=10), das hohe Alter der Teilnehmenden ($77,0 \pm 6.0$ Jahre), die Vorerkrankungen vieler Teilnehmer:innen, das Fehlen einer objektiven Ischämie messung nach Implantation und die subjektive Einschätzung der Patient:innen im SAQ und EQ-5D-5L sein.

Literaturverzeichnis

- (1) Griebler R, Winkler P, Delcour J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich. Update 2020. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Wien; 2021.
- (2) Gallone G, Baldetti L, Tzanis G, Gramegna M, Latib A, Colombo A, et al. Refractory Angina: From Pathophysiology to New Therapeutic Nonpharmacological Technologies. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2020;13(1):1-19.
- (3) Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;41(3):407-477.
- (4) Braun J, Mueller-Wieland D. Basislehrbuch: Innere Medizin. 6th ed. München: Elsevier Verlag; 2018.
- (5) Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation Journal* 2021;advpub.
- (6) Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Treatment Strategies. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015;8(2):210-220.
- (7) Deckers JW. Classification of myocardial infarction and unstable angina: a re-assessment. *Int J Cardiol* 2013 Sep 10;167(6):2387-2390.
- (8) Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *J Am Board Fam Med* 2015;28(2):283-293.
- (9) Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011 Oct;18(5):904-911.

- (10) Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116(6, Part 2):1713-1724.
- (11) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381.
- (12) Wybraniec MT, Bożentowicz-Wikarek M, Chudek J, Mizia-Stec K. Pre-procedural renal resistive index accurately predicts contrast-induced acute kidney injury in patients with preserved renal function submitted to coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017 May;33(5):595-604.
- (13) Bednarczyk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2021 Jul;10(4):269-284.
- (14) Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Ørn S, Aaberge L, et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012 Sep 18;60(12):1086-1093.
- (15) Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018 Sep 14;39(35):3322-3330.
- (16) Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018 Feb 21;360:k504.

- (17) Baessato F, Guglielmo M, Muscogiuri G, Baggiano A, Fusini L, Scafuri S, et al. Stress CMR in Known or Suspected CAD: Diagnostic and Prognostic Role. *Biomed Res Int* 2021 Jan 14;2021:6678029.
- (18) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. 2019.
- (19) Zhang JM, Han H, Tan RS, Chai P, Fam JM, Teo L, et al. Diagnostic Performance of Fractional Flow Reserve From CT Coronary Angiography With Analytical Method. *Front Cardiovasc Med* 2021 Oct 20;8:739633.
- (20) Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019 Jan 22;73(2):161-173.
- (21) Gaede L, Möllmann H, Rudolph T, Rieber J, Boenner F, Tröbs M. Coronary Angiography With Pressure Wire and Fractional Flow Reserve. *Dtsch Arztebl Int* 2019 Mar 22;116(12):205-211.
- (22) Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021 Sep 28;78(13):1352-1371.
- (23) Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, Michos ED, Blaha MJ, Jones SR, et al. Evaluation and Management of Patients With Stable Angina: Beyond the Ischemia Paradigm: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020 Nov 10;76(19):2252-2266.
- (24) Rousan TA, Thadani U. Stable Angina Medical Therapy Management Guidelines: A Critical Review of Guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol* 2019 Apr;14(1):18-22.

- (25) Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, et al. Anti-anginal drugs—beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J* 2018;40(2):190-194.
- (26) Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57(5):443-453.
- (27) Fujita M, Sasayama S. Coronary Collateral Growth and Its Therapeutic Application to Coronary Artery Disease. *Circulation Journal* 2010;74(7):1283-1289.
- (28) Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001 Jan 2;103(1):1.
- (29) Sturek M. Ca²⁺ regulatory mechanisms of exercise protection against coronary artery disease in metabolic syndrome and diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011 Aug;111(2):573-586.
- (30) Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)* 2013 Sep;28(5):330-358.
- (31) Rayegani SM, Heidari S, Maleki M, Seyed-Nezhad M, Heidari M, Parhizgar SE, et al. Safety and effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) in refractory angina patients: A systematic reviews and meta-analysis. *J Cardiovasc Thorac Res* 2021;13(4):265-276.
- (32) Caceres J, Atal P, Arora R, Yee D. Enhanced external counterpulsation: A unique treatment for the "No-Option" refractory angina patient. *J Clin Pharm Ther* 2021 Apr;46(2):295-303.
- (33) Zhang C, Liu X, Wang X, Wang Q, Zhang Y, Ge Z. Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in Patients With Chronic Refractory Angina on Canadian Cardiovascular Society (CCS) Angina Class: An Updated Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015 Nov;94(47):e2002.
- (34) Buchser E, Durrer A, Albrecht E. Spinal cord stimulation for the management of refractory angina pectoris. *J Pain Symptom Manage* 2006 Apr;31(4 Suppl):36.

- (35) Vervaat FE, van der Gaag A, van Suijlekom H, Botman CJ, Teeuwen K, Wijnbergen I. Improvement in quality of life and angina pectoris: 1-year follow-up of patients with refractory angina pectoris and spinal cord stimulation. *Neth Heart J* 2020 Sep;28(9):478-484.
- (36) Wang S, Li Q, Fang H, Yang H, Su D, Tao YX, et al. Spinal cord stimulation versus other therapies in patients with Refractory Angina: A meta-analysis. *Transl Perioper Pain Med* 2017;2(1):31-41.
- (37) Tsigaridas N, NAKA K, Tsapogas P, Pelechas E, Damigos D. Spinal cord stimulation in refractory angina. A systematic review of randomized controlled trials. *Acta Cardiol* 2015;70:233-243.
- (38) Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019 Jan 7;40(2):87-165.
- (39) Wiemer M, Schäufele T, Schmitz T, Hoffmann S, Comberg T, Eggebrecht H, et al. Herzkatheter: Diagnostik und Intervention über die Arteria radialis: Standards und Technik. *Der Kardiologe* 2018;12.
- (40) Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018 Jan 6;391(10115):31-40.
- (41) Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018;379(3):250-259.
- (42) Dimeling G, Bakaeen L, Khatri J, Bakaeen FG. CABG: When, why, and how? *Cleve Clin J Med* 2021;88(5):295.
- (43) Tully A, Bishop MA. Coronary Artery Surgery. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2022.

- (44) Giannini F, Tzani G, Ponticelli F, Baldetti L, Demir OM, Mitomo S, et al. Technical aspects in coronary sinus Reducer implantation. *EuroIntervention* 2020 Feb 20;15(14):1269-1277.
- (45) Paz Y, Shinfeld A. The coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina. *Neth Heart J* 2016 Dec;24(12):763-764.
- (46) Aumueller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al. *Duale Reihe Anatomie. 5, korrigierte Auflage* ed. Stuttgart: Thieme; 2020.
- (47) Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, Ruparella N, Mitomo S, Latib A, et al. Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina: A Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2018 Apr 23;11(8):784-792.
- (48) Neovasc Medical Inc. REDUCER-I: An Observational Study of the Neovasc Reducer™ System, Clinical Investigation Plan Clinical Protocol Number: 022-REDUCLN-001. 2021.
- (49) Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. *JAMA Cardiol* 2021 May 1;6(5):593-599.
- (50) Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):333-341.
- (51) van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Health* 2021 Sep;24(9):1285-1293.
- (52) Thompson AJ, Turner AJ. A Comparison of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics* 2020;38(6):575-591.
- (53) Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, Medina A, Sievert H, Seth A, et al. Coronary Sinus Reducer Stent for the Treatment of Chronic Refractory Angina Pectoris: A Prospective, Open-Label, Multicenter, Safety Feasibility First-in-Man Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1783-1789.

- (54) Silvis MJM, Dekker M, Zivelonghi C, Agostoni P, Stella PR, Doevendans PA, et al. The Coronary Sinus Reducer; 5-year Dutch experience. *Neth Heart J* 2021 Apr;29(4):215-223.
- (55) Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, Ruparelia N, Mitomo S, Latib A, et al. Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina: A Single-Center Experience. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018;11(8):784-792.
- (56) Konigstein Maayan, Bazan Samuel, Revivo Miri, Banai Shmuel. Coronary Sinus Reducer implantation improves symptoms, ischaemia and physical capacity in patients with refractory angina unsuitable for myocardial revascularisation: a single-centre experience. *EuroIntervention* 2020;14(4):e452-e458.
- (57) Konigstein M, Ponticelli F, Zivelonghi C, Merdler I, Revivo M, Verheye S, et al. Long-term outcomes of patients undergoing coronary sinus reducer implantation - A multicenter study. *Clin Cardiol* 2021 Mar;44(3):424-428.
- (58) Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a Device to Narrow the Coronary Sinus in Refractory Angina. *N Engl J Med* 2015;372(6):519-527.
- (59) Zivelonghi C, Verheye S. The Coronary Sinus Reducer - Clinical Evidence and New Perspectives On An Emerging Tool in the Treatment of Refractory Angina. *Heart Int* 2020 Aug 4;14(1):29-33.
- (60) Ponticelli F, Khokhar AA, Albani S, Tzanis G, Gallo F, Guarracini S, et al. Insights Into Coronary Sinus Reducer Non-Responders. *J Invasive Cardiol* 2021 Nov;33(11):E884-E889.
- (61) Damman P, Piek JJ. The Coronary Sinus Reducer for refractory angina. *Neth Heart J* 2021 Apr;29(4):177-178.