

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. MED. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

HÄUFIGKEIT PATHOLOGISCHER BEFUNDE BEI
HERZKATHETERUNTERSUCHUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
INDIKATIONSSTELLUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dominik Kühner

2020

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. MED. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

HÄUFIGKEIT PATHOLOGISCHER BEFUNDE BEI
HERZKATHETERUNTERSUCHUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
INDIKATIONSSTELLUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dominik Kühner

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Unsöld
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stephan Hirt
Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2021

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	2
1.1.2 Risikofaktoren.....	3
1.1.3 Symptomatik	4
1.1.4 Leitsymptom Angina pectoris	5
1.1.5 Anamnese & Diagnostik	5
1.1.6 Therapie	7
1.2 Herzkatheteruntersuchung und perkutane koronare Intervention	9
1.2.1 Indikationsstellung.....	10
1.2.2 Diagnostik mittels FFR-Messung	12
1.2.3 Kontraindikationen.....	14
1.2.4 Eingriffsdurchführung	15
1.2.5 Komplikationen.....	16
1.2.6 Prognose	17
2 Patienten, Material und Methoden.....	19
2.1 Studienübersicht	19
2.2 Teilnehmer und Rahmenbedingungen	19
2.2.1 Ausschlusskriterien	19
2.2.2 Definition der Auswertungskriterien	20
2.2.3 Theoretische Hintergrundinformationen	23
2.3 Datenerhebung und Datenaufbereitung	23
2.4 Erhobene Daten	24
3 Statistische Auswertung & Analyse	26
4 Ergebnisse.....	27
4.1 Patientenkollektiv	27
4.2 Patienten ohne vorbekannte KHK	27
4.2.1 Ausschluss KHK.....	29
4.2.1.1 Univariate logistische Regressionsanalyse	29
4.2.1.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse	30
4.2.2 KHK mit Indikation zur Revaskularisation	31
4.2.2.1 Univariate logistische Regressionsanalyse	31
4.2.2.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse	32
4.3 Patienten mit bekannter KHK	33

4.3.1 Univariate logistische Regressionsanalyse	34
4.3.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse	35
4.4 Ischämienachweise	36
4.4.1 Ischämienachweis bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK	36
4.4.2 Ischämienachweis bei Patienten mit V.a. Progress einer KHK.....	38
4.4.3 Logistische Regressionsanalyse	39
5 Diskussion	40
5.1 Aussagekraft und Konsequenzen bei Vorliegen unterschiedlicher prädik- tiver Parameter.....	40
5.2 Aussagekraft und Konsequenzen der präsentierten Symptomatik der Pa- tienten.....	44
5.3 Vergleich auffälliger Ergometrieergebnisse bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf	46
5.4 Vergleich auffälliger Myokardszintigraphie bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf	49
5.5 Indikationen einer HKU mit besonderem Fokus auf das Leitsymptom Angina pectoris – Vergleich Praxis, aktuelle Studienlage & Leitlinie	51
6 Kritik & Limitationen	60
7 Zusammenfassung und Ausblick.....	62
8 Abkürzungsverzeichnis	63
9 Glossar	65
10 Tabellenverzeichnis	68
11 Abbildungsverzeichnis	69
12 Literaturverzeichnis	69
13 Eidesstattliche Erklärung	83

1 Einleitung

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland in rund 1.720 vorhandenen Herzkatheterlaboren¹ ca. 900.000 Herzkatheteruntersuchungen und perkutane koronare Interventionen durchgeführt (1). Im europäischen Vergleich liegt Deutschland dabei im oberen Bereich (2). Im Laufe der letzten Jahre ist die Anzahl der invasiven Untersuchungen bzw. Eingriffe beständig angestiegen (1,3,4). Die Indikationsstellung und die Durchführung erfolgen gemäß den momentan gültigen Leitlinien (2,5–7). In den letzten Jahren wurde in der Öffentlichkeit vermehrt über die Sinnhaftigkeit der hohen Anzahl an Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland diskutiert und es wurde in Frage gestellt, ob diese tatsächlich erforderlich sind. Die meinungsbildenden Zeitungen sprechen deshalb häufig von „unnötigen Herzkatheteruntersuchungen“. Im Gegensatz dazu wird in Fachzeitschriften die Diskussion über alternative diagnostische Verfahren bevorzugt. Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit sollen die Symptome, die zur Indikationsstellung einer Herzkatheteruntersuchung (HKU) geführt haben und die pathologischen Befunde, die bei dieser Untersuchung erhoben wurden, mit den vorhandenen Erkenntnissen verglichen werden. Als Grundlage dient das durchschnittliche Patientenkollektiv eines Hauses der universitären Versorgung. Die Basis bildet eine Patientenkohorte aus dem täglichen Patientenspektrum des Universitätsklinikums Regensburg, die das komplette Kalenderjahr 2016 umfasst. Diese Vorgehensweise dient zur realitätsnahen Abbildung des versorgten Patientenkollektivs. Mit Hilfe der Ergebnisse dieser Arbeit sollen praxisbezogene Hinweise gewonnen werden, um in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und den Begleiterkrankungen der Patienten das Vorliegen einer interventionsbedürftigen koronaren Herzkrankheit (KHK) bereits vor Durchführung einer invasiven HKU besser abschätzen zu können. Durch die Erkenntnisse kann möglicherweise eine gezieltere Indikationsstellung erfolgen und somit die Anzahl von Untersuchungen ohne therapeutische Konsequenz reduziert werden.

¹ Die berechnete Anzahl der 2016 in Deutschland vorhandenen Herzkatheterlabore setzt sich aus 1060 Krankenhäusern, etwa 600 ambulant tätigen Ärzten und ca. 60 Belegärzten zusammen (1).

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Epidemiologie

Die Krankheiten des Kreislaufsystems waren laut dem aktuellen Bericht des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2015 die häufigste Todesursache in Deutschland (8). Die 356.616 verstorbenen Personen dieses ICD-10-Klassifikationskapitels (IX. Kapitel) entsprechen 38,5% der gesamten Todesfälle in Deutschland (8). Als Krankheiten des Kreislaufsystems werden beispielsweise Hypertonie, ischämische Herzkrankheiten, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankungen und weitere Krankheiten der Blutgefäße zusammengefasst (8). Eine Atherosklerose kann sich an den Herzkranzgefäßen in Form einer KHK manifestieren. Weltweit sind im Jahr 2015 7,4 Millionen Personen in Folge einer KHK verstorben (9). Die Inzidenz einer KHK nimmt mit steigendem Lebensalter deutlich zu (10). Zwischen 1990 und 2011 hat sich das kardio-metabolische Risiko der deutschen Bevölkerung im mittleren Lebensalter tendenziell verbessert (11). Trotz dieser positiven Entwicklung ist die KHK eine der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland, speziell die chronisch ischämische Herzkrankheit befand sich 2015 auf Platz eins des Rankings (1,8).

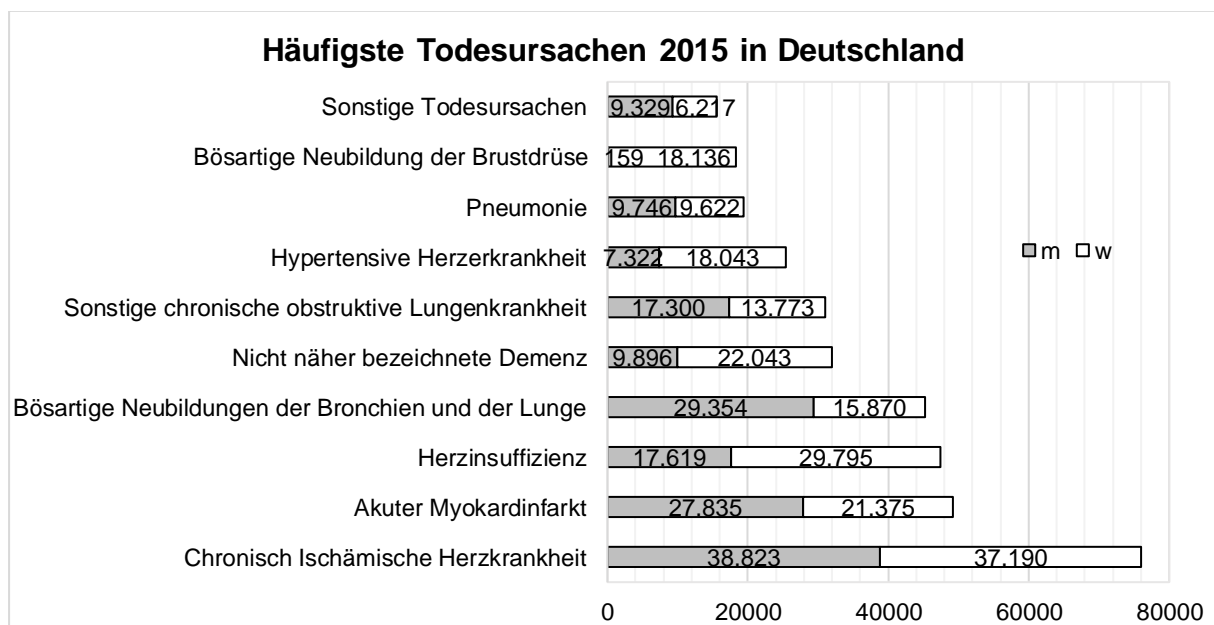


Abbildung 1: Häufigste Todesursachen 2015 in Deutschland in Anlehnung an das Statistische Bundesamt (Destatis) (8)

1.1.2 Risikofaktoren

Das Risiko des einzelnen Patienten, an einer KHK zu erkranken, wird durch verschiedenste Faktoren beeinflusst. Das Vorliegen einer einzelnen Einflussgröße hat meist nur geringe negative Auswirkungen (12). Die Summe der Risikofaktoren führt zur Entstehung der Krankheit (12). Insbesondere Lebensalter, männliches Geschlecht, Tabakkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Adipositas, Hypercholesterinämie / Fettstoffwechselstörungen, chronische Niereninsuffizienz, mangelnde körperliche Bewegung, psychosoziale Aspekte, familiäre Prädisposition und niedriger sozioökonomischer Status begünstigen die Entstehung einer KHK (9,11–21). Zudem sind weitere negative Einflussfaktoren (z.B. hoher Homocysteinspiegel, hoher Fibrinogenspiegel, Hyperphosphatämie oder erhöhter Spiegel von C-reaktivem Protein) bekannt (14). Für einige der genannten Risikofaktoren konnte in Forschungsarbeiten z.T. nur ein schwacher Zusammenhang mit pathologischen Veränderungen der Herzkranzgefäße hergestellt werden (22). Im Gegensatz dazu hat sich bei Studien gezeigt, dass ein hoher High-Density-Lipoprotein-Spiegel einen protektiven Effekt gegen eine KHK aufweist (20,23).

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK kann mit Hilfe von Bewertungsinstrumenten orientierend eingeschätzt werden. Es wurden unterschiedlichste Risikoprognoseinstrumente entwickelt, die jedoch meist nur auf sehr spezifische Studienpopulationen anwendbar sind bzw. v.a. bei Hochrisikogruppen anwendbar sind (24). Folglich können die eingesetzten Risiko-Scores nicht uneingeschränkt auf andere Länder / geographische Regionen / ethnische Gruppen übertragen werden und sind deshalb nur beschränkt aussagekräftig (14,24,25). Als Beispiele sind der Framingham-Risk-Score und die PROCAM-Risk-Function zu nennen (17,26). Das Risiko sollte deshalb für die entsprechenden Personengruppen individuell ermittelt und bewertet werden (14,25). Verwendete Risiko-Scores (z.B. Diamond and Forester) sind bei Männern aussagekräftiger als bei Frauen (27). Der Framingham-Risk-Score ist bei beiden Geschlechtern anwendbar (27). Sie können zur Abschätzung dienen, ob weitere diagnostische Maßnahmen zur Sicherung der Diagnose KHK notwendig sind. Aufgrund der begrenzten Anwendbarkeit von Risikoeinschätzungsinstrumenten bei Patientinnen, werden sie im Vergleich zu Männern häufiger weiteren bildgebenden Verfahren unterzogen (27). Weiterführenden diagnostischen

Maßnahmen sind beispielsweise Ergometrie, Myokardszintigraphie, Koronar-CT oder Koronar-MRT (6,28).

Unbehandelte Risikofaktoren führen im langfristigen Verlauf zur Entwicklung / Manifestation einer KHK (14). Aus diesem Grund ist es essentiell, die KHK-Risiken durch eine passende Modifikation zu vermindern, indem zur Primärprävention sinnvolle Ansätze angewendet werden (14,29). Langfristig müssen Risikofaktoren durch ein effizientes, individuell angepasstes Risikomanagement optimiert werden (14,29). Neben dem präventiven Vorgehen ist, im Gegensatz zu bereits manifestierter KHK, die Neuentwicklung von Scoring-Modellen anzustreben. Aufgrund von klinischen Parametern und Biomarkern sollen sie die Möglichkeit bieten, eine interventionsbedürftige KHK bereits vor einer invasiven Maßnahme sicher zu identifizieren, um eine frühzeitige Therapieeinleitung zu ermöglichen (30).

1.1.3 Symptomatik

Das klinische Leitsymptom einer KHK ist die Angina pectoris (AP) (2,31,32). Bei Verengungen zwischen 60% und 80% kann eine Flussbeeinträchtigung eintreten (3,33). Sind nur noch rund 10% des Gefäßes durchgängig, können sich pectanginöse Beschwerden bereits in Ruhe äußern (3,33). Die Ausbildung von suffizienten Umgehungskreisläufen führt z.T. dazu, dass hochgradig stenotische Veränderungen asymptomatisch bleiben (3). Ähnliches gilt auch für geringgradigere Ausprägungen der pathologischen Gefäßveränderungen, die sich häufig erst nach dem Ausschöpfen der koronaren Reserve symptomatisch äußern (33). Neben einer stabilen AP kann auch ein akutes Koronarsyndrom (Acute Coronary Syndrom)² Manifestationsform einer KHK sein (2,17). Differenzialdiagnostisch kommen v.a. ösophagale Dysfunktion und muskuloskelettale Erkrankungen in Frage (3,34). Als weitere brustschmerzauslösende Aspekte sind mikrovaskuläre Angina, vasospastische Angina, psychiatrische Auffälligkeiten und postinterventionelle Schmerzen zu beachten (3,6,35). Insbesondere bei bekannten KHK-Patienten oder atypischen Beschwerdemustern muss bei Brustschmerzen eine differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen, um die Falschdiagnose eines ischämisch verursachten Schmerzes zu vermeiden (3).

² Erklärung Acute Coronary Syndrom (ACS) vgl. Glossar

Dyspnoe ist ein häufiges Begleitsymptom einer KHK, ist jedoch nicht spezifisch für deren Vorliegen (34).

1.1.4 Leitsymptom Angina pectoris

Die AP ist charakteristisch für das Vorliegen einer KHK (2,31). Reproduzierbarkeit, Schmerzqualität, Lokalisation und Ausstrahlung des Schmerzes sind entscheidend für die Einordnung der Beschwerden (6,28,34). Dabei wird folgende Kategorisierung verwendet: typische AP, atypische AP und nicht-anginöser Thoraxschmerz (6,28,31). Eine typische AP liegt vor, wenn gleichzeitig drückender, retrosternaler Brustschmerz vorliegt, der durch körperliche Anstrengung oder psychische Belastungen ausgelöst wird und sich durch die Verabreichung von nitrathaltigen Arzneimitteln oder durch Ruhe innerhalb von Minuten deutlich verbessert (6,28,31). Sind nur zwei der genannten Merkmale (Schmerzcharakter, Auslöser und Beendigung) zutreffend, liegt definitionsgemäß eine atypische AP vor (6,28,31). Ein nicht-anginöser Thoraxschmerz erfüllt nur eine oder keine dieser Voraussetzungen (6,28,31). Der Schweregrad³ der pektanginösen Beschwerden nach Einteilung der Canadian Cardiovascular Society kann als guter Parameter zur Risikoeinschätzung für das Erleiden eines nicht-tödlich verlaufenden Herzinfarktes und von kardial bedingtem Versterben genutzt werden (36). Außerdem steht das Maß der Beeinträchtigung durch AP in starkem Zusammenhang mit Dyspnoe und Belastungsfähigkeit der Patienten (36).

1.1.5 Anamnese & Diagnostik

Die Diagnose einer KHK kann mit Hilfe invasiver als auch nicht-invasiver Verfahren gestellt werden. Grundlage der Diagnostik ist die Anamnese zusammen mit einer körperlichen Untersuchung, wodurch sich Indizien für eine KHK ergeben können (15,37). Dabei ist zu beachten, dass geschlechterspezifische Unterschiede der geäußerten Symptomatik existieren (32). Bei der Anamnese wird v.a. das Vorhandensein o.g. Risikofaktoren überprüft, um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK zu evaluieren (15,38). Bei Brustschmerzen müssen deren Lokalisation, Qualität und Dauer als Charakteristika zur Diagnosestellung mit in die Bewertung einbezogen

³ Erklärung CCS-Grading vgl. Glossar

werden (15,16). Besonders belastungsinduzierte Brustschmerzen bzw. typische AP und Alter (Männer ab dem 55. Lebensjahr und Frauen ab dem 65. Lebensjahr) sind Indikatoren für das Vorliegen einer KHK (16,22,39). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine AP-Symptomatik bei Frauen eine geringere Spezifität und Sensitivität für eine KHK aufweist als bei Männern (40). Patienten, die über dauerhafte Schmerzen, stechende Schmerzen oder durch Druck auslösbare Beschwerden berichten oder respiratorische Infekte oder lokale Muskelverspannungen haben, weisen eine verminderte Wahrscheinlichkeit für eine KHK auf (16,22). Erhöhte Cholesterolverwerte im Serum von über 300 mg/dl können als bekannter Risikofaktor einen Hinweis für das Vorliegen einer KHK liefern (22). Außerdem ist ein vorbekannter Herzinfarkt und Diabetes mellitus in der Anamnese mit einer höheren Gesamtmenge von Gefäßplaques assoziiert (41). Insbesondere Alter, Geschlecht und Symptomatik bilden die Grundlage für die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK (38,42). Für die Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit wurden verschiedene Scores (z.B. Diamond-and-Forrester-Score) beschrieben, die beispielsweise die Kriterien AP⁴, Patientenalter und Geschlecht in ihre Berechnungen miteinbeziehen (39,42). Mit Hilfe dieser Berechnungsinstrumente kann die Vortestwahrscheinlichkeit bei Patienten mit Brustschmerzsymptomatik differenziert beurteilt werden und als Orientierungshilfe für das weitere Vorgehen dienen (39,42,43). In der EVINCI-Studie wurde der Fokus auf Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit gelegt (44). Bei diesen Patienten sind die Kriterien des Diamond-and-Forrester-Scores im Hinblick auf das Vorliegen einer KHK weniger aussagekräftig und zeigen dessen Grenzen auf (44). In Kombination mit den unterschiedlichen, weiteren Risikofaktoren (beispielsweise Bluthochdruck und Rauchen) können diese Vorhersagemodelle eine verbesserte Präzision erreichen (38,43).

Des Weiteren werden Ruhe-EKG, Ergometrie und bildgebende Verfahren als nicht-invasive, diagnostische Methoden eingesetzt (2,6). Verwendet werden überwiegend Echokardiographie, Stress-Echokardiographie, MR-Angiographie, Myokardszintigraphie, FDG-PET, Stress-MRT und Coronar-CT (2,6). Diese bildgebenden Verfahren sind in Abhängigkeit der KHK-Prävalenz in der untersuchten Patientenpopulation durch unterschiedliche Spezifität und Sensitivität gekennzeichnet (6,28,45). Unter

⁴ Genaue Differenzierung in typische AP, atypische AP und nicht-anginöser Thoraxschmerz als Parameter zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit erforderlich.

den flächendeckend gut verfügbaren Möglichkeiten ist eine Echokardiographie unter Belastung am besten geeignet, um eine revaskularisationsbedürftige KHK auszuschließen (46). Eine durchgeführte Ergometrie ist bei Patientinnen mit Verdacht auf eine KHK weniger spezifisch und sensitiv als bei männlichen Vergleichspersonen (40,47). Mit fortschreitendem Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit, dass bei Vorliegen eines positiven Ergometrieergebnisses, eine KHK besteht (34). Insbesondere bei Menschen ab dem 55. Lebensjahr nimmt diese deutlich von 12% auf 33% bei einem auffälligen Testergebnis zu (34). Die Aussagekraft des Resultats ist, äquivalent zu den bildgebenden Methoden, von der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Patientenkollektiv abhängig, das die Prävalenz und den positiven prädiktiven Wert definiert (28,48). Allerdings wird eine Ergometrie laut neueren Studienergebnissen nur noch als nachrangige Alternative zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer stabilen KHK empfohlen (6,48). Sind nicht-invasive bildgebende Verfahren verfügbar, sollten diese bevorzugt eingesetzt werden (6,48). Insgesamt betrachtet sind Belastungstests tendenziell eher dafür geeignet, die Aussage zu treffen, dass bei einem negativen Testergebnis eine behandlungsbedürftige KHK wahrscheinlich nicht vorliegt, umgekehrt liegt bei auffälligem Befund nicht zwingend eine KHK vor (46). Als invasive Methode kann eine HKU eingesetzt werden (vgl. Punkt 1.2) (2,6,49,50). Goldstandard in der invasiven KHK-Diagnostik ist aktuell die Koronarangiographie (2,6).

1.1.6 Therapie

Zur Therapie dieser Erkrankung existieren verschiedene Optionen. Eine entscheidende Bedeutung kommt einer Lebensstiländerung zu (6,18,51–53). Mögliche Ansätze sind das Einstellen des Tabakkonsums, eine Gewichtsreduktion, körperliche Bewegung in Form von angemessenem Ausdauertraining und eine Ernährungsanpassung (6,13,14,29). Des Weiteren sollte eine lebenslange medikamentöse Therapie erfolgen (13,51–53). Vorrangig soll eine Verbesserung der Prognose für die Patienten erreicht werden, indem das vorhandene Risikoprofil durch die Medikation optimiert wird (14,29). Eine medikamentöse Therapie führt zu einer Reduktion von Mortalität und Morbidität im Zusammenhang mit einer KHK, wodurch eine Steigerung der Lebensqualität resultiert (29,54). Die zur Zielerreichung erforderliche medikamentöse Therapie umfasst mehrere Bausteine (6,7). Zunächst ist hierzu eine effiziente Thrombozytenaggregationshemmung zu nennen. Am häufigsten verwendet werden dabei

die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel (6,7,13,55). Alternative Präparate enthalten Prasugrel oder Ticagrelor (6,7). Diese Medikamente dienen zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse, speziell im Bereich der Koronargefäße, in Form eines Myokardinfarktes. Einen weiteren entscheidenden Bestandteil der medikamentösen Therapie stellt die Optimierung des Fettstoffwechsels dar. Neben der o.g. Lebensstiländerung werden zahlreiche Präparate aus der Gruppe der Statine⁵ verwendet, um einen positiven Einfluss auf die Prognose zu generieren (13,54,55). Die Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern vermindert die Anzahl an Restenosen (56). Außerdem wird bei konsequenter, regelmäßiger Verabreichung von Statinen nach perkutanen koronaren Interventionen die Wahrscheinlichkeit für weitere erforderliche Revaskularisationen erniedrigt (57). Als zusätzlicher positiver Nebeneffekt senken Statine nachweislich das Risiko für ein Rezidiv von AP-Beschwerden (56). Bei unzureichender LDL-Senkung können Cholesterinresorptionshemmstoffe (z.B. Ezetemib) ergänzend eingenommen werden (6,58). Als maximale Eskalationsstufe können PCSK-9-Inhibitoren eingesetzt werden (6,58). Zusätzlich werden Betarezeptorblocker, ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten verwendet (6,55). Betablocker führen durch ihre anti-ischämische Wirkung zu einer Verminderung der Herzfrequenz und reduzieren dadurch den kardialen Sauerstoffbedarf (6). Insbesondere bei verminderter LVEF⁶ ist diese Medikamentengruppe indiziert (6,59). Zudem kann eine vorhandene AP-Symptomatik aufgrund der o.g. Wirkung gelindert werden (52,54). Außerdem können Betablocker mit Dihydropyridin (DHP) kombiniert werden, um Reflextachykardien aufgrund des Kalziumantagonismus von DHP zu vermeiden (6). ACE-Hemmer sollten laut den neuesten Empfehlungen bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit v.a. bei weiteren Begleiterkrankungen⁷ und deutlich erhöhtem Risiko von kardiovaskulären Ereignissen zur Prävention eingesetzt werden (6). Besteht bei Patienten eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, können als Mittel der zweiten Wahl AT1-Rezeptor-Antagonisten verwendet werden (6). Bei akuten AP-Beschwerden werden schnellwirksame Nitrate eingesetzt, damit eine Linderung erreicht wird (6). Aufgrund der aktuell eher dürftigen Studienlage kann als Medikament der zweiten Wahl Ranolazin⁸ bei therapierefraktären AP-Beschwerden

⁵ Synonym: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

⁶ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

⁷ Z.B. bei reduzierter LVEF, arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus

⁸ Selektiver Inhibitor des späten Natriumeinstroms

eingesetzt werden (6). Ebenfalls als zweitrangig wird der Einsatz von Ivabradin⁹ als antiischämisch wirkendes Pharmakon eingestuft (6). Bei einzelnen Patienten kann nach sorgfältig überdachter Entscheidung Ranolazin oder Ivabradin als Kombinationspartner beispielsweise mit Betablockern oder auch als erste Wahl genutzt werden (6,60).

Neben der beschriebenen Medikation stehen als invasive Maßnahmen grundsätzlich eine operative Revaskularisation und eine HKU mit nachfolgender Intervention zur Verfügung (7,13). Vor- und Nachteile der einzelnen Möglichkeiten sind dabei gegeneinander abzuwägen. Die Diskussion von individuellen Therapiemöglichkeiten sollte zur Sicherstellung einer optimalen Behandlungsstrategie in einem interdisziplinären Heart-Team erfolgen (13,29).

1.2 Herzkatheteruntersuchung und perkutane koronare Intervention

Eine Koronarangiographie im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung dient zur Diagnosesicherung bzw. zum invasiven Ausschluss einer KHK (2). Es wird eine niedrigere KHK-Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu einem männlichen Patientenkollektiv angenommen (61). Die Klassifizierung der Erkrankung erfolgt anhand der Lokalisation und der Anzahl der betroffenen Gefäße (7). Zudem wird die Einengung des Gefäßlumens und die mögliche ursächliche pathologische Veränderung¹⁰ beurteilt (2,3,7). Bei stabiler KHK handelt es sich hierbei meist um eine Arteriosklerose ggf. mit Verkalkungen. Der Einfluss auf die Hämodynamik kann dabei im Untersuchungsablauf mit quantifiziert werden (2,6,7). Häufig wird, trotz entsprechender Symptomatik der Patienten, kein passendes Korrelat an den Koronarien in der HKU ermittelt (3,6). Insbesondere bei Frauen wurde festgestellt, dass bei rund einem Drittel, trotz AP-Beschwerden bei der durchgeführten HKU, unauffällige Koronargefäße zur Darstellung kommen (61). Als Ursache der Beschwerden können eine mikrovaskuläre Angina oder eine vasospastische Angina in Betracht gezogen werden (6,62). Eine mikrovaskuläre Dysfunktion kann beispielsweise durch psychischen Stress,

⁹ Die Wirkung erfolgt an den I₁-Kanälen des Herzens, die eine Depolarisierung durch den Kationeneinstrom bewirken.

¹⁰ Z.B. Thromben, Gefäßverkalkungen oder Dissektionen

iatrogen¹¹, arterielle Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen¹² oder Aortenstenosen ausgelöst werden (62–64). Ursächlich für einen koronaren Spasmus kann z.B. eine Hyperventilation oder eine iatrogene Provokation durch intrakoronare Acetylcholinverabreichung sein (65,66). Aufgrund der vorhandenen stabilen AP im Rahmen einer nicht-obstruktiven KHK¹³ besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für ein MACCE¹⁴ (6,67). Des Weiteren kann im Rahmen des Eingriffs in Form einer Koronarangiographie eine umfassende Bewertung der Ventrikelkontraktion und der diastolischen Herzfunktion vorgenommen werden (2).

1.2.1 Indikationsstellung

Für die Durchführung einer invasiven Koronardiagnostik oder einer Revaskularisation muss eine entsprechende Indikation gegeben sein (3). Die Indikation zur HKU mit evtl. anschließender Revaskularisation ist z.T. unscharf definiert. Eine vom Patienten angegebene Brustschmerzsymptomatik ist beispielsweise einer der häufigsten Gründe für das Veranlassen einer Linksherzkatheteruntersuchung mit Revaskularisation (68). Eine stabile KHK¹⁵ rechtfertigt eine diagnostische Koronarangiographie. Grundlage dafür bilden die durchgeführten Voruntersuchungen und die Symptomatik, mit der sich die Patienten vorgestellt haben (3,31). Im CT nachgewiesene Stenosen der Koronararterien, lokale Wandbewegungsstörungen oder ein Ischämienachweis entfallen auf diese Kategorie (31). Eine prognostisch relevante Ischämie stellt einen weiteren Handlungsgrund dar, wenn das klinische Beschwerdebild durch eine medikamentöse Behandlung keine relevante positive Veränderung zeigt (31,36,69). Eine stabile AP rechtfertigt die Durchführung einer perkutanen koronaren Intervention (PCI¹⁶), aber eine PCI vermindert in dieser Personengruppe nicht die Wahrscheinlichkeit für ein MACCE und ein frühzeitiges Versterben (3,49,52,56,70,71). Eine durchgeführte PCI verbessert jedoch besonders die Auftretenshäufigkeit und die Schwere der AP-Symptomatik der Patienten (3,13,36,72,73). In Folge dessen wird

¹¹ Z.B. durch Medikamente, die Acetylcholin enthalten

¹² Z.B. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie

¹³ Die aktuelle Leitlinie fasst die mikrovaskuläre und die vasospastische Angina als nicht-obstruktive KHK zusammen.

¹⁴ Major adverse cardiac and cerebrovascular events

¹⁵ Erklärung stabile KHK vgl. Glossar

¹⁶ Percutaneous coronary intervention

die körperliche Leistungsfähigkeit für einen limitierten Zeitraum nach dem Eingriff deutlich gesteigert, wodurch o.g. Indikation gestützt wird (36,73).

Eine invasive Kontrolle mit Hilfe einer Koronarangiographie ist nur bei Patienten erforderlich, deren vorherige Intervention als Hochrisiko-PCI¹⁷ eingestuft wurde oder bei denen eine Herztransplantation durchgeführt wurde (6,28,31,74). Bei allen anderen Patienten, die weder eine klinische Symptomatik zeigen oder bei denen in der nicht-invasiven Diagnostik kein pathologischer Befund erhoben wurde, ist eine HKU ausdrücklich nicht indiziert (3,31). Die Erstdiagnose einer verminderten linksventrikulären Funktion (EF < 50%) bei typischer AP-Symptomatik ohne eindeutig zu ermittelnde Ursache oder eine reversible Belastungsischämie rechtfertigen eine invasive Diagnostik (3,31). Liegt ein Verdacht auf eine vasospastische AP vor, ist ein solches Vorgehen ebenfalls angemessen (31). Außerdem ist die unmittelbare Untersuchung mit Intervention bei Bestehen einer der folgenden klinischen Beschwerdebilder angezeigt: Dyspnoe, anhaltendem ischämischen Thoraxschmerz, AP-Beschwerden bei vorhandener Herzinsuffizienz in Kombination mit ischämisch-bedingten EKG-Veränderungen oder bei Hinweisen im EKG auf dynamische ischämietypische Zeichen (31). Bei eingeschränkter ventrikulärer Funktion, Klappenvitien oder vor geplanten Operationen als präoperative Maßnahme ist eine invasive Diagnostik mit möglicher Intervention ebenso indiziert (31).

Die geplante Koronarangiographie mit möglicher Revaskularisation muss dem Patienten eine Verbesserung im Hinblick auf sein individuelles Überleben ermöglichen (13,75,76). Besonders Patienten, bei denen die Beschwerden medikamentös nur schwer einstellbar sind, können hiervon profitieren (13). Dabei sollten Läsionslokalisation und -umfang, Anzahl der betroffenen Gefäße und möglicherweise vorhandene eingeschränkte linksventrikuläre Funktion bei der Entscheidung für oder gegen eine PCI berücksichtigt werden, um den Nutzen der Intervention für den einzelnen Patienten besser abschätzen zu können (13). Liegt eine mittel- bis hochgradig ausgeprägte Symptomatik bzw. eine deutliche Ischämie vor, ist eine invasive Revaskularisation anzustreben (52). Im Gegensatz dazu können Patienten mit geringen Beschwerden mit einer rein medikamentösen Therapie angemessen behandelt werden

¹⁷ Eine Hochrisiko-PCI ist z.B. eine Hauptstammerkrankung (74).

(52). Nach neueren Erkenntnissen erleiden auch Patienten, die eine mittel- bis schwergradige Ischämie bei bestehender stabiler AP aufweisen und eine optimale medikamentöse Therapie erhalten, keinen prognostischen Nachteil, wenn sie sich gegen eine invasive Therapie entscheiden (77).

1.2.2 Diagnostik mittels FFR-Messung

Eine Beurteilung der hämodynamischen und prognostischen Bedeutung einer stenotischen Veränderung der Koronararterien kann mit Hilfe einer Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR)¹⁸ erfolgen (31,78). Wurde durch eine nicht-invasive Diagnostikmaßnahme kein Ischämienachweis, der auf eine bestimmte Stenose zurückzuführen ist, erbracht und wurde zugleich durch eine Angiographie eine Einschränkung des Gefäßdiameters zwischen 40% und 90% festgestellt, ist die Durchführung einer FFR-Messung empfohlen (7,31,50). Diese invasive diagnostische Maßnahme dient zur Entscheidungsfindung für die Planung des weiteren Vorgehens (6,28,31). Eine Stenose wird als hämodynamisch bedeutsam eingestuft, wenn in der FFR-Messung ein Wert von kleiner gleich 0,80 erhoben wird und als prognostisch relevant bei einem FFR-Wert von kleiner 0,75 eingeordnet (5,7,79–81). Mit einer FFR-Messung als relevant eingestufte stenotische Gefäßläsionen sollten durch eine Revaskularisation¹⁹ behandelt werden (7,53). Insbesondere bei Vorliegen mehrerer Gefäßläsionen ist eine Priorisierung bzw. eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Wiederherstellung des Gefäßflusses durch diese Diagnostik möglich (31,78). Studien deuten darauf hin, dass eine routinemäßig durchgeführte FFR-Messung die Ein-Jahres-Prognose der Patienten für erneute Revaskularisationen, nicht-tödlich verlaufende Myokardinfarkte und Tod signifikant verbessert (7,81–85). Außerdem haben Metaanalysen ergeben, dass eine FFR-unterstützte PCI im Unterschied zu einer Angiographie-unterstützten PCI ein absolute Risikoreduktion für ein MACCE um rund 12,3% bis 20% aufweist (53,83). Ein weiterer positiver Aspekt ist die verminderte Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten von AP-Beschwerden bzw. eine Abschwächung der AP-Symptomatik (80,83). In den langfristigen Ergebnissen hat sich ebenfalls gezeigt, dass das Risiko für das Erleiden eines MACCE bei FFR-unterstützten Interventionen signifikant niedriger ist als durch alleinige Angiographie-

¹⁸ Erklärung FFR-Messung vgl. Glossar

¹⁹ PCI oder Bypass-Operation

unterstützte Eingriffe (53,81). In Folge der Verwendung der FFR-Messung wird eine geringere Stentanzahl benötigt, da nur hämodynamisch relevante Stenosen mittels eines Stents behandelt werden und zugleich das Risiko für durch den Eingriff selbst verursachte Komplikationen gesenkt wird (53,81).

Ein anderer Ansatz wurde in der FAME II-Studie gewählt. Patienten mit einer stabilen KHK und mindestens einer hämodynamisch relevanten Stenose ($FFR \leq 0,80$) wurden entweder einer Interventionsgruppe oder einer konservativ-medikamentös therapierten Gruppe zugeordnet (86). Bei Patienten mit einer relevanten Gefäßdiameterverengung im Bereich der Herzkranzgefäße war nach Implantation eines Drug-Eluting-Stents²⁰ die Zwei-Jahres-Prognose für die Notwendigkeit einer weiteren Revaskularisation im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Behandlung deutlich verbessert (78,86). Außerdem klagten Patienten, die zu Beginn des Untersuchungszeitraumes über AP-Beschwerden berichtet hatten und im Verlauf eine PCI erhalten hatten, nach dem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren über eine verminderte Ausprägung ihrer AP (78,86). Im Gegensatz dazu ist bei hämodynamisch nicht relevanten Stenosen eine optimale medikamentöse Therapie ausreichend und eine durchgeführte PCI möglicherweise sogar mit negativen Folgen für die behandelten Personen verbunden (52,78,81,82,86). In Bezug auf das Eintreten der Ereignisse Tod und Myokardinfarkt konnten zwischen den beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede nach dem Ablauf von zwei Jahren aufgezeigt werden (78,86).

In diesen Zusammenhang ist die ISCHEMIA-Studie zu beachten, deren Ergebnisse im November 2019 auf dem Kongress American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019 präsentiert wurden. Das Ziel der Studie war es bei Patienten mit stabiler KHK, positivem Ischämienachweis und unter optimaler medikamentöser Therapie herauszufinden, ob eine HKU und ggf. eine Revaskularisation einen zusätzlichen prognostischen Nutzen für die Patienten erbringt (77,87). Die invasiv behandelte Gruppe zeigt nach mehr als drei Jahren Studienzeitraum im Vergleich zum medikamentös-konservativ behandelten Studienarm keine Risikoreduktion im Hinblick auf das Erleiden eines Myokardinfarktes oder eines kardiovaskulär-bedingten Verster-

²⁰ In Kombination mit der entsprechend erforderlichen optimalen Medikation.

bens (77,87). Lediglich Patienten mit AP berichteten nach invasivem Therapieansatz über eine Symptomverbesserung und eine Steigerung der Lebensqualität (88).

Die Erkenntnisse aus FAME II und ISCHEMIA zeigen, dass bei Patienten mit stabiler KHK eine zeitnahe invasive Therapie nicht erforderlich ist und keine gravierenden prognostischen Nachteile für die Patienten zu erwarten sind (77,78,86,87). Deshalb sollte, entsprechend der aktuellen Empfehlungen, die Indikationsstellung zur invasiven Behandlung bei stabiler koronarer Herzkrankheit streng gestellt und eine PCI FFR-gestützt nur bei hämodynamisch relevanten Stenosen durchgeführt werden (6,53).

1.2.3 Kontraindikationen

Es existieren aktuell keine absoluten Kontraindikationen, sondern nur relative Kontraindikationen für eine HKU (2). Sind bei vorhandenen Brustschmerzen keine eindeutigen pathologischen Befunde in mindestens einem nicht-invasivem diagnostischem Verfahren (z.B. ST-Streckensenkungen, Anstieg kardialer Markerenzyme oder positiver Stresstest) festgestellt worden, besteht keine Indikation zur HKU (3). Bei bekannten KHK-Patienten ist eine Koronarangiographie zu unterlassen, wenn eine Revaskularisationsmöglichkeit nicht gegeben ist oder sie von den Patienten nicht gewünscht wird (2,31). Weiterhin ist keine Indikation gegeben, wenn eine Bestätigung einer noch nicht gesicherten KHK keine weiteren therapeutischen Konsequenzen hätte (31). Sind nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung das Eingriffsrisiko oder die Gefahren, die durch eine anschließend erforderliche medikamentöse Therapie (z.B. deutlich gesteigerte Blutungsneigung bei Thrombozytenaggregationshemmung) entstehen, größer als der Nutzen für die betroffenen Patienten, ist diese Maßnahme abzulehnen (3,31). Eine Revaskularisation ist bei nicht gegebener hämodynamischer Relevanz der pathologischen Gefäßveränderung kontraindiziert (31). Der Nachweis von Kalkablagerungen im Koronar-CT stellt keine Eingriffsindikation dar (2). Eine HKU ist nicht als Screening-Untersuchung bei asymptomatischen Patienten geeignet (2). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich bei Beachtung der Kontraindikationen für invasive Koronardiagnostik nicht erforderliche Maßnahmen vermeiden lassen und eine zusätzliche Gefährdung der betroffenen Patienten vermieden wird (3).

1.2.4 Eingriffsdurchführung

Die Durchführung einer HKU erfolgt im Regelfall nach einem standardisierten Schema (2). In Abhängigkeit der patientenspezifischen Vorerkrankungen, insbesondere des Herzens, der Lunge und der großen zu- und abführenden Gefäße wird der Untersuchungsablauf entsprechend angepasst. Nach entsprechender Vorbereitung (Patientenvorbereitung, medikamentöse Einstellung / Antikoagulation, Notfallvorkehrungen, Kontrastmittel- und Katheterauswahl, ggf. Stent-Wahl, Zugangsweg, Personalverfügbarkeit, genaue Eingriffsplanung) kann der Eingriff erfolgen (2). Als Zugangsweg können jeweils die linke oder rechte A. femoralis, A. radialis oder A. brachialis genutzt werden (2,89). Bei der Wahl des Zugangsweges sollte zwischen den jeweiligen Vor- und Nachteilen abgewogen werden (2). Bei der Durchführung von Interventionen ist das größere Lumen der A. femoralis im Vergleich zu den beiden anderen Gefäßen als Vorteil einzuordnen (2). Dem gegenüber ist das Risiko von Blutungs- bzw. Gefäßkomplikationen bei Herzkatheteruntersuchungen über die A. radialis niedriger als bei femoralem Zugang (ca. 0,4% vs. 1% für vaskuläre Komplikationen) (2,90,91). Nachteil der radialen Punktion ist das dauerhafte Verschießen des Gefäßes (Risiko ca. 4% - 8%) (2,92–95). Als alternativer Zugangsweg zu den beiden Gefäßen kann die A. brachialis genutzt werden (2). Außerdem spielen die Erfahrung der Untersuchenden, die geplante Maßnahme und die individuelle Krankheitssituation des Patienten eine wichtige Rolle bei dieser Entscheidung (2). Grundsätzlich wird als standardisierter Untersuchungsablauf folgendes Vorgehen bevorzugt: zuerst erfolgt die Darstellung der linken Koronararterie, anschließend der rechten Koronararterie und daraufhin die Untersuchung von ggf. vorhandenen Bypassgefäßen (2). Des Weiteren wird ein LV-Angiogramm²¹ erstellt und bei Bedarf zusätzliche Strukturen bildgebend dargestellt (2). In Notfallsituationen oder je nach individuellen Umständen des Patienten oder untersucherabhängig kann vom Standardvorgehen abgewichen werden (2). Wird im Rahmen einer Koronarangiographie zusätzlich eine Intervention durchgeführt, muss im Anschluss eine leitliniengerechte, medikamentöse Therapie erfolgen (7,50). Je nach Therapieschema und Art der Intervention sind unterschiedliche Vorgehensweisen erforderlich (7,50).

²¹ Im Rahmen der Untersuchung werden die Patienten ionisierender Strahlung ausgesetzt (31).

1.2.5 Komplikationen

Im Rahmen der invasiven Diagnostik sind verschiedenste Komplikationen sowohl während als auch zeitverzögert im Anschluss an den Eingriff möglich (2). Das Auftreten von unerwünschten Zwischenfällen nimmt mit wachsendem Lebensalter und in Abhängigkeit der Komorbiditäten zu (2). Überdies sind Art und Häufigkeit von Komplikationen teilweise bei Frauen und Männern unterschiedlich (96). Als akut lebensbedrohliche Komplikationen werden Tod, Myokardinfarkt und Apoplex / TIA eingestuft (2,28,89). Beispielsweise ist die Krankenhausmortalität bei elektiver PCI bei Patientinnen unter 50 Jahren im Vergleich zu ihren männlichen Vergleichspersonen signifikant höher (96). Unabhängig vom Alter ist bei Patientinnen die Wahrscheinlichkeit für ein MACCE nach einer PCI ebenso gesteigert (96). Kurzfristig können eingriffsassoziierte Myokardinfarkte gehäuft nach PCI auftreten (97). Im langfristigen Verlauf wird dieses Risiko nach erfolgreich durchgeführter PCI jedoch deutlich gesenkt (97). Wird im Verlauf der invasiven Maßnahme eine PCI durchgeführt, können weitere Probleme auftreten (5). Hierunter werden v.a. proximale Plaquerupturen, Perforationen, Koronarrupturen, eine Perikardtamponade oder ein Stentverlust verstanden (5,53,89). Die Wahrscheinlichkeit für die Erfordernis einer weiteren Revaskularisation ist sowohl bei Durchführung einer PCI (unabhängig vom verwendeten Device) als auch bei einer rein medikamentösen Therapie höher als bei einer operativen Revaskularisation (98). Besonders bei Erkrankten mit einer ausgeprägten KHK ist dies bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapieoption mit zu berücksichtigen (98). Laut Heer et al. bestehen im Hinblick auf vaskuläre Komplikationen sowohl nach einer Koronarangiographie als auch nach PCI keine relevanten Unterschiede zu den geschlechtsspezifisch ermittelten Komplikationsraten (96). In der derzeit gültigen Leitlinie zur diagnostischen HKU wird von einem Auftreten von jeglichen Komplikationen in weniger als 0,05% der Fälle gesprochen (2). Unerwünschte Ereignisse nach diagnostischer HKU, wie z.B. Linksherzdekompensation, Verschluss der Koronarien durch thrombotisches Material oder Luft, voluminöse, transfusionspflichtige Einblutungen, Perforationen oder andere Komplikationen in der Gefäßperipherie, Lungenembolien und anaphylaktische Schockreaktionen, entfallen, entsprechend der genannten Leitlinie, auf die Kategorie „schwere, nicht unmittelbar lebensbedrohliche Zwischenfälle“ (2,28). Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern / -flattern, Bradykardien, SVT, Asystolien), vagotone Reaktionen und Kontrastmittelreaktionen zählen zu den eingriffstypischen, temporären Nebenwirkungen (2,89). Gefäßaneurysmen,

Blutungskomplikationen und Infektionen sind meist im Bereich der Punktionsstelle zur Schleusenplatzierung lokalisiert (2). Zugangswegspezifische Komplikationen treten bei Patientinnen im Vergleich zu männlichen Patienten mehr als doppelt so häufig auf (96). Durch eine genaue Eingriffsplanung / -vorbereitung und eine entsprechende Ausbildung des Personals kann v.a. bei elektiven Untersuchungen die Komplikationsrate minimiert werden (2). Eine qualifizierte Schulung des beteiligten medizinischen Personals kann das Risiko für die Entwicklung von schwerwiegenden Zwischenfällen reduzieren, so dass für die Patienten eine größtmögliche Sicherheit gewährleistet werden kann (2).

1.2.6 Prognose

Das Wiederauftreten einer AP ist bereits innerhalb des ersten Jahres nach einer PCI signifikant vermindert, was sich im weiteren zeitlichen Verlauf fortsetzt (99). Insgesamt betrachtet sind die AP-Beschwerden sowohl bei Patienten mit Z.n. Intervention als auch bei den medikamentös-konservativ Behandelten ab Beginn einer suffizienten Therapie rückläufig (68,100,101). Jedoch hat ein Vergleich zwischen PCI und optimaler medikamentöser Therapie gezeigt, dass in Bezug auf vorliegende AP die PCI einen ausgeprägteren positiven Effekt aufweist (99). Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zur 2018 veröffentlichten ORBITA-Studie, die in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie keinen signifikanten Unterschied der Prognose zwischen der PCI-Gruppe und der Placebo-Gruppe feststellen konnte (101). HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vermindern nach PCI das Risiko von erneutem Auftreten einer AP-Symptomatik, die eine stationäre Krankenhausaufnahme erforderlich macht (56). Tsunoda et al. zeigte, dass durch eine Statintherapie Restenosen verhindert werden können, aber das Auftreten von neuen Gefäßläsionen nicht abgewendet werden kann (56). Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben oder einen Myokardinfarkt zu erleiden in den Patientenkollektiven, die einer Intervention²² unterzogen wurden, ebenfalls deutlich niedriger als in einer medikamentös-konservativ behandelten Vergleichsgruppe (98). Diese Aussage trifft v.a. auf Patienten mit stabiler KHK zu, die mit einer Bypass-Operation oder einem Drug-Eluting-Stent der neuen Generation behandelt wurden (98). Neben dem Rückgang der Inzidenz von

²² Gültig für Intervention mittels CABG, Ballonangioplastie oder Everolimus-beschichtete Stents

Myokardinfarkten ist eine verminderte Anzahl von Stent-Thrombosen zu verzeichnen (98). Es gilt zu beachten, dass gegenteilige Studien existieren, die in Bezug auf Folgeereignisse einer KHK keine signifikanten Unterschiede zwischen PCI und optimaler medikamentöser Therapie aufzeigen konnten (99). Außerdem ist bei invasiven Eingriffen ein relevanter, sich positiv auf die Symptomatik auswirkender Placeboeffekt zu verzeichnen (101). In der ORBITA-Studie konnte eine PCI gegenüber einer Placebo-Intervention keinen signifikanten Vorteil generieren (101). Neuere Ergebnisse der kürzlich vorgestellten ISCHEMIA-Studie konnten im Gegensatz zu den o.g. Studien ebenfalls keine Überlegenheit einer zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie durchgeführten invasiven Therapie gegenüber eines alleinigen medikamentösen Ansatzes nachweisen (87).

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienübersicht

Die klinisch-statistische Dissertation war als retrospektive, monozentrische Studie am Universitätsklinikum Regensburg (UKR), Klinik für Innere Medizin II – Kardiologie angelegt. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Regensburg vom 22.03.2017 lag vor. Ziel der Arbeit war es, in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Indikation zu untersuchen, wie häufig sich therapeutisch relevante Befunde in der HKU ergeben. Als Grundlage hierfür wurde ein Patientenkollektiv verwendet, das die Rahmenbedingungen aus dem klinischen Alltag möglichst realitätsnah abbilden soll. Mit Hilfe der Resultate kann möglicherweise eine gezieltere Indikationsstellung erfolgen und die Anzahl von Untersuchungen ohne therapeutische Konsequenz könnte als Folge dessen reduziert werden.

2.2 Teilnehmer und Rahmenbedingungen

In der retrospektiven Studie wurden alle Patienten erfasst, die im Kalenderjahr 2016 eine elektive, diagnostische HKU im UKR erhalten haben.

2.2.1 Ausschlusskriterien

Von der Datenerhebung ausgeschlossen waren Eingriffe, die im Herzkatheterlabor durchgeführt wurden, aber einer der nachfolgenden Kategorien zugeordnet werden konnten: ambulante Behandlung (Verbringungsleistung)²³, Koronarangiographien vor operativen Klappeneingriffen und Folgeeingriffe²⁴. Nachträglich wurden weitere fünf Patienten von der Auswertung ausgeschlossen. Hierbei handelte es sich um vier Personen, bei denen die HKU aufgrund der klinischen Gesamtsituation abgebrochen wurde oder sich als nicht durchführbar herausstellte. Eine weitere Patientin zeigte eine bekannte Stenose im Bereich des Hauptstamms, die durch Kompression durch die Pulmonalarterie verursacht wurde. Somit standen unter Berücksichtigung o.g. Kriterien insgesamt 1483 Patienten für die Auswertung zur Verfügung.

²³ Der Ausschluss erfolgte aufgrund der fehlenden Follow-Up-Daten.

²⁴ Vgl. elektive Folgeeingriffe

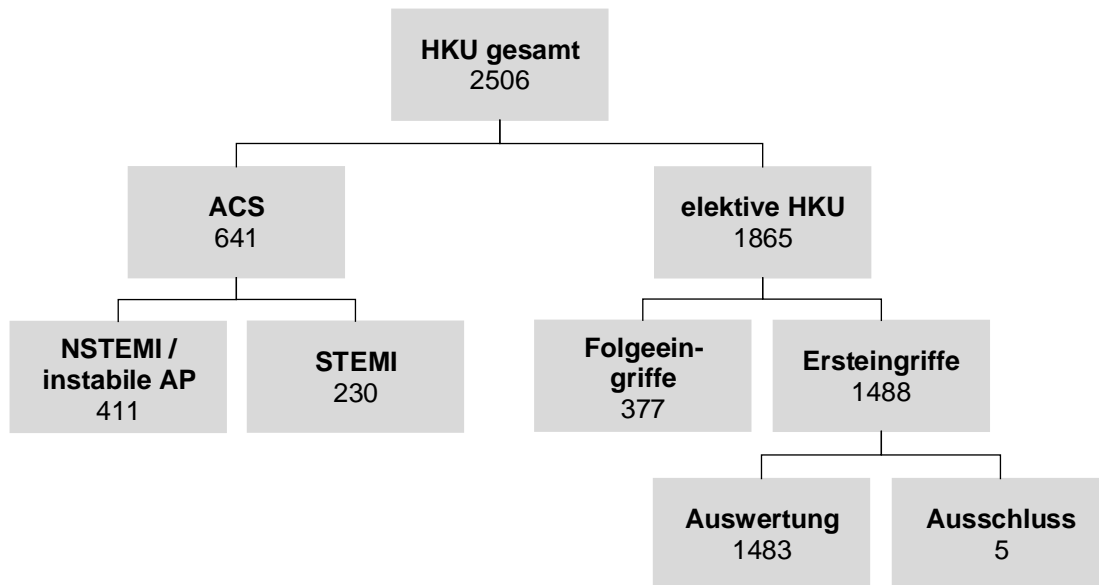


Abbildung 2: Datensatzauswahl für die retrospektive Datenerhebung. Am UKR wurden 2016 2506 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Dabei wurden 641 Untersuchungen im Zusammenhang mit einem ACS und 1865 elektive Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Für unsere Fragestellung waren 1488 Ersteingriffe relevant, von denen nach dem Ausschluss von weiteren fünf Patienten 1483 Untersuchungen für unsere Analysen zur Verfügung standen.

2.2.2 Definition der Auswertungskriterien

Elektive Ersteingriffe

Als elektive Ersteingriffe wurden geplante Herzkatheteruntersuchungen (ggf. mit Intervention / Revaskularisation), denen keine bekannte HKU aufgrund der gleichen Indikation vorausgegangen ist, definiert.

Elektive Folgeeingriffe

Elektive Folgeeingriffe sind geplante Herzkatheteruntersuchungen oder Interventionen, denen im Vorfeld bereits eine HKU vorausgegangen ist. Es ist nicht relevant, ob die invasive Untersuchung im UKR oder in einer externen Einrichtung erfolgte. Außerdem umfassen elektive Folgeeingriffe Herzkatheteruntersuchungen, die die Patienten aufgrund der exakt identischen Indikation erhalten haben bzw. wenn im Rahmen des aktuellen Krankenhausaufenthalts eine weitere HKU erforderlich war. Als Beispiele hierfür können Folge-Herzkatheteruntersuchungen, die nach einem

Untersuchungsabbruch zu einem späteren Zeitpunkt erneut begonnen wurden oder multiple Gefäßläsionen, die in einem Untersuchungsgang nicht behoben werden konnten und deshalb im zeitlichen Verlauf eine weitere HKU-Behandlung erforderten, aufgeführt werden.

Indikation zur HKU aufgrund von Klappenvitium

Die Bedingung ist erfüllt, wenn die HKU primär aufgrund eines vorliegenden Klappenvitiums durchgeführt werden musste.

Nicht präoperative Patienten

Hierunter sind Patienten zu verstehen, deren Indikation zur HKU nicht aufgrund eines Klappenvitiums gestellt wurde. Sie werden im Text als nicht prä-OP bezeichnet.

Typische Angina pectoris

Als Patienten mit typischer AP sind in der Datenerhebung Patienten klassifiziert, die gesichert oder mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit²⁵ alle drei der unter Punkt 1.1.4 Leitsymptom Angina pectoris aufgeführten Kriterien erfüllen.

Nicht typische Angina pectoris

Eine nicht typische AP ist als Thoraxschmerz definiert, der zwei von drei Kriterien einer typischen AP (vgl. Punkt 1.1.4 Leitsymptom Angina pectoris) erfüllt.

Nicht anginöser Thoraxschmerz

Nicht anginöser Thoraxschmerz lag vor, wenn maximal eines der unter 1.1.4 Leitsymptom Angina pectoris genannten Kriterien als zutreffend beschrieben wurde.

Dyspnoe

Unter der Variablen „Dyspnoe“ wurden sämtliche Atemnotbeschwerden bzw. Kurzatmigkeit der Patienten erfasst. Sie enthält sowohl belastungsabhängige Dyspnoe als auch eine in Ruhe auftretende Atemnotsymptomatik.

²⁵ Eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen wurde bejaht, wenn aufgrund der vorliegenden elektronischen Krankenunterlagen nicht ausdrücklich alle drei erforderlichen Kriterien im Arztbrief genannt waren, aber aus dem beschriebenen Zusammenhang / der beschriebenen Krankengeschichte anzunehmen ist, dass die Voraussetzungen für eine typische AP erfüllt sind.

Pumpfunktion

Als „normal“ wurde eine Ejektionsfraktion (EF) ab 55% bezeichnet (102). Eine eingeschränkte Pumpfunktion lag vor, wenn eine EF des Herzens unter 55% vorlag (102). Außerdem wurde bei einzelnen Analysen detaillierter in „leicht eingeschränkt“ (EF 45% - 54%), „mittelgradig eingeschränkt“ (EF 30% - 44%) und „schwer eingeschränkt“ (EF < 30%) unterschieden (102).

Nicht-kardiale Arteriosklerose

Die Variable „Nicht-kardiale Arteriosklerose“ wurde als zutreffend bezeichnet, wenn die untersuchten Patienten eine pAVK oder eine zerebrale Atherosklerose oder Plaques / Stenosen im Bereich der A. carotis aufwiesen.

Nikotinkonsum

Nikotinkonsum umfasste den aktuellen und früheren Gebrauch. Bei Patienten, die im Moment Nichtraucher sind, aber in der Vergangenheit geraucht haben, wurde Nikotinkonsum ebenfalls als zutreffend eingestuft.

Herzinsuffizienz

In der Auswertung wurde nur berücksichtigt, ob eine Herzinsuffizienz bereits vorbekannt war. Dies erfolgte unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Übergewicht

Patienten mit einem BMI zwischen 25 kg/m² und 30 kg/m² wurden nach der aktuellen WHO-Definition als übergewichtig eingestuft (102,103).

Adipositas

Adipositas liegt bei Personen vor, deren BMI mindestens 30 kg/m² beträgt (102,103).

Ausschluss KHK

Eine KHK wurde in der HKU ausgeschlossen, wenn keine Anhaltspunkte für pathologische Veränderungen der Koronargefäße ermittelt werden konnten.

KHK ohne Interventionsbedarf / Revaskularisationsbedarf

Dieser Befund wurde für Patienten mit einer vorliegenden KHK vergeben, bei denen keine interventionelle oder operative Behandlung erforderlich war. Die Einordnung in die Kategorie „KHK ohne Interventionsbedarf“ erfolgte unabhängig von einer möglicherweise benötigten medikamentösen Therapie.

KHK mit Indikation zur Revaskularisation

Personen in dieser Kategorie wiesen eine Indikation zur operativen oder interventionellen Revaskularisation auf.

2.2.3 Theoretische Hintergrundinformationen

Wissenschaftliche Artikel zur Erhebung des aktuellen Forschungsstandes und theoretischen Hintergrundinformationen wurden mit unterschiedlichen Suchmaschinen und in den bekannten Datenbanken gesucht. Dies umfasste die Suche in der National Library of Medicine (Medline), UpToDate, GoogleScholar, Ixquick, Google, Cochrane Library und die jeweiligen Websites der betreffenden Fachgesellschaften.

2.3 Datenerhebung und Datenaufbereitung

Datengrundlage für die Ausarbeitung bildeten die elektronisch gespeicherten Krankenakten der Patienten aus dem klinikinternen Krankenhausinformationssystem (KIS)²⁶. Die Auswertung beschränkte sich auf elektronisch im KIS vorliegende Befunde, da vorhandene Papierakten aufgrund ihres Umfangs nicht berücksichtigt werden konnten. Auf folgende elektronische Aufzeichnungen konnte zurückgegriffen werden: Aufnahmedokumente, ärztliche Entlassungsbriefe, Dokumente über die durchgeführte HKU ggf. mit Intervention, sowie Befunddokumentationen von relevanten Voruntersuchungen, wie beispielsweise von Myokardszintigraphien. Die erforderlichen Daten wurden vollständig anonymisiert und mit Hilfe eines speziell hierfür konzipierten Formulars in eine Microsoft Access 2016 (Version im Office 365 Paket enthalten) Datenbank erfasst. Jeder Datensatz erhielt automatisch einen eindeutigen Identifikationsschlüssel zugewiesen. Zudem war das Eingabeformular in be-

²⁶ Modul SAP-Healthcare, Release 6.17 mit Support Package 19, Stand 09.12.2016

stimmte thematische Teilbereiche untergliedert. Falls eine entsprechende Information zur jeweiligen Antwortoption fehlte bzw. eine Untersuchung nicht durchgeführt wurde, blieb das betreffende Feld leer. Für zusätzliche Informationserfassung standen Freitextfelder zur Verfügung. Hierbei wurden häufiger vorkommende Begriffe als Schlagworte definiert und zur verbesserten Übersicht auf einer manuellen Liste erfasst. Anschließend erfolgte der Datenexport in eine Microsoft EXCEL 2016 Tabelle (Version im Office 365 Paket enthalten). In dieser wurden die Datensätze zur Auswertung aufbereitet. Die Datenaufbereitung umfasste die Vereinzelung von Information in separate Spalten, die zuvor aufgrund der Möglichkeit einer Mehrfachauswahl, in einer Zelle gespeichert waren. Häufig vorkommenden Schlagwörtern in Freitextfeldern wurde eine eigene Spalte zugewiesen. Außerdem wurden fehlende Angaben durch nochmalige Überprüfungen / Einsicht in die elektronische Krankenakte direkt in der EXCEL-Tabelle ergänzt. Die vollständig überarbeitete Tabelle diente als Ausgangspunkt für die statistische Auswertung mittels EXCEL und SPSS (IBM SPSS Statistics 24 for Windows).

2.4 Erhobene Daten

Die benötigten Informationen wurden in unterschiedliche, thematisch zusammengehörige Erfassungsblöcke eingeteilt. Im ersten Teilbereich wurden demographische und allgemeine Informationen zu den behandelten Patienten erfasst. Geschlecht und Alter wurden als bedeutsame Parameter ausgewählt. Des Weiteren wurden Vor- und Begleiterkrankungen erhoben. Dieser Block umfasste die Variablen Übergewicht, Adipositas, eingeschränkte Pumpfunktion, KHK, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Z.n. ACS / Myokardinfarkt, nicht-kardiale Arteriosklerose, Z.n. TIA / Apoplex, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus²⁷, Niereninsuffizienz, Nikotinkonsum und eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen. Alle genannten Parameter wurden mit 0 (nichtzutreffend) und 1 (zutreffend) codiert. Einen umfangreichen Informationsblock bildete die Symptomatik und das klinische Bild, mit dem sich die betroffenen Patienten präsentierten. Die ausgewählten Variablen waren typische AP, nicht typische AP, nicht anginöser Thoraxschmerz, keine Thoraxschmerzen, Schwindel / Synkope und Dyspnoe. Zutreffende Symptome wurden mit 1, nicht zu treffende

²⁷ Unter Diabetes mellitus sind sämtliche Ausprägungen der Erkrankung erfasst (beispielsweise Typ 1 und Typ 2).

mit 0 dokumentiert. In diesem Zusammenhang wurden auffällige Ergebnisse von diagnostischen Maßnahmen, die bereits vor der HKU stattfanden, ermittelt. Die Voruntersuchungen umfassten Ergometrien und Myokardszintigraphien. Die Daten zu den beiden o.g. Ischämienachweisen waren nur eingeschränkt verfügbar, so dass die Aussagekraft dieser Auswertung beschränkt ist. Große Bedeutung kam dem Bereich zum Ergebnis der HKU zu. Sowohl pathologische als auch regelhafte Befunde wurden erfasst. Grundsätzlich wurden zwischen Ausschluss KHK, KHK ohne Interventionsbedarf / Revaskularisationsbedarf und KHK mit Indikation zur Revaskularisation unterschieden. Die Ergebnis-Parameter wurden ebenso mit 0 (nichtzutreffend) und 1 (zutreffend) codiert. Abschließend wurden sonstige als relevant eingestufte Informationen²⁸ erfasst.

²⁸ Beispielsweise detailliertere Informationen zu den Ischämienachweisen.

3 Statistische Auswertung & Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics 24 for Windows) und dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel. Die Ergebnisse der Studie wurden mit Hilfe von Microsoft Excel grafisch dargestellt. Zu Beginn wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Die Patienten wurden in die beiden Gruppen „keine bekannte KHK“ und „bekannte KHK“ eingeteilt. Außerdem wurden die Subgruppen „Ausschluss KHK“, „KHK ohne Interventionsbedarf“ und „KHK mit Indikation zur Revaskularisation“ für die Patienten ohne vorbekannte KHK definiert. Die zwei zuletzt genannten Untergruppen sind für Untersuchte mit bereits vordiagnostizierter KHK ebenfalls festgelegt worden. Hierbei wurden bei den o.g. nominalen Variablen absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Bei dem metrischen Parameter Alter wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, Minimum und Maximum errechnet. Um potenzielle Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen und dem Ergebnis der HKU erkennen zu können, wurde für jede Ergebnisgruppe eine univariante logistische Regression durchgeführt. Anschließend wurden signifikante Parameter für eine multivariante logistische Regression verwendet²⁹. Die Vergleichsgruppe bildeten jeweils die Patienten innerhalb der Gesamtgruppe „bekannte KHK“ bzw. „keine bekannte KHK“, die das entsprechende Merkmal nicht ausgeprägt hatten. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ definiert. Das Konfidenzintervall wurde zwischen 0,05 und 0,95 festgelegt. Außerdem wurde bei den ausgewählten Größen die Odds Ratio berechnet. Im Rahmen der multivariaten Analyse wurden alle relevanten Variablen in einem Modell nach der Methode „Einschluss (ENTER)“³⁰ erfasst. Die hierbei als signifikant auffallenden Parameter wurden abschließend in einem finalen Modell ebenso nach der Methode „Einschluss (ENTER)“ zusammengefasst. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) wurden in den nachfolgenden Tabellen mit „*“ gekennzeichnet.

²⁹ Details unter Punkt 4 Ergebnisse

³⁰ Alle ausgewählten Variablen werden gleichzeitig in die Berechnung aufgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die ausgewählte Patientenpopulation umfasste 1483 Patienten, die im Kalenderjahr 2016 am UKR eine elektive HKU ggf. mit Intervention erhalten haben. Das durchschnittliche Alter der Untersuchten betrug 67,4 Jahre (Standardabweichung = 11,6 Jahre) mit einer Spannweite zwischen 20 Jahren und 95 Jahren. Das untersuchte Patientengut bestand zu 33,6% (n = 498) aus Frauen und zu 66,4% (n = 985) aus Männern. Es wurde im Kollektiv in Patienten mit vorbekannter KHK und Patienten ohne bekannte KHK unterschieden.

Tabelle 1: Auswertungsgruppen

Auswertungsgruppen		Geschlecht		
		weiblich	männlich	Gesamt
keine bekannte KHK	Ausschluss KHK	106	77	183
	KHK ohne Interventionsbedarf	156	214	370
	KHK mit Indikation zur Revaskularisation	51	127	178
bekannte KHK	KHK ohne Interventionsbedarf	113	276	389
	KHK mit Indikation zur Revaskularisation	72	291	363

4.2 Patienten ohne vorbekannte KHK

Es wurden 731 Patienten im Herzkatheterlabor untersucht, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen einer KHK bestand. Für die folgenden Analysen wurden nur diese Patienten berücksichtigt.

Die Tabellen 2 und 3 zeigen die absolute Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen bzw. Symptome im Hinblick auf das Ergebnis der HKU. In Klammern ist der prozentuale Anteil angegeben, der bei Vorliegen des entsprechenden Ergebnisses von einem bestimmten Merkmal³¹ betroffen war. Es zeigte sich bei zunehmendem Schweregrad einer KHK, dass besonders die typischen Risikofaktoren für eine KHK gehäuft vorlagen. Wurde eine KHK mit Revaskularisationsbedarf aufgedeckt, litten die Patienten häufiger an einer arteriellen Hypertonie, nicht kardialer Arteriosklerose, Hyperlipidämie und Adipositas und zeigten eine Tabakrauchexposition. Das Leit-

³¹ Mehrfachnennungen waren möglich.

symptom typische AP lag vermehrt bei Patienten mit Indikation zur Revaskularisation vor.

Tabelle 2: Vorerkrankungen³²

Vorerkrankungen	Ausschluss KHK	KHK ohne Interventionsbedarf	KHK mit Indikation zur Revaskularisation
arterielle Hypertonie	102 (55,7%)	262 (70,8%)	136 (76,4%)
nicht kardiale Arteriosklerose	9 (4,9%)	39 (10,5%)	36 (20,2%)
Z.n. TIA / Apoplex	8 (4,4%)	33 (8,9%)	17 (9,6%)
Hyperlipidämie	51 (27,9%)	119 (32,2%)	82 (46,1%)
Diabetes mellitus	27 (14,8%)	81 (21,9%)	59 (33,1%)
Niereninsuffizienz	24 (13,1%)	71 (19,2%)	38 (21,3%)
positive Nikotinanamnese	58 (31,7%)	122 (33,0%)	82 (46,1%)
Übergewicht	44 (24,0%)	73 (19,7%)	38 (21,3%)
Adipositas	42 (23,0%)	124 (33,5%)	69 (38,8%)
positive Familienanamnese (kardiovaskuläre Erkrankungen)	50 (27,3%)	75 (20,3%)	51 (28,7%)
Pumpfunktion eingeschränkt	41 (2,4%)	82 (22,2%)	39 (21,9%)
Herzinsuffizienz	58 (31,7%)	139 (37,6%)	54 (30,3%)
Gesamt	183	370	178

Tabelle 3: Symptomatik

Symptomatik	Ausschluss KHK	KHK ohne Interventionsbedarf	KHK mit Indikation zur Revaskularisation
typische AP	12 (6,6%)	21 (5,7%)	31 (17,4%)
nicht typische AP	56 (30,6%)	95 (25,7%)	52 (29,2%)
nicht anginöser Thoraxschmerz	16 (8,7%)	12 (3,2%)	2 (1,1%)
keine Thoraxschmerzen	99 (54,1%)	242 (65,4%)	93 (52,2%)
Schwindel / Synkope	34 (18,6%)	86 (23,2%)	30 (16,9%)
Dyspnoe	104 (56,8%)	194 (52,4%)	102 (57,3%)
Gesamt	183	370	178

³² Mehrfachantwort möglich

4.2.1 Ausschluss KHK

4.2.1.1 Univariate logistische Regressionsanalyse

Bei 183 Patienten konnte eine KHK ausgeschlossen werden.³³ Alle anderen Patienten, bei denen eine KHK (mit oder ohne Interventionsbedarf) neu diagnostiziert wurde, dienten als Vergleichsgruppe. Die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen einzelnen Risikofaktoren und dem Ausschluss einer KHK zeigte z.T. signifikante Ergebnisse. Bei Frauen war die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Männern, dass ein KHK vorlag, deutlich geringer ($p < 0,001$). Das Fehlen einer arteriellen Hypertonie machte den Ausschluss einer KHK wahrscheinlicher ($p < 0,001$). Dies gilt ebenso für die Abwesenheit von anderen Risikofaktoren, wie z.B. nicht kardialer Arteriosklerose ($p = 0,002$), vorangegangenem Apoplex / TIA ($p = 0,044$), Hyperlipidämie ($p = 0,031$) und Niereninsuffizienz ($p = 0,041$). Bei von Adipositas ($p = 0,002$) oder Diabetes mellitus ($p = 0,003$) betroffenen Patienten wurde mit höherer Wahrscheinlichkeit eine manifeste KHK gefunden. Der Zusammenhang von höherem Lebensalter und dem Vorliegen einer KHK ist als signifikant ($p < 0,001$) zu werten.

Tabelle 4: Vorerkrankungen bei Ausschluss KHK

Vorerkrankungen & Rahmenbedingungen	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
männliches Geschlecht	0,441 (0,314-0,620)	<0,001*
höheres Lebensalter ³⁴	0,944 (0,930-0,958)	<0,001*
Pumpfunktion eingeschränkt	0,924 (0,611-1,399)	0,710
arterielle Hypertonie	0,475 (0,335-0,671)	<0,001*
Herzinsuffizienz	0,853 (0,597-1,220)	0,385
nicht kardiale Arteriosklerose	0,326 (0,160-0,665)	0,002*
Z.n. TIA / Apoplex	0,455 (0,212-0,979)	0,044*
Hyperlipidämie	0,667 (0,462-0,963)	0,031*
Diabetes mellitus	0,504 (0,321-0,792)	0,003*
Niereninsuffizienz	0,608 (0,377-0,980)	0,041*
positive Nikotinanamnese	0,782 (0,548-1,117)	0,177
Übergewicht	1,246 (0,837-1,855)	0,278
Adipositas	0,548 (0,372-0,806)	0,002*
positive Familienanamnese (kardiovaskuläre Erkrankungen)	1,259 (0,860-1,843)	0,236

³³ Vgl. Tabelle 1

³⁴ Die Variable „höheres Lebensalter“ ist eine kontinuierliche Variable. Die Odds Ratio wird hierbei pro Jahr angegeben. Das Risiko für das Vorliegen einer KHK nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu. Dies gilt auch für die nachfolgenden Tabellen in denen die Variable „höheres Lebensalter“ vorkommt.

Als einziges Symptom war nicht anginöser Brustschmerz signifikant ($p < 0,001$) mit dem Ausschluss einer KHK assoziiert.

Tabelle 5: Symptomatik bei Ausschluss KHK

Symptomatik	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
typische AP	0,669 (0,349-1,284)	0,227
nicht typische AP	1,203 (0,833-1,736)	0,324
nicht anginöser Thoraxschmerz	3,654 (1,747-7,644)	0,001*
keine Thoraxschmerzen	0,749 (0,535-1,050)	0,094
Schwindel / Synkope	0,850 (0,555-1,300)	0,453
Dyspnoe	1,121 (0,800-1,570)	0,508

4.2.1.2 Multivariante logistische Regressionsanalyse

In die multivariante logistische Regressionsanalyse wurden ausschließlich Variablen einbezogen, die bereits in der univariante logistischen Regressionsanalyse ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) aufwiesen. Als unabhängige Prädiktoren für den Ausschluss einer KHK ergaben sich weibliches Geschlecht ($p < 0,001$), jüngeres Alter ($p < 0,001$), sowie Abwesenheit von Adipositas ($p = 0,003$). Die Analyse zeigte in unserem Patientenkollektiv, dass bei koronarangiographierten Patienten mit thorakalen Beschwerden in Form von nicht anginösem Brustschmerz ($p = 0,008$) signifikant häufiger kein Hinweis für eine KHK gefunden werden konnte.

Tabelle 6: Gesamtmodell bei Ausschluss KHK

Gesamtmodell	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
höheres Lebensalter	0,938 (0,923-0,953)	<0,001*
männliches Geschlecht	0,309 (0,211-0,453)	<0,001*
Adipositas	0,526 (0,346-0,798)	0,003*
nicht anginöser Thoraxschmerz	2,959 (1,319-6,639)	0,008*

4.2.2 KHK mit Indikation zur Revaskularisation

4.2.2.1 Univariate logistische Regressionsanalyse

Bei 178 Patienten wurde eine KHK mit Indikation zur Revaskularisation diagnostiziert.³⁵ In der univariaten Analyse zeigten typische bekannte Risikofaktoren eine signifikante Korrelation mit dem Vorliegen einer revaskularisationsbedürftigen KHK. Als Vergleichskollektiv dienten Patienten ohne Revaskularisationsbedarf.³⁶ Bei Männern war im ausgewählten Kollektiv bei neudiagnostizierter KHK signifikant häufiger ($p < 0,001$) eine Revaskularisation angeraten. Diese Beobachtung gilt ebenso für höheres Lebensalter im Vergleich zu Jüngeren ($p < 0,001$). Das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie bei Diagnosestellung einer KHK wies eine deutliche Assoziation ($p = 0,009$) mit der invasiven Behandlungserfordernis auf. Patienten mit einer neu festgestellten KHK und bereits vorbekannter nicht kardialer Arteriosklerose ($p < 0,001$) hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, sich einer Revaskularisationstherapie unterziehen zu müssen. Für Diabetiker ($p < 0,001$) und Personen mit Fettstoffwechselstörungen ($p < 0,001$) konnte der eben beschriebene Zusammenhang ebenfalls gesichert werden. In diesem Kontext bestätigte sich eine signifikante Verknüpfung zwischen adipösem Habitus ($p = 0,030$) und dem erforderlichen invasiven Interventionsbedarf. Im Gegensatz dazu konnte bei Übergewicht ($p = 0,957$) kein Beweis für einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für einen notwendigen Revaskularisationsbedarf erbracht werden. Nikotinkonsum war signifikant ($p = 0,001$) mit einer invasiven Therapie verbunden. Insgesamt betrachtet war bei Patienten mit thorakalen Beschwerden ($p = 0,027$) und neudiagnostizierter KHK, signifikant häufiger eine KHK mit Revaskularisationsbedarf vorhanden. In Bezug auf eine genauere Differenzierung der Symptomatik war das Leitsymptom einer KHK „typische AP“ deutlich vermehrt mit einer Interventionsbedürftigkeit verknüpft ($p < 0,001$). Für nicht typische AP konnte in unserer Analyse kein signifikanter Zusammenhang zum Interventionsbedarf nachgewiesen werden. Hingegen war das Vorliegen von nicht anginösem Brustschmerz ($p = 0,036$) signifikant häufiger mit einer konservativen Therapieempfehlung verbunden. Das Angina-Äquivalent Dyspnoe ($p = 0,426$) war tendenziell mit einer interventionsbedürftigen KHK verbunden, jedoch wies es keine Signifikanz auf.

³⁵ Vgl. Tabelle 1

³⁶ Das Vergleichskollektiv setzt sich aus Patienten mit Ausschluss einer KHK und Patienten mit KHK ohne Interventionsbedarf zusammen.

Tabelle 7: Vorerkrankungen & Rahmenbedingungen bei Interventionsbedarf bei Erstdiagnose einer KHK

Vorerkrankungen & Rahmenbedingungen	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
männliches Geschlecht	2,242 (1,556-3,231)	<0,001*
höheres Lebensalter	1,032 (1,017-1,047)	<0,001*
Pumpfunktion eingeschränkt	1,232 (0,801-1,894)	0,342
arterielle Hypertonie	1,681 (1,141-2,478)	0,009*
Herzinsuffizienz	0,787 (0,547-1,132)	0,197
nicht kardiale Arteriosklerose	2,667 (1,666-4,270)	<0,001*
Z.n. TIA / Apoplex	1,319 (0,729-2,385)	0,360
Hyperlipidämie	1,924 (1,362-2,719)	<0,001*
Diabetes mellitus	2,043 (1,402-2,976)	<0,001*
Niereninsuffizienz	1,309 (0,859-1,994)	0,211
positive Nikotinanamnese	1,770 (1,255-2,497)	0,001*
Übergewicht	1,011 (0,670-1,528)	0,957
Adipositas	1,476 (1,038-2,099)	0,030*
positive Familienanamnese (kardiovaskuläre Erkrankungen)	1,375 (0,939-2,013)	0,102

Tabelle 8: Symptomatik bei Interventionsbedarf bei Erstdiagnose einer KHK

Symptomatik	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
typische AP	3,323 (1,969-5,608)	<0,001*
nicht typische AP	1,099 (0,756-1,596)	0,621
nicht anginöser Thoraxschmerz	0,213 (0,050-0,904)	0,036*
keine Thoraxschmerzen	0,680 (0,484-0,956)	0,027*
Schwindel / Synkope	0,731 (0,470-1,137)	0,165
Dyspnoe	1,148 (0,817-1,615)	0,426

4.2.2.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse

In der multivariaten Analyse zeigten sich typische prädisponierende Faktoren für eine KHK als statistisch signifikante Prädiktoren für einen Revaskularisationsbedarf. Höheres Alter ($p < 0,001$), Rauchen ($p = 0,004$), männliches Geschlecht ($p < 0,001$), Lipid- und Zuckerstoffwechselstörungen ($p = 0,010$ bzw. $p = 0,001$), sowie insbesondere das Vorliegen einer typischen AP-Symptomatik ($p < 0,001$) erhöhten signifikant die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK mit Indikation zur Revaskularisation.

Tabelle 9: Gesamtmodell bei Interventionsbedarf bei Erstdiagnose einer KHK

Gesamtmodell	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
höheres Lebensalter	1,049 (1,031-1,068)	<0,001*
männliches Geschlecht	2,411 (1,627-3,574)	<0,001*
Hyperlipidämie	1,630 (1,125-2,364)	0,010*
Diabetes mellitus	1,925 (1,285-2,884)	0,001*
positive Nikotinanamnese	1,779 (1,206-2,625)	0,004*
typische AP	3,872 (2,184-6,866)	<0,001*

4.3 Patienten mit bekannter KHK

Eine weitere Subgruppe stellten die 752 Patienten mit bekannter KHK dar, bei denen die HKU aufgrund eines Verdachts auf einen Progress erfolgte. Diese Patienten wurden bezüglich Prädiktoren für einen Revaskularisationsbedarf untersucht.

Tabelle 10: Vorerkrankungen bei bekannter KHK in Bezug auf Interventionsbedarf

Vorerkrankungen	KHK ohne Interventionsbedarf	KHK mit Indikation zur Revaskularisation
arterielle Hypertonie	318 (81,7%)	294 (81,0%)
Z.n. ACS / Myokardinfarkt	161 (41,4%)	143 (39,4%)
nicht kardiale Arteriosklerose	67 (17,2%)	78 (21,5%)
Z.n. TIA / Apoplex	52 (13,4%)	64 (17,6%)
Hyperlipidämie	226 (58,1%)	236 (65,0%)
Diabetes mellitus	146 (37,5%)	143 (39,4%)
Niereninsuffizienz	100 (25,7%)	102 (28,1%)
positive Nikotinanamnese	134 (34,4%)	150 (41,3%)
Übergewicht	85 (21,9%)	63 (17,4%)
Adipositas	145 (37,3%)	135 (37,2%)
positive Familienanamnese (kardiovaskuläre Erkrankungen)	83 (21,3%)	79 (21,8%)
Pumpfunktion eingeschränkt	114 (29,3%)	84 (23,1%)
Herzinsuffizienz	146 (37,5%)	110 (30,3%)
Gesamt	389	363

Tabelle 11: Symptomatik bei bekannter KHK in Bezug auf Interventionsbedarf

Symptomatik	KHK mit Indikation zur	
	KHK ohne Interventionsbedarf	Revaskularisation
typische AP	39 (10,0%)	86 (23,7%)
nicht typische AP	159 (40,9%)	117 (32,2%)
nicht anginöser Thoraxschmerz	20 (5,1%)	4 (1,1%)
keine Thoraxschmerzen	171 (44,0%)	156 (43,0%)
Schwindel / Synkope	82 (21,1%)	52 (14,3%)
Dyspnoe	211 (54,2%)	183 (50,4%)
Gesamt	389	363

4.3.1 Univariate logistische Regressionsanalyse

Die univariate logistische Regressionsanalyse ergab einen klaren Zusammenhang zwischen Interventionsbedarf bei bekannter KHK und männlichem Geschlecht ($p = 0,004$). Lag beispielsweise eine Herzinsuffizienz vor, war es wahrscheinlicher, dass eine konservative Therapie ausreichend ist ($p = 0,037$). Für weitere prädisponierende Faktoren konnte keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden. Im Hinblick auf die beschriebenen Symptome der Patienten konnte der deutlichste Zusammenhang mit dem Auftreten von typischen AP-Beschwerden und Revaskularisationsbedarf aufgezeigt werden ($p < 0,001$). Patienten mit nicht typischer AP ($p = 0,014$) oder nicht anginösem Brustschmerz ($p = 0,004$) konnten signifikant häufiger einer konservativen Therapie zugeführt werden. Traten im Vorfeld Schwindel oder eine Synkope auf, war es wahrscheinlicher, dass kein Revaskularisationsbedarf bestand ($p = 0,016$).

Tabelle 12: Vorerkrankungen & Rahmenbedingungen bei Interventionsbedarf bei bekannter KHK

Vorerkrankungen & Rahmenbedingungen	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
männliches Geschlecht	1,655 (1,180-2,321)	0,004*
höheres Lebensalter	0,995 (0,981-1,009)	0,446
Pumpfunktion eingeschränkt	0,814 (0,570-1,163)	0,258
arterielle Hypertonie	0,951 (0,659-1,374)	0,790
Herzinsuffizienz	0,724 (0,534-0,980)	0,037*
Z.n. ACS / Myokardinfarkt	0,920 (0,688-1,232)	0,578
nicht kardiale Arteriosklerose	1,315 (0,915-1,892)	0,139
Z.n. TIA / Apoplex	1,387 (0,932-2,065)	0,107
Hyperlipidämie	1,340 (0,998-1,800)	0,052
Diabetes mellitus	1,082 (0,806-1,452)	0,600
Niereninsuffizienz	1,129 (0,818-1,559)	0,460
positive Nikotinanamnese	1,340 (0,997-1,801)	0,052
Übergewicht	0,751 (0,523-1,080)	0,122
Adipositas	0,996 (0,741-1,339)	0,981
positive Familienanamnese (kardiovaskuläre Erkrankungen)	1,026 (0,724-1,452)	0,887

Tabelle 13: Symptomatik bei Interventionsbedarf bei bekannter KHK

Symptomatik	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
typische AP	2,786 (1,849-4,198)	<0,001*
nicht typische AP	0,688 (0,510-0,928)	0,014*
nicht anginöser Thoraxschmerz	0,206 (0,070-0,607)	0,004*
keine Thoraxschmerzen	0,961 (0,720-1,282)	0,786
Schwindel / Synkope	0,626 (0,427-0,917)	0,016*
Dyspnoe	0,858 (0,644-1,142)	0,294

4.3.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse

Nach Abschluss der multivariaten logistischen Regressionsanalyse stellte sich heraus, dass männliche Patienten ($p = 0,001$) mit bereits vorbekannter KHK sowie Patienten mit typischer AP-Symptomatik ($p < 0,001$) signifikant häufiger revaskularisiert werden mussten. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ($p = 0,031$), die wahrscheinlich teilweise auch mit zur Indikationsstellung für die erneute HKU geführt hat, machte das Vorliegen einer revaskularisationsbedürftigen Stenose signifikant unwahrscheinlicher. Dies gilt ebenso für das Vorhandensein von nicht anginösem Thoraxschmerz ($p = 0,006$).

Tabelle 14: Gesamtmodell bei Interventionsbedarf bei bekannter KHK

Gesamtmodell	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
männliches Geschlecht	1,782 (1,257-2,525)	0,001*
Herzinsuffizienz	0,708 (0,518-0,969)	0,031*
typische AP	2,697 (1,779-4,088)	<0,001*
nicht anginöser Thoraxschmerz	0,218 (0,073-0,650)	0,006*

4.4 Ischämienachweise

4.4.1 Ischämienachweis bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK

Patienten erhielten im Vorfeld z.T. eine Ergometrie oder eine Myokardszintigraphie. Bei 165 Patienten mit V.a. eine KHK wurde vorab ein Belastungs-EKG durchgeführt. Dabei wurde bei 84,2% (n = 139) ein auffälliges Ergebnis diagnostiziert. Unter Ergometrien mit auffälligem Ergebnis sind klinisch auffällige (z.B. während der Provokation aufgetretene Dyspnoe oder AP-Beschwerden), signifikante und nicht-signifikante ST-Streckenveränderungen und Rhythmusstörungen zusammengefasst. Aufgrund unserer weitergefassten Definition sind in unserer Datenerhebung teilweise Patienten mit nicht eindeutig pathologischem Befund im Sinne der Ergometrie-Leitlinie enthalten, d.h. unsichere Befunde wurden von den befundenden Ärzten als Indikation für eine Koronarangiographie gewertet. Davon waren 33,1% von einer neu diagnostizierten KHK mit Revaskularisationsbedarf betroffen, bei den verbleibenden 66,9% lag kein Erfordernis zur invasiven Therapie vor. Die Patienten ohne Interventionsbedarf setzen sich aus Personen mit Ausschluss einer KHK und solchen mit Erstdiagnose einer KHK ohne invasiven Therapiebedarf zusammen.

Tabelle 15: Ergometrie Ergebnis bei Patienten mit V.a. KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf

Ergebnis Ergometrie	Kein Interventionsbedarf	KHK mit Indikation zur Revaskularisation	Gesamt ³⁷
Auffälliges Ergebnis	93 (66,9%) ³⁸	46 (33,1%)	139
Unauffälliges Ergebnis	20 (76,9%) ³⁹	6 (23,1%)	26

Bei deutlich weniger Personen (n = 56) wurde als Belastungstest eine Myokardszintigraphie vor der Durchführung einer HKU veranlasst. Die im Anschluss erforderliche HKU aufgrund eines moderaten bis schweren Ischämienachweises in der Myokardszintigraphie ergab bei 42,9% die Indikation zur Revaskularisation der erstdiagnostizierten KHK. Trotz deutlichem Ischämienachweis bestand bei mehr als der Hälfte der Patienten kein Bedarf für eine invasive Revaskularisation.

Tabelle 16: Myokardszintigraphie Ergebnis bei Patienten mit V.a. KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf

Ergebnis Myokardszintigraphie ⁴⁰	Kein Interventionsbedarf	KHK mit Indikation zur Revaskularisation	Gesamt
Keine bis milde Ischämie	9 (75,0%) ⁴¹	3 (25,0%)	12
Moderate bis schwere Ischämie	16 (57,1%) ⁴²	12 (42,9%)	28
Keine Aussage möglich ⁴³	11 (68,8%)	5 (31,2%)	16

³⁷ Es wurde bei 168 Patienten mit V.a. eine KHK eine Ergometrie durchgeführt. Hiervon wurden drei Patienten (1,8%) von der Auswertung ausgeschlossen, da das Ergebnis der durchgeführten Ergometrie unbekannt war.

³⁸ Von den 93 Patienten mit einem auffälligem Ergometrieergebnis wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung bei 39 eine KHK ausgeschlossen und bei 54 eine KHK ohne Revaskularisationsbedarf festgestellt.

³⁹ Von den 20 Patienten mit einem unauffälligem Ergometrieergebnis wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung bei sechs eine KHK ausgeschlossen und bei 14 eine KHK ohne Revaskularisationsbedarf festgestellt.

⁴⁰ Grundlage für die Beurteilung des Schweregrades der Ischämie ist der SDS. Eine ausführliche Beschreibung der Schweregrade befindet sich im Glossar unter dem Punkt „SDS (Summed Difference Score)“.

⁴¹ In den neun Patienten ohne Interventionsbedarf sind zwei mit Ausschluss einer KHK und sieben mit einer neu diagnostizierten KHK ohne Revaskularisationsbedarf enthalten.

⁴² In den 16 Patienten ohne Interventionsbedarf sind vier mit Ausschluss einer KHK und 12 mit einer neu diagnostizierten KHK ohne Revaskularisationsbedarf enthalten.

⁴³ Der SDS war aus Unterlagen retrospektiv nicht zu ermitteln, weshalb bei diesen Patienten keine Beurteilung des Schweregrades der Ischämie durch die Myokardszintigraphie im Rahmen der Auswertung möglich war.

4.4.2 Ischämienachweis bei Patienten mit V.a. Progress einer KHK

Eine bei V.a. einen Progress der KHK durchgeführte Ergometrie (n = 122) ergab bei 108 Patienten eine Auffälligkeit. Trotz positivem Ischämienachweis musste nur bei etwa der Hälfte der Untersuchten eine Revaskularisation durchgeführt werden.

Tabelle 17: Ergometrie Ergebnis bei Patienten mit bekannter KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf

Ergebnis Ergometrie	Kein Interventionsbedarf	KHK mit Indikation zur Revaskularisation	Gesamt
Auffälliges Ergebnis	53 (49,1%)	55 (50,9%)	108
Unauffälliges Ergebnis	6 (50,0%)	6 (50,0%)	12
Keine Aussage möglich ⁴⁴	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2

Als diagnostische Maßnahme wurde im Vorfeld bei 104 Patienten mit V.a. Progress einer bekannten KHK eine Myokardszintigraphie durchgeführt. Der SDS war bei einem erheblichen Teil der Datensätze aus den Krankenunterlagen nicht zu ermitteln, weshalb bei diesen Patienten keine Aussage zum Schweregrad der gefundenen Ischämie im Myokardszintigramm möglich ist. Tendenziell wurde bei durchgeführter Myokardszintigraphie geringfügig häufiger eine KHK mit Indikation zur Revaskularisation diagnostiziert. Ob diese Beobachtung signifikant ist, konnte aufgrund der Datenstruktur nicht bestimmt werden.

Tabelle 18: Myokardszintigraphie Ergebnis bei Patienten mit bekannter KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf

Ergebnis Myokardszintigraphie ⁴⁵	Kein Interventionsbedarf	KHK mit Indikation zur Revaskularisation	Gesamt
Keine bis milde Ischämie	10 (43,5%)	13 (56,5%)	23
Moderate bis schwere Ischämie	16 (42,1%)	22 (57,9%)	38
Keine Aussage möglich ⁴⁶	21 (48,8%)	22 (51,2%)	43

⁴⁴ Die von der Auswertung ausgeschlossenen zwei Patienten erhielten eine Ergometrie, deren Ergebnis jedoch retrospektiv aus den vorhandenen Unterlagen nicht zu ermitteln war.

⁴⁵ Grundlage für die Beurteilung des Schweregrades der Ischämie ist der SDS. Eine ausführliche Beschreibung der Schweregrade befindet sich im Glossar unter dem Punkt „SDS (Summed Difference Score)“.

⁴⁶ SDS war aus Unterlagen retrospektiv nicht zu ermitteln, weshalb bei diesen Patienten keine Beurteilung des Schweregrades der Ischämie durch die Myokardszintigraphie im Rahmen der Auswertung möglich war.

4.4.3 Logistische Regressionsanalyse

Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse wurden nur für die Fragestellung relevante Konstellationen im Hinblick auf ihre Signifikanz überprüft. Es wurde aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit bekanntem Ischämienachweis auf eine Unterscheidung zwischen V.a. KHK bzw. V.a. Progress einer KHK verzichtet. Die nachfolgende Tabelle 19 umfasst Analysen, die nur innerhalb der Subgruppe von Patienten mit Ergometrie durchgeführt wurde. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten in der Gruppe, die die erforderlichen Kriterien nicht vollständig erfüllten. Bei der ersten geprüften Kombination wurden beispielsweise revaskularisationsbedürftige Patienten mit auffälliger Ergometrie und Dyspnoe mit allen anderen Patienten innerhalb der Subgruppe verglichen, die diese drei Kriterien nicht vollständig erfüllten. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Revaskularisationsbedarf von Patienten mit Dyspnoe und pathologischem Ergometrieergebnis konnte nicht nachgewiesen werden. Patienten mit einer auffälligen Ergometrie, die sich mit nicht typischen AP-Beschwerden präsentierten, hatten signifikant weniger revaskularisationsbedürftige Koronarsklerose. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit einer revaskularisationsbedürftigen KHK signifikant häufiger typische AP-Beschwerden und im Belastungs-EKG signifikante ST-Streckenveränderungen.

Tabelle 19: Revaskularisationsbedarf bei unterschiedlichen Konstellationen

Revaskularisationsbedarf	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
auffällige Ergometrie & Dyspnoe	0,697 (0,478-1,016)	0,060
auffällige Ergometrie & typische AP	1,526 (0,856-2,722)	0,152
auffällige Ergometrie & nicht typische AP	0,472 (0,314-0,710)	<0,001*
signifikante ST-Streckenveränderung & typische AP	2,667 (1,043-6,815)	0,040*
signifikante ST-Streckenveränderung & nicht typische AP	0,591 (0,298-1,173)	0,133

5 Diskussion

5.1 Aussagekraft und Konsequenzen bei Vorliegen unterschiedlicher prädiktiver Parameter

In dieser Arbeit wurden unterschiedliche prädiktive Parameter einer KHK in Kombination mit der präsentierten Symptomatik in Bezug auf ihre Aussagekraft genauer beleuchtet. Speziell Lebensalter, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas, familiäre Prädisposition und Tabakrauchen werden in Bezug auf die Entwicklung einer KHK als gesicherte Risikofaktoren genannt (9,11,12,14–20,24,42,45,104). Das Risiko für die Entstehung einer KHK bildet sich aus der Summe der einzelnen Parameter (14,104).

Interessanterweise zeigte sich in unserem Datensatz bei bereits bekannter KHK kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lebensalter und erforderlichem Revaskularisationsbedarf. Es konnte jedoch bei Patienten mit v.a. eine KHK mit zunehmendem Alter ein signifikanter Anstieg einer KHK mit Revaskularisationsbedürftigkeit festgestellt werden. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen aus der Literatur, aus welcher bekannt ist, dass mit steigendem Patientenalter mit einem vermehrten Auftreten von KHK zu rechnen ist (14). Ebenso ist laut der aktuellen Studienlage männliches Geschlecht als negativer Einflussfaktor für die Entwicklung einer KHK gesichert (2,17,25,27,45,104). Männer haben in unserer Auswertung sowohl für die Neudiagnostics einer KHK als auch bei Vorhandensein einer vorbekannten KHK im Vergleich zu Patientinnen einen geschlechtsassoziierten Nachteil in Bezug auf den Revaskularisationsbedarf gezeigt. Deshalb sollten v.a. ältere männliche Patienten mit KHK-spezifischen Beschwerdebild frühzeitig einer Koronarangiographie zugeführt werden.

Neben dem männlichen Geschlecht stellt der Diabetes mellitus einen weiteren gesicherten KHK-begünstigenden Faktor dar (2,6,27–30,45,104). Die beiden Datenerhebungen EUROASPIRE I und II zeigten eine ungünstigere Risikofaktorkonstellation für Diabetiker (105). Besonders Adipositas und Bluthochdruck sind gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus begleitend vorhanden (105). Eine retrospektive Datenauswertung aus Finnland beschreibt vermehrt notwendige Krankenhausaufenthalte von an Diabetes erkrankten KHK-Patienten und eine unzureichende Anwendung der etablierten Behandlungspfade bei erforderlicher Revaskularisation dieser

Patientengruppe (4). Die unvollständige Umsetzung der Empfehlungen führt bei Diabetikern mit einer revaskularisationsbedürftigen KHK zu einem verzögerten Behandlungsbeginn von hämodynamisch relevanten Stenosen (4). Eine mangelhafte Umsetzung der bestehenden Empfehlungen wird von Vehko et al. als eine mindestens zweimalige notfallmäßige Krankenhausaufnahme (z.B. aufgrund eines Myokardinfarktes oder anderer kardialer Ereignisse) innerhalb von zwei Jahren vor der ersten Revaskularisationsmaßnahme definiert (4). Andererseits ist bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Diabetes mellitus, die eine optimale medikamentös-konservative KHK-Therapie erhalten, im Verlauf keine Revaskularisation erforderlich (50,106). Die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenerhebung am UKR decken sich z.T. mit den Erkenntnissen der oben beschriebenen Studien. Diabetiker mit Erstdiagnose einer KHK mussten signifikant häufiger einer Revaskularisationsmaßnahme zugeführt werden.⁴⁷ Risikofaktoren, die die Entwicklung eines Diabetes mellitus fördern, begünstigen häufig zugleich eine KHK. Besonders bei neudiagnostizierten Diabetikern, die sich bisher meist nicht in regelmäßiger kardiologischer Betreuung befunden haben, sollte auf Hinweise für eine KHK geachtet werden. Möglicherweise könnten dadurch eine frühzeitigere Identifizierung und Intervention von relevanten Stenosen erfolgen.

Ferner begünstigt eine arterielle Hypertonie die Entwicklung einer KHK und deren Folgen (6,14,19,20,28,51,104,107,108). Eine medikamentöse Therapie in Kombination mit Optimierung von weiteren Risikofaktoren zur Senkung des Blutdrucks kann diese Tendenz deutlich abschwächen (107,108). Beim Vergleich mit den erhobenen Daten konnte ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und einer KHK nur teilweise bestätigt werden. Kannel konnte im Rahmen der Framingham-Studie ebenfalls keinen eindeutigen Zusammenhang feststellen (17). In der univariaten Analyse zeigte sich, dass das Fehlen einer arteriellen Hypertonie mit dem Ausschluss einer KHK signifikant (p -Wert $< 0,001$) assoziiert war. Diese Ergebnisse konnten jedoch in der multivariaten Auswertung und bei den Patienten mit vorbekannter KHK nicht signifikant als unabhängiger Faktor gesichert werden.

In Bezug auf die Manifestation einer KHK müssen Fettstoffwechselstörungen, speziell eine vorliegende Hyperlipidämie, näher untersucht werden. Eine nachge-

⁴⁷ Vgl. Tabelle 7 bzw. 9

wiesene Hypercholesterinämie gilt als bedeutende prädisponierende Größe für die Entwicklung einer KHK (14,17,20). Außerdem wird die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen begünstigt (28). Die prädiktive Aussagekraft einer bestehenden Hyperlipidämie auf die Interventionsbedürftigkeit konnte bei neudiagnostizierten KHK-Patienten gezeigt werden. Bei Patienten ohne KHK konnte in der univariaten Auswertung zwar bei einem Fehlen der Fettstoffwechselstörung ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, dieser ließ sich in der multivariaten Berechnung allerdings nicht weiter nachweisen. Bei vordiagnostizierter KHK ist laut unseren Daten kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn bei bekannten Hyperlipidämiestatus für die Entscheidung über den Interventionsbedarf gegeben.

Rauchen ist als schädigende kardiovaskuläre Einflussgröße bekannt (6,14,25,27–29). Es fördert die Entwicklung einer KHK (6,14,20,25,28). Studien empfehlen im Rahmen einer Lebensstilmodifikation den Nikotinkonsum einzustellen, um das resultierende Langzeitrisiko des Rauchens für kardiovaskuläre Erkrankungen zu senken (14,29). Eine Risikoreduktion auf das Ausgangsrisiko vor Beginn des Tabakkonsums ist aus Sicht der aktuellen Forschungsergebnisse nicht anzunehmen (14). Unsere Ergebnisse bestätigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen neudiagnostizierten KHK-Patienten mit positiver Nikotinanamnese und einer Revaskularisationserfordernis an den Koronargefäßen.⁴⁸ Insgesamt wies rund ein Drittel der Patienten mit KHK ohne Interventionsbedarf und fast die Hälfte Patienten mit Revaskularisationsbedarf eine positive Nikotinanamnese auf.⁴⁹

Als weitere prädiktive Parameter für eine KHK gelten Herzinsuffizienz, Adipositas und familiäre Vorbelastung (14). Diese Faktoren haben einen negativen Einfluss auf die Auswirkungen der oben beschriebenen Risikofaktoren (14). Die aktuelle Leitlinie zur diagnostischen HKU rät bei vorliegender Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-Funktion bei zusätzlicher AP oder einem positiven Ischämienachweis zur Durchführung einer HKU (2,109). Diese Handlungsempfehlung kann nicht uneingeschränkt auf unsere Ergebnisse angewandt werden. Patienten mit bekannter KHK zeigten in der multivariaten Regressionsanalyse einen signifikant gegenläufigen Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Interventionsbedarf, d.h. lag bei Patienten des

⁴⁸ Vgl. Tabelle 9

⁴⁹ Vgl. Tabelle 2

UKR eine Herzinsuffizienz vor, war eine konservative Therapie häufig ausreichend. Dies bedeutet jedoch nicht, dass eine Herzinsuffizienz vor KHK schützt, sondern es müssen für diese Patientengruppe weitere prädiktive Faktoren und die vorherrschende klinische Symptomatik zur Entscheidungsfindung für eine HKU mit möglicher Revaskularisation herangezogen werden. Deshalb rechtfertigt im Licht der hier vorliegenden Studie das alleinige Vorhandensein einer bekannten Herzinsuffizienz keine HKU. Im Rahmen der Datenauswertung konnte bei Patienten ohne KHK kein signifikanter Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und dem Fehlen einer KHK gesichert werden. Im Hinblick auf unsere Ergebnisse, sollte der Fokus v.a. auf die klinische Symptomatik zur Indikationsentscheidung für eine invasive Diagnostik gelegt werden, da diese in unserer Studie die verlässlichsten Hinweise auf eine KHK gegeben hat. Adipositas gilt ebenfalls als KHK begünstigend (11,14,32,104). In der Framingham-Studie wurde bereits 1967 festgestellt, dass eine ungünstige Gewichtsausgangslage bzw. -entwicklung nach dem 25. Lebensjahr das Auftreten des Leitsymptoms der KHK, die AP, fördert (32). Männer mit Übergewicht / Fettleibigkeit entwickeln im Verlauf häufiger eine KHK als Frauen und Männer ohne Adipositas (14,32). Die Ergebnisse am UKR bestätigen dies teilweise. Männliches Geschlecht und Adipositas konnten in der univariaten Analyse als Indiz für die Interventionsbedürftigkeit bei neu diagnostizierter KHK genutzt werden. In der multivariaten Auswertung konnte dieser Effekt jedoch nicht als unabhängiger Parameter bestätigt werden. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Entwicklung einer KHK ist die familiäre Vorbelastung. Patienten mit positiver Familienanamnese leiden häufiger an einer KHK (27,43,104,110). Es ist zu beachten, dass v.a. die Kombination mit anderen Risikoparametern, insbesondere der Risikofaktor Hyperlipidämie, die Aussagekraft dieses Kriteriums steigert (104). Morise et al. vermuten einen engen Zusammenhang zwischen prädisponierenden Faktoren und positiver Familienanamnese (104). In der vorliegenden Patientenstichprobe konnte bei rund einem Viertel eine familiäre Vorbelastung bejaht werden, aber es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten einer KHK.

Anhand der gewonnenen Informationen der überprüften prädiktiven Risikofaktoren können diese als Hinweise für die Entwicklung von klinischen Entscheidungsmodellen bei gemischten Patientenkollektiven dienen. Morise, Haddad und Beckner entwickelten beispielsweise 1997 ein Modell zur klinischen Anwendung, welches es er-

laubt auf Grund verschiedener Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für eine KHK zu bestimmen (104). Dieses Modell berücksichtigt, die Parameter Geschlecht, Alter, Thoraxschmerz / AP, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinkonsum, Familienanamnese und Östrogenstatus (104). Diese Parameter sind den in der hier vorliegenden Studie betrachteten Parametern sehr ähnlich. Die einzelnen Kriterien erhalten bei Zutreffen jeweils einen festgelegten Punktwert (104). Anhand der erreichten Gesamtpunktzahl werden drei Gruppen mit geringer, mittlerer und hoher Wahrscheinlichkeit für eine manifeste KHK unterschieden, um ein zusätzliches Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen zur Verfügung zu haben (104). Unsere Studie gibt Hinweise darauf, dass durch eine ausführliche Anamneseerhebung und eine gezielte Abfrage der o.g. prädiktiven Parameter einer KHK, bereits direkt bei Aufnahme auf den Interventionsbedarf eines Patienten geschlossen werden kann. Eine Einteilung in definierte Risikogruppen ist als sinnvoll und ökonomisch zur Entscheidung über die Durchführung einer HKU anzusehen. Anstelle der von Morise, Haddad und Beckner empfohlenen Einteilung von Patienten ohne vorbekannte KHK nach Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer KHK empfehlen wir zusätzlich bei dieser Patientengruppe den erforderlichen Revaskularisationsbedarf mit in die Bewertung einzubeziehen. Bei Patienten mit bereits diagnostizierter KHK sollte aus unserer Sicht zur Risikoabschätzung der Fokus auf den Revaskularisationsbedarf gelegt werden.

5.2 Aussagekraft und Konsequenzen der präsentierten Symptomatik der Patienten

Patienten, die eine HKU erhalten haben, stellten sich mit unterschiedlichster Symptomatik vor. Im klinischen Alltag können neben der typischen AP verschiedene Symptome den Verdacht auf das Vorliegen einer KHK begründen und somit zur Indikationsstellung für eine invasive Diagnostik führen. Das Leitsymptom der KHK, eine typische AP, wird in einem eigenen Abschnitt näher erläutert. Zusätzlich wurden die häufig geäußerten und teilweise für die Indikationsstellung mit angegebenen Beschwerden Dyspnoe und Schwindel /Synkope herausgegriffen, um diese genauer zu beschreiben.

Dyspnoe, insbesondere eine belastungsabhängige, wird vermehrt als begleitendes, einschränkendes Symptom einer KHK wahrgenommen (54,101,111). Das unspezifische Symptom kann auch Symptom einer KHK, als sogenanntes „Angina pectoris-Äquivalent“, sein (44). Eine Differenzierung ist unter Umständen z.T. schwierig vorzunehmen. Es wird z.B. als diagnostischer Parameter bei kardialen Belastungstests und zur Einschätzung der Einschränkungen im Alltag verwendet (34,101,111). Atemnot war in vorangegangenen Studien tendenziell mit unauffälligen Angiographie-Ergebnissen verbunden (34). Zum Ausschluss einer KHK oder zur Festlegung eines Revaskularisationsbedarfs, sowohl bei neu diagnostizierter KHK als auch bei bekannter KHK, ist das Symptom Dyspnoe bei der vorhandenen Patientenpopulation am UKR nicht geeignet. In diesem Zusammenhang konnten keine signifikanten Korrelationen ermittelt werden. Dies steht im Widerspruch zu einer Studie von Nakanishi et al., in der ein signifikanter Zusammenhang zwischen Atemnot und KHK festgestellt wurde (112). Es wurden v.a. im Bereich der proximalen Koronararterien pathologische Gefäßveränderungen in Form von Plaques, unabhängig vom Ausmaß der stenotischen Veränderung, gefunden (112). In einer aktuellen Studie von Paudel et al. bestätigte sich, dass Patienten mit Atemnot im Vergleich zu Patienten mit Brustschmerz bzw. Thoraxschmerz und Dyspnoe häufiger an einer KHK mit geringerem Ausprägungsgrad erkrankt sind (113). Eine Metaanalyse von Argulian et al. zeigte im Vergleich zwischen Dyspnoe und Thoraxschmerz bei Patienten mit Atemnot eine deutlich erhöhte Mortalität, trotz ähnlichem Ischämieausmaß bei Stresstestung (114). Aufgrund der unterschiedlichen Literaturergebnisse und dem nicht signifikant belegten Zusammenhang zwischen Dyspnoe und Revaskularisationsbedarf in unserer Arbeit, sollten zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine HKU weitere Indizien zur Evaluation mit einbezogen werden. Hierfür könnten beispielsweise begleitend, die in der multivarianten logistischen Regressionsanalyse ermittelten voneinander unabhängigen Parameter Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Vorerkrankungen (DM, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum und Herzinsuffizienz) und AP-Beschwerden, als Entscheidungshilfe hinzugezogen werden. Zusätzliche technische Untersuchungen (Ergometrie, Myokardszintigraphie) erbrachten in unserer Studie einen begrenzten Mehrwert zur KHK-Diagnostik. Dieses Ergebnis ist auf-

grund des retrospektiven Studienaufbaus und der ausgewählten, begrenzten Studienpopulation nur eingeschränkt zu verwerten.⁵⁰

Als weitere unspezifische Symptome werden anamnestisch häufig Schwindel bzw. Synkopen angegeben. Eine kleine, 2017 im Netherlands Heart Journal veröffentlichte Studie fand mit Hilfe von computertomographischer Angiographie heraus, dass Patienten, die aufgrund einer kardial-bedingten Ursache synkopierten, häufiger und schwerer an einer KHK erkrankt sind, als synkopierte Patienten, bei denen eine kardiologische Problematik nicht vorhanden war (115). Synkopen sind bei den über 65-Jährigen für rund 2,5% der Grund für eine PCI (116). Zum Ausschluss einer KHK oder zur Festlegung des Revaskularisationsbedarfs ist das unspezifische Symptom Schwindel bzw. Synkope⁵¹ bei der vorhandenen Patientenpopulation am UKR sowohl bei Patienten ohne vorbekannte KHK als auch bei Patienten mit V.a. Progress einer bekannten KHK wenig prädiktiv. In diesem Zusammenhang konnten keine signifikanten Konstellationen ermittelt werden. Es besteht Anlass zur Annahme, dass die aufgetretene Synkope bzw. der Schwindel nicht aufgrund einer KHK bedingt waren. Zur Entscheidung für eine Koronarangiographie ist das Heranziehen weiterer präsentierter Symptome, ähnlich dem vorher beschriebenen unspezifischem Parameter Dyspnoe, zu empfehlen.

5.3 Vergleich auffälliger Ergometrieergebnisse bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf

Die Ergometrie kann als einfach durchzuführende diagnostische Maßnahme genutzt werden, allerdings variiert die Aussagekraft in Abhängigkeit vom Geschlecht der Probanden (6,28,47,117,118). Neben der Diagnostik einer KHK kann die Ergometrie auch zur Beurteilung weiterer kardialer Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien) eingesetzt werden (117). Die entsprechenden Indikationen werden ausführlich im „Manual zum Stellenwert der Ergometrie“ und in der nationalen Versorgungsleitlinie für die chronische koronare Herzkrankheit diskutiert (54,117). Außerdem werden Sensitivität und Spezifität trotz diagnostischer Standards subjektiv

⁵⁰ Vgl. Abschnitt 5.3 und 5.4

⁵¹ In unserer Studie wurden die beiden möglichen KHK-Ausprägungen Schwindel und Synkope zu einer Variablen zusammengefasst.

durch die Untersucher und auswertenden Personen beeinflusst (47). Nicht zu vernachlässigen sind zudem die Rahmenbedingungen (z.B. Medikation, patientenbedingte Faktoren) (117,119,120). Insgesamt betrachtet weist ein Belastungs-EKG eine mäßige Sensitivität (45 – 50%) und eine gute Spezifität (85 – 90%) als diagnostisches Mittel einer stabilen KHK auf (74).

Im Rahmen unserer Datenerhebung zeigte sich, dass bei insgesamt 85,2% (247 aus 290) der vor Herzkatheteruntersuchungen durchgeführten Ergometrie-Untersuchungen⁵² ein auffälliger Befund erhoben wurde. Somit errechnet sich für Patienten mit einem auffälligen Ergometrieergebnis ein positiver prädiktiver Wert für die Notwendigkeit einer Revaskularisation von 33,1% bei noch nicht vorbekannter KHK und ein positiver prädiktiver Wert von 50,9% bei Patienten mit vorbekannter KHK.⁵³ Die Daten, die als Berechnungsgrundlage dienen, sind in Tabelle 15 und Tabelle 17 einsehbar. Dem zu Folge müssen Ergometriebefunde kritisch hinterfragt werden und in Zusammenschau mit der klinischen Präsentation des Patienten beurteilt werden. Im weiteren Verlauf sollte bei grenzwertigen Ergebnissen zur Diagnosesicherung und weiteren Therapieentscheidung ggf. ein weiterer Ischämienachweis mittels einer ergänzenden Methode angewendet werden. Im Rahmen unserer Arbeit wurden unter „auffälligem Ergometriebefund“ krankheitsbedingte EKG-Veränderungen und Beschwerden, die nicht zwingend spezifisch für eine KHK sind, während des Ischämienachweises erfasst, wenn diese allein oder zusammen mit der Symptomatik die Grundlage für die Untersuchung waren. Hierunter fielen beispielsweise klinisch auffällige Symptomatik während der Belastung, Rhythmusstörungen, aber auch grenzwertige und signifikante ST-Streckenveränderungen. Entscheidend für die Beurteilung des Elektrokardiogramms des nicht-invasiven Ischämienachweises sind v.a. die nach dem J-Punkt folgenden 60-80 Millisekunden (54,117). Ist die ST-Strecken-Senkung in diesem Bereich horizontal oder deszendierend von mehr als 0,1 mV verlaufend, kann dies als Hinweis auf eine KHK betrachtet werden (54,117). Das Auftreten dieser Veränderungen in korrespondierenden Ableitungen bestärkt den KHK-Verdacht (117). Bei sehr ausgeprägten ST-Streckensenkungen (> 0,2 mV) oder der Ma-

⁵² Die angegebenen Zahlen sind nur eingeschränkt verwertbar, da nur bei einem kleinen Teil der Gesamtstudienpopulation bekannt war, dass ein Ischämienachweis vor der HKU durchgeführt wurde.

⁵³ PPW (Patienten ohne bekannte KHK): 46/139=33,1%, PPW (Patienten mit vorbekannter KHK): 55/108=50,9%

nifestation in mehreren EKG-Ableitungen ist von einem größerem Ausmaß der KHK auszugehen (120). Andere Studien empfehlen, den Fokus beispielsweise nicht nur verstärkt auf ST-Streckensenkungen im EKG während sondern auch auf QT-Zeit-Verlängerungen direkt nach dem Belastungstest zu richten, um die gezielte Identifizierung von KHK-Patienten mittels Ergometrie zu verbessern (121). Eine niedrige Belastbarkeit (<75 Watt) und ein zu geringer systolischer Blutdruckanstieg (< 130 mmHg) sind ebenfalls hinweisend auf eine KHK (117). Diese beiden Kriterien zum Vorliegen einer KHK müssen im Licht der hier vorliegenden Studie jedoch beim einzelnen Patienten kritisch hinterfragt werden, da zusätzlich vorliegende Begleiterkrankungen (z.B. muskuloskelettal) den Ergometriebefund verfälschen können. Sind während des Belastungselektrokardiogramms komplexe ventrikuläre Arrhythmien (z.B. ventrikuläre Tachykardie) aufgetreten, gelten sie als wahrscheinlichkeitserhöhend für das Vorliegen einer KHK (117). Zugleich gelten prognoserelevante ventrikuläre Rhythmusstörungen als Indikation für eine HKU (31,122). Dies kann in der Praxis dazu führen, dass bereits bei Patienten mit gehäuft auftretenden ventrikulären Extrasystolen vermehrt eine diagnostische HKU zum Ausschluss von schwerwiegenden kardialen Problemen durchgeführt wird, obwohl diese invasive Maßnahme im Einzelfall nicht zwingend erforderlich gewesen wäre. Die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Koronarangiographie gestaltet sich im klinischen Alltag für die Untersucher aufgrund eines gewissen Sicherheitsbedürfnisses und dem Ziel, dem Patienten die bestmögliche Therapie zu ermöglichen, verständlicherweise z.T. als schwierig.

In unserer Arbeit legten wir bei den Patienten mit durchgeführter Ergometrie den Schwerpunkt auf Zusammenhänge zwischen Symptomatik und dem anschließend im Belastungstest festgestellten Befund. Patienten mit anamnestischer Dyspnoe erzielten signifikant häufiger ein auffälliges Ergometrieergebnis ohne Revaskularisationsbedarf.⁵⁴ Das Auftreten von schwerer Dyspnoe während des Belastungstests gilt als absolute Abbruch-Indikation des nicht-invasiven Ischämienachweises (117). In diesem Kontext ist zu bedenken, dass das Symptom Atemnot bei einer Vielzahl von Differenzialdiagnosen ebenfalls begleitend vorhanden ist und nicht spezifisch auf eine KHK hinweist, so dass dies als möglicher Erklärungsansatz des Ergebnisses in

⁵⁴ Vgl. Tabelle 19

unserer retrospektiven Datenerhebung in Frage kommt. Diese Aussage wird durch eine frühere Studie unterstützt, die nachwies, dass Dyspnoe signifikant häufiger mit einer unauffälligen Koronarangiographie assoziiert ist (34).

Aufgrund der erläuterten Ergebnisse in den vorangegangenen Abschnitten und den z.T. deutlichen Zusammenhängen zwischen der Symptomatik und der Krankheitsausprägung in unserem Patientenkollektiv aus dem klinischen Alltag, ist bei der Durchführung eines nicht-invasiven Ischämienachweises mittels Ergometrie jeweils individuell für jeden Patienten zu bedenken, ob die Leitlinienempfehlung in der Praxis sinnvoll angewendet werden kann. Ein existierender Zusammenhang zwischen Ergebnis des Belastungstests und dem Vorliegen einer KHK wurde bereits in vergangenen Studien nachgewiesen (34). Insbesondere unter Berücksichtigung eines zunehmenden Patientenalters wird die Aussagekraft des Belastungs-EKGs deutlich gesteigert (34). Anders als in den beschriebenen Literaturquellen, haben die vorliegenden Informationen zu den durchgeführten Belastungstests bei Patienten des UKR nur einen eingeschränkten Mehrwert für die Diagnosestellung erbracht. Ein besonderes Augenmerk ist aus unserer Sicht dabei zusätzlich auf die klinisch präsentierte Symptomatik zu legen, um die Vortestwahrscheinlichkeit besser abschätzen zu können. Außerdem sind die Empfehlungen zur Indikation einer Ergometrie und die Kriterien zur KHK-Risikostratifizierung bei auffälligem Belastungs-EKG-Befund im Klinikalltag gezielter zu integrieren.

5.4 Vergleich auffälliger Myokardszintigraphie bei Patienten mit und ohne Interventionsbedarf

Für die Diagnose einer stabilen KHK kann ein Stress-SPECT genutzt werden. Dabei unterscheidet sich die Ergebnissicherheit nach der gewählten Methode (74). Bei einem Stress-SPECT mit Vasodilatator-Belastung ist das Ergebnis hinsichtlich Sensitivität und Spezifität geringeren Schwankungen unterworfen als mit physischer Belastung (90% – 91% vs. 73% – 92% bzw. 75% - 84% vs. 63% - 87%) (74). Welche der beiden Optionen genutzt wurde, wurde in dieser Arbeit nicht erfasst, da die Untersuchungen z.T. außerhalb des UKR von externen Praxen oder Kliniken durchgeführt wurden. Insgesamt wurde bei 160 Patienten vorab eine Myokardszintigraphie durch-

geführt.⁵⁵ Zur Beschreibung des Ischämieausmaßes wird der SDS⁵⁶ genutzt (123). Die nachfolgend diskutierten Ergebnisse sind auf die Subgruppe von Patienten mit Myokardszintigraphie und bekanntem SDS beschränkt. Ob die erhobenen Erkenntnisse dieser Subgruppe signifikant sind, konnte aufgrund der Datenstruktur und der geringen Fallzahl nicht bestimmt werden. Deshalb beschränkten wir uns auf eine deskriptive Beschreibung der Beobachtungen.

Patienten innerhalb der Subgruppe litten laut unseren Auswertungen bei V.a. eine KHK seltener an einer schwergradigen Ischämie (SDS > 8 Punkte) oder einer moderaten Ischämie (SDS 5 – 8 Punkte) mit Revaskularisationsbedarf. Eine denkbare Ursache für die unerwarteten Ergebnisse könnte evtl. der geringe Stichprobenumfang sein, wodurch eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zustande gekommen sein könnte. Patienten mit typischen Symptomen haben eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer revaskularisationsbedürftigen KHK, so dass keine weitere vorherige Ischämiediagnostik erforderlich war. Die betroffenen Patienten haben vermutlich direkt eine Koronarangiographie erhalten und waren folglich nur zu einem geringen Prozentsatz in der Subgruppe mit Myokardszintigraphie enthalten. Die genauere Differenzierung im Hinblick auf den ermittelten SDS zeigte jedoch eine bessere Übereinstimmung mit dem tatsächlichen Interventionsbedarf als das Belastungs-EKG (123).

Bei V.a. auf Progress einer bekannten KHK bestand sowohl bei Patienten mit höhergradiger als auch mit geringgradiger Ischämie vermehrt ein invasiver Interventionsbedarf. Eine denkbare Erklärung für dieses Ergebnis könnte eine Einschränkung der Durchblutung aufgrund von endothelialer Dysfunktion oder mikrovaskulären Beeinträchtigungen sein (124). Diese Veränderungen können sich in der SPECT-Myokardszintigraphie bereits frühzeitig demarkieren, aber stellen sich oft nicht ausreichend im Rahmen einer HKU dar (124,125). Außerdem ist bei schwerer, diffuser Ausprägung der KHK die Aussagekraft des Ischämienachweises nur begrenzt verwertbar, so dass die Gefahr einer Fehlinterpretation zum Nachteil des Patienten besteht (124).

⁵⁵ Vgl. Tabelle 16 und Tabelle 18.

⁵⁶ Vgl. Glossar SDS. Bei einem Teil der Patienten war aus den Patientenakten der SDS nicht zu ermitteln, da die Weitergabe des konkreten SDS an die nachbehandelnden / mitbehandelnden Stellen erst nach und nach während des untersuchten Zeitraums am UKR eingeführt wurde.

5.5 Indikationen einer HKU mit besonderem Fokus auf das Leitsymptom Angina pectoris – Vergleich Praxis, aktuelle Studienlage & Leitlinie

Die aktuelle Leitlinie „Diagnostische Herzkatheteruntersuchung“ und die „2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization“ empfehlen eine HKU bei Vorliegen einer typischen Symptomatik bzw. bei deutlichen Hinweisen auf das Vorliegen einer KHK, sofern der invasive diagnostische Eingriff eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht und einen prognostischen Vorteil liefert (2,7,54). Bezogen auf das vorliegende Patientenkollektiv bestand bei 36,5% (n = 541) ein interventionsbedürftiger Befund. Bei knapp zwei Dritteln (63,5% (n = 942) konnte eine KHK durch den invasiven Eingriff ausgeschlossen werden bzw. eine konservative Behandlung eingeleitet / fortgeführt werden. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass bei den zuletzt genannten Patienten eine Koronarangiographie nicht zwingend erforderlich gewesen wäre. Dies gilt speziell für Patienten mit bekannter KHK. Sie haben neben dem Wissen, dass sich ihre Erkrankung als nicht revascularisationsbedürftig erwiesen hat, keinen weiteren Vorteil aus der HKU erlangt. Für Patienten, bei denen eine KHK vor der Untersuchung nicht bekannt war, ist diese Erkenntnis nur eingeschränkt gültig. Bei Patienten, bei denen eine nicht-stenosierende KHK bereits nicht-invasiv nachgewiesen wurde, besteht im Regelfall keine Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie. Entsprechend der neuen Leitlinie ist die Indikation für einen Therapiebeginn bei Vorliegen einer typischen Symptomatik unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht der Patienten ohne weitere Diagnostik gegeben (6). Bei asymptomatischen Patienten mit V.a. KHK sollten auch extrakardiale Manifestationen einer Arteriosklerose, z.B. das Vorliegen von Carotis-Plaques in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden (6). Ebenso wie eine HKU bieten nicht-invasive bildgebende Verfahren, unter Beachtung der Vortestwahrscheinlichkeiten, die Möglichkeit, das Ausmaß der Erkrankung genauer zu ermitteln und ggf. weitere Therapie-schritte einzuleiten (54). Bei der nicht-invasiven Diagnostik können funktionelle und morphologische Nachweismethoden unterschieden werden (54). Das Darstellen von morphologischen Veränderungen ist beispielsweise durch eine Computertomographie (CT) der Koronarien (mit Kontrastmittel) oder ein CT zur Koronarkalkquantifi-

zierung (nativ) möglich (6,54). Zeigen sich Veränderungen der Koronarien ist die Indikation für eine medikamentöse KHK-Therapie mittels Bildgebung gesichert (6,54). Stellt sich in der nicht-invasiven Bildgebung eine revaskularisationsbedürftige Stenose dar, bietet dem gegenüber eine HKU den Vorteil einer direkten Interventionsmöglichkeit. In unserer Studie legten wir den Fokus auf die beiden funktionellen, nicht-invasiven KHK-Nachweismethoden Ergometrie und Myokardszintigraphie, weil die anderen verwendeten Methoden in unserem Patientenkollektiv in zu geringer Fallzahl enthalten waren. Mit Hilfe der beiden genannten funktionellen Verfahren kann eine belastungsinduzierte Minderdurchblutung der koronaren Gefäße, z.B. in Form von AP-Beschwerden, nachgewiesen werden (6,54). Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten erläutert wurde gestaltet sich ein KHK-Nachweis mit diesen beiden Methoden eher schwierig. Trotz auffälligem Ischämienachweis wurde bei einzelnen Patienten eine KHK durch eine Koronarangiographie ausgeschlossen.⁵⁷ Durch die invasive Diagnostik konnte bei diesen Patienten die Indikation zur lebenslangen medikamentösen Therapie überprüft und revidiert werden. Für diese kleine Patientengruppe bestand der Nutzen der Koronarangiographie v.a. in der Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen und den aus einer lebenslangen medikamentösen Therapie resultierenden Einschränkungen. Anders stellt sich die Situation bei Vorliegen von revaskularisationsbedürftigen Stenosen dar, bei denen Diagnostik und Indikationsstellung zur invasiven Versorgung in einem Untersuchungsgang durchgeführt werden können. Neben diesen direkt nachvollziehbaren Vorteilen ist bei einer HKU ein relevanter Placeboeffekt zu beachten (101,126). Dieser zeigt einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der Intensität der Symptomatik und führt zu einer Lebensqualitätssteigerung (101,126). Die multizentrische, prospektive, doppelblinde in Großbritannien abgeschlossene ORBITA-Studie konnte den Effekt durch eine Schein-HKU ohne Intervention nachweisen (101). Es wurde dabei erstmalig besonders eindrucksvoll nachgewiesen, dass eine PCI keinen Einfluss auf die Verbesserung der Symptomatik von Patienten mit stabiler KHK unter Belastung hat (101). Der anti-anginöse Effekt einer PCI wird durch die Größe einer Stenose beeinflusst (127). Je hochgradiger eine Stenose ist, desto ausgeprägter ist der Placeboeffekt auf die Besserung der Symptomatik, der durch eine PCI erzielt werden kann (127). Insbesondere das Auftreten und die Schwere der AP-Beschwerden bei Belas-

⁵⁷ Vgl. Tabelle 15 und Tabelle 16

tung nehmen bei optimal medikamentös behandelten Patienten mit stabiler KHK aufgrund des Placeboeffekts ähnlich stark ab, wie bei identisch behandelten Patienten, bei denen tatsächlich eine PCI durchgeführt wurde. (101). Aufgrund der Erkenntnisse der ORBITA-Studie, ist anzunehmen, dass das Unterlassen einer Intervention in nicht zwingend revaskularisationsbedürftigen Fällen oder das Übersehen von relevanten Stenosen nicht unmittelbar mit negativen Folgen für den einzelnen Patienten verbunden ist. Unsere Datenerhebung zeigte, dass bei 63,5% des Gesamtkollektivs keine Revaskularisation erforderlich war. Eine zurückhaltendere Indikationsstellung zur Koronarangiographie könnte diesen Patienten, die mit dem invasiven Eingriff verbundenen, Risiken ersparen. Andererseits würde dadurch wahrscheinlich ein Teil der Patienten mit KHK nicht diagnostiziert und dem zur Folge eine effektive medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen vorenthalten. Bei den unentdeckten Patienten besteht das Risiko einer Verschlechterung der KHK und den damit verbundenen negativen Konsequenzen. Aus unserer Sicht gestaltet es sich im klinischen Alltag deshalb schwierig, sich bei Patienten mit typischen Beschwerden einer stabilen KHK, gegen eine HKU zu entscheiden. In den o.g. 63,5% sind Patienten mit bekannter KHK enthalten, die keinen Progress ihrer Erkrankung aufwiesen. Bei dieser Patientengruppe würde im Licht der hier vorliegenden Studie das Unterlassen einer HKU mehrheitlich keine Nachteile für die Patienten mit sich bringen, da eine medikamentöse Therapie bereits vorbesteht und aus der HKU keine zusätzlichen Vorteile erlangt werden können. In der klinischen Praxis sollte verstärkt auf die Symptomatik, insbesondere eine akute Veränderung der Beschwerden, geachtet werden, um eine fundierte Entscheidung für oder gegen eine HKU ggf. mit Revaskularisation treffen zu können. Ähnlich zu unserer Studie wurde in der ORBITA-Studie der Fokus auf Patienten mit stabiler AP gelegt. Personen mit ACS wurden nicht in die Studie aufgenommen. Als Nachteil der ORBITA-Studie können der geringe Umfang der Studienpopulation und der mit sechs Wochen kurze Nachbeobachtungszeitraum angesehen werden. Trotz dieser beiden Kritikpunkte kann die ORBITA-Studie als qualitativ hochwertige Studie herangezogen werden. Sie hinterfragt kritisch den Nutzen einer HKU mit Revaskularisation bei optimaler medikamentöser Therapie des Patienten. Ähnliches gilt für die COURAGE-Studie, bei der der Effekt einer PCI zusätzlich zu medikamentöser Therapie der KHK untersucht wurde (70). Hierbei zeigte sich eine Reduktion der AP-Beschwerden nach einer PCI (70). Eine langfristige Prognoseverbesserung durch das Verhindern von Klinikaufenthalten

bei ACS, Senkung der Anzahl nicht tödlicher Myokardinfarkte und Tod nach erfolgreicher PCI konnte nicht nachgewiesen werden (70). Die FAME-2-Studie bestätigte diese Ergebnisse in Bezug auf die harten Endpunkte Tod und Myokardinfarkt (86). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit PCI und einer FFR-Messung im Beobachtungszeitraum seltener eine weitere Revaskularisation benötigten (86). Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen aber fehlenden Hinweisen auf eine Ischämie erlitten bei einer optimalen medikamentösen Therapie keinen prognostischen Nachteil (86). Diese beiden Studien bestärken die Erkenntnis der ORBITA-Studie, dass bei bestätigtem Ischämienachweis von Stenosen und klinischer Symptomatik eine alleinige medikamentöse Behandlung eine adäquate Therapie einer stabilen KHK darstellt. Auf Grundlage dessen und der klinischen Hinweise unserer Studie ist eine strengere Indikationsstellung zur HKU ggf. mit Revaskularisation zu empfehlen, da das Nichtdiagnostizieren einer bestehenden KHK keine unmittelbaren, negativen Konsequenzen für die Patienten mit sich bringt. Eine generalisierte Empfehlung zur HKU ggf. mit Revaskularisation bei stabiler AP zur genauen Bestimmung des Ausmaßes einer KHK und zur Symptomlinderung kann daher nicht ausgesprochen werden. Die Indikation zur Revaskularisation bei stabiler KHK ist jedoch bei symptomatischen Stenosen (mehr als 50% des Gefäßlumens verschlossen), die medikamentös nicht beherrschbar sind, und bei prognoserelevanten Stenosen (z.B. Hauptstammstenose) gegeben (31).

Die vorliegende wissenschaftliche Untersuchung zeigte mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) auf, dass eine typische AP-Symptomatik auf eine interventionsbedürftige KHK hinweist. Dieses Ergebnis ist übereinstimmend mit aktuellen Erkenntnissen verschiedener Studien (2,5,6,28). Patienten mit typischer (stabiler) AP haben mit bis zu 89-prozentiger Wahrscheinlichkeit eine stenosierende KHK (2,6,28,31). Damit die diagnostisch-prognostische Lücke für die verbleibenden Patienten geschlossen werden kann, müssen weitere Parameter herangezogen werden. Beim Vergleich der Interventionsbedürftigkeit zwischen Personen mit Erstdiagnose einer KHK und bereits vorbekannter KHK mit Interventionsbedarf war diese Tendenz zum Revaskularisationsbedarf bei den zuerst Genannten noch deutlicher ausgeprägter. Die aktuellen Empfehlungen raten zu einer Zuführung von symptomatischen Patienten mit typischer AP zur HKU ohne weitere Vordiagnostik. Unsere Ergebnisse aus der klinischen Praxis unterstützen dies. Passend zu dieser Vermutung steht die Erkenntnis,

dass die Patientenangabe von nicht anginösem Thoraxschmerz eine ausgeprägte Assoziation ($p = 0,008$; Odds Ratio 2,959) mit dem Ausschluss einer KHK aufweist. Ebenso deuten auch bei Patienten mit bekannter KHK in der Regel nicht anginöse Thoraxschmerzen nicht auf einen Interventionsbedarf hin. In der multivariablen Analyse erwiesen sich nicht anginöse Brustschmerzen und das vollständige Fehlen von thorakalen Schmerzen als stärkste Prädiktoren für einen nicht vorhandenen Revasikularisationsbedarf. Im klinischen Alltag sollte deshalb der detaillierten Evaluation von Thoraxschmerzen eine besondere Bedeutung beigemessen werden. Eine genaue Anamnese kann eine zeitnahe Entscheidungsfindung über die Erforderlichkeit einer invasiven Diagnostik fördern. Wäre nicht anginöser Thoraxschmerz als Indikation für eine HKU, sowohl bei Patienten mit vorbekannter KHK als auch bei Patienten ohne vordiagnostizierte KHK, abgelehnt worden, wären im vorliegendem Patientenkollektiv von 54 Patienten mit nicht anginösem Thoraxschmerz zwei Patienten mit einer möglichen revasikularisationsbedürftigen KHK bei einer strengeren Indikationsstellung nicht entdeckt worden. Einer der beiden Patienten hatte eine subtotale Stenose des ca. drei Millimeter durchmessenden R. intermedius. Außerdem hatte der 71-jährige Patient ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil, das eine bekannte, bereits in der Vergangenheit intervenierte KHK, arterielle Hypertonie, DM, Hyperlipidämie, vaskuläre Erkrankungen und Z.n. Nikotinkonsum umfasste. Die Intervention könnte aufgrund des Gesamtbildes prognostisch relevant gewesen sein. Der zweite Patient war 61 Jahre alt mit Z. n. STEMI vor einigen Monaten und fortgesetzten Nikotinkonsum. Im Rahmen des vorangegangenen Myokardinfarktes musste die RCA langstreckig gestentet werden. Als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren waren eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie und ein Schlafapnoe-Syndrom bekannt. Bei diesem Patienten handelt es sich um einen Sonderfall. Aufgrund der beschriebenen kardialen Vorgeschichte wird im klinischen Alltag eine großzügigere Indikationsstellung zur Koronarangiographie praktiziert. Unter den im betrachteten Aufenthalt angegebenen nicht anginösen Thoraxschmerzen wurde in der HKU eine In-Stent-Restenose der distalen RCA mit grenzwertiger FFR (0,8) diagnostiziert. Somit handelt es sich laut Definition nicht um eine prognostisch relevante Stenose. Die durchgeführte PCI eines weiteren Patienten mit bekannter KHK und einem DM kann diskutiert werden. Der 72-Jährige gab anamnestisch Synkopen ohne typische AP an. Bei erneutem gezieltem Nachfragen während der HKU beschrieb er die Beschwerden als typische AP. In der Koronarangiographie stellte sich eine visuell mittel- bis

hochgradige In-Stent-Restenose im mittleren RIVA dar. Eine FFR-Messung erfolgte vor der Revaskularisation nicht. Rückblickend wäre die PCI mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zwingend erforderlich gewesen. Dieser Patient ist aufgrund der gegensätzlichen Informationen in Arztbrief und Herzkatheterbefundbericht bezüglich seiner Symptomatik neu zu bewerten und sollte nicht der Subgruppe mit nicht anginösem Thoraxschmerz zugeordnet werden. Somit wären insgesamt zwei der betroffenen Patienten mit stabiler KHK und nicht anginösem Thoraxschmerz durch das Unterlassen der HKU bei einer strengeren Indikationsstellung übersehen worden. Zusammengefasst hätte aus unserer Sicht maximal ein Patient bei Unterlassen der HKU möglicherweise einen relevanten prognostischen Nachteil erleiden können. Jedoch ist es unserer Meinung nach vertretbar, nicht anginösen Brustschmerz nicht als Indikation für eine Koronarangiographie zu werten. Unterstützt wird unsere Sichtweise durch die vor Kurzem veröffentlichte ISCHEMIA-Studie, die keine Vorteile einer frühen invasiven Therapie gegenüber einem konservativen Therapieansatz feststellen konnte (77).

Die Durchführung einer Ergometrie bzw. einer Myokardszintigraphie als nicht-invasive Ischämietestung erwiesen sich zur Identifizierung des Revaskularisationsbedarfs unter den o.g. Einschränkungen in unserer Studienpopulation nicht als zielführend.⁵⁸ Die als auffällig befundeten Untersuchungen wiesen einen schlechten positiven prädiktiven Wert auf. Eine Ergometrie hat in der KHK-Diagnostik zu Gunsten von bildgebenden Verfahren an Bedeutung abgenommen (6,54). Damit der diagnostische Nutzen der Ergometrie besser ausgeschöpft werden kann, sollten die altersspezifischen Vortestwahrscheinlichkeiten für eine KHK beachtet werden. In der aktuellen Leitlinie für die stabile KHK sind für die entsprechenden Altersgruppen, unterschieden nach Geschlecht, die jeweiligen Vortestwahrscheinlichkeiten in Bezug auf eine stenosierende KHK bei Thoraxschmerzen und Dyspnoe einsehbar (6,28,39). Bei Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit hat eine nicht-invasive Ischämietestung im Vergleich zu Patienten mit geringerer Vortestwahrscheinlichkeit die beste Aussagekraft. Für männliche Patienten über 70 Jahre mit typischer AP ist beispielsweise die höchste Vortestwahrscheinlichkeit mit hohem prädiktivem Wert gegeben (6,28,39). In dieser Patientengruppe würde eine positive nicht-invasive

⁵⁸ Vgl. oben unter Punkt 5.3 und Punkt 5.4

Ischämietestung mit hoher Sicherheit auf die Diagnose einer stenosierenden KHK hinweisen. Wiesen in unseren Auswertungen Patienten mit signifikanten ST-Streckenveränderungen bei einer Ergometrie zusätzlich typische AP auf, musste vermehrt eine PCI durchgeführt werden. Insgesamt war das Leitsymptom typische AP bei Personen mit Belastungs-EKG in unserem Patientenkollektiv in geringem Umfang vertreten. Als Grund hierfür kann vermutet werden, dass Patienten mit typischen AP-Beschwerden direkt eine HKU erhalten,⁵⁹ und somit weitere Ischämienachweise vorab nicht durchgeführt werden. Innerhalb unserer Subgruppe mit durchgeführter Ergometrie wurde bei Patienten, die über nicht typische AP berichteten und einen auffälligen Ergometriebefund hatten, signifikant seltener eine revaskularisationsbedürftige Stenose in der nachfolgenden HKU nachgewiesen. Die falsch-positiven Belastungs-EKG-Befunde könnten aufgrund einer erniedrigten Vortestwahrscheinlichkeit zustande gekommen sein. Als weitere mögliche Erklärung sind Differenzialdiagnosen, die ebenfalls thorakale Beschwerden bei Belastung (z.B. muskuloskelettal) verursachen, in Betracht zu ziehen. Bestehen nicht anginöse Thoraxschmerzen, sinkt die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer stenosierenden KHK, besonders bei Frauen, so dass bei nicht-invasiver Ischämietestung vermehrt falsch-positive Befunde generiert werden (6). Eine aussagekräftige Auswertung im Hinblick auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen nicht anginösem Thoraxschmerz und invasiven Interventionsbedarf bei Patienten mit auffälligem Ergometriebefund konnte aufgrund der geringen Datensatzanzahl in unserem Kollektiv nicht erfolgen. Bei Angabe von nicht anginösem Thoraxschmerz ist, ebenso wie für nicht typische AP, vorrangig von einer anderen Ursache als einer stenosierenden KHK auszugehen. Zusammenfassend ergeben sich bei Durchführung eines nicht-invasiven Ischämienachweises bei Nicht-Beachtung der Vortestwahrscheinlichkeiten vermehrt falsch-positive und falsch-negative Befunde. Die falsch-positiven Ergebnisse ziehen häufig eine invasive Diagnostik, beispielsweise eine Koronarangiographie, nach sich. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Tendenz. Die Daten deuten darauf hin, dass eine fundierte Entscheidung bereits unter Vermeidung weiterer, nicht zwingend notwendiger Diagnostik adäquat getroffen werden kann. Folglich kann mit einer gezielten Einordnung der beschriebenen, patientenspezifischen Angaben zu Brustschmerz eine klinische Hilfestellung zur zielgerichteten Zuordnung zu nachfolgend

⁵⁹ Vgl. 1.2.1 Indikationsstellung

erforderlichen diagnostischen Maßnahmen und Behandlungspfaden erfolgen. Besonders bei Patienten, die über nicht anginösen Thoraxschmerz klagen, ist die Indikation zur Koronarangiographie besonders sorgfältig zu überprüfen. In den aktuellen Empfehlungen wird vorgesehen, dass bei symptomatischen Patienten gemäß den in der Leitlinie definierten Patientengruppen mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit und niedrigem positiven prädiktiven Wert, eine Ergometrie nur nachrangig bei fehlender Möglichkeit von bildgebenden Verfahren durchgeführt wird (6). Möglicherweise könnte dadurch die Zahl von nicht zwingend erforderlichen Herzkatheteruntersuchungen reduziert werden. Bei Patienten, bei denen diese Risikofaktoren nicht vorliegen, könnte eine regelmäßige ärztliche Vorstellung zur Verlaufskontrolle der klinischen Symptomatik möglicherweise ausreichend sein. Ergeben sich Hinweise auf eine Verschlechterung der Beschwerden, ist die Durchführung weiterer Diagnostik unter den neuen Gesichtspunkten zu reevaluieren. Je mehr und stärker ausgeprägte KHK-Risikofaktoren ein über thorakale Beschwerden klagender Patient aufweist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Verdacht auf eine interventionsbedürftige KHK bestätigt wird (2,6,28,128). In der vorliegenden Datenerhebung wurden neben den Ausprägungen des Thoraxschmerzes unterschiedliche Einflussfaktoren auf eine KHK analysiert. Es zeigte sich mit hoher Signifikanz, dass bei Erstdiagnose einer KHK, die voneinander unabhängigen Variablen Lipidstoffwechselstörung, Diabetes mellitus, Rauchen, männliches Geschlecht, zunehmendes Alter und typische AP auf eine interventionsbedürftige KHK hinweisen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit vorbekannter KHK in der univariaten logistischen Regressionsanalyse erhoben. Abweichend hiervon waren bei der multivariaten Betrachtung v.a. das Vorliegen der Parameter männliches Geschlecht ($p = 0,001$) und typische AP ($p < 0,001$) entscheidend für die Feststellung der Interventionsbedürftigkeit. Anhand der zusätzlichen Information über weitere Einflussfaktoren ist eine gezieltere Differenzierung zur Festlegung einer Behandlungsstrategie möglich. Als zusätzlicher Nutzen können möglicherweise, die verfügbaren personellen und technischen Ressourcen der Klinik effektiver eingesetzt werden. Die Kriterien, die sich in unserer multivariaten Analyse als unabhängige Prädiktoren erwiesen, sollten eine besondere Beachtung bei der Indikationsstellung zur Koronarangiographie spielen. Unsere retrospektiv erhobenen Daten sollen einen Beitrag dazu leisten, die aktuelle klinische Situation widerzuspiegeln und die gängige klinische Praxis zur Indikationsstellung zur Koronarangiographie zu reevaluieren. Außerdem handelt es sich bei den Patienten, um Patienten ei-

nes Universitätsklinikums, so dass von einer selektierten Patientenpopulation auszugehen ist. Die Übertragung der Ergebnisse ist vermutlich nicht uneingeschränkt auf nicht-universitäre Kliniken zu übernehmen, und sollte deshalb hierfür kritisch hinterfragt und modifiziert werden. Bei der Indikationsstellung zur HKU mit möglicher Revaskularisation sollte die Patientenselektion für den invasiven Eingriff anhand der bereits bestehenden Leitlinien konsequenter umgesetzt werden. Durch eine spezifischere Indikationsstellung könnten Eingriffsrisiken für die zu behandelnden Patienten mit KHK vermieden werden, und die vorhandenen, freiwerdenden Kapazitäten für andere Patienten gezielter genutzt werden. Andererseits besteht trotz größtmöglicher Sorgfalt das Risiko, dass Patienten mit Erfordernis zur Revaskularisation unerkannt bleiben und ihnen die erforderliche Therapie ungewollt vorenthalten bleibt. Um diese schmale Gratwanderung zu lösen, müssen die bisherigen Entscheidungskriterien konsequenter umgesetzt und geschult werden, um für die zu behandelnden Patienten die bestmögliche Therapie zu gewährleisten. Unsere retrospektive Studie trägt dazu bei, die aktuelle klinische Situation im UKR praxisbezogen widerzuspiegeln.

6 Kritik & Limitationen

Die Dissertation weist einige methodische Limitationen auf, die bei Verwendung der Ergebnisse beachtet werden müssen. Eine Herausforderung der retrospektiv angelegten Arbeit war die Informationsqualität der elektronischen Krankenakten. Benötigte Informationen waren z.T. unvollständig im klinikinternen Datenbestand erfasst. Ferner waren erhobene Diagnosen und die Beschreibung der Symptomatik in den Krankenakten nicht immer deckungsgleich. Dies betrifft besonders die Einordnung der AP, die anhand der in den verfügbaren Krankenunterlagen notierten Symptomatik nicht immer eindeutig nachvollziehbar war. In diesen Fällen besteht, trotz größtmöglicher Sorgfalt, die potenzielle Gefahr einer Ergebnisverzerrung durch den Datenerfasser, der die Informationen in einen vorgegebenen, standardisierten Erfassungsbogen einpflegte. Deshalb sollte zukünftig verstärkt darauf geachtet werden, dass AP-Beschwerden konsequent, entsprechend der aktuell gültigen Leitlinie zur stabilen KHK, erfasst und dokumentiert werden. Eine weitere Sensibilisierung der Ärzte für eine genaue Differenzierung der AP-Symptomatik könnte sich für dieses Ziel als förderlich erweisen. Die Datenerhebung beschränkte sich auf Patienten mit elektiv durchgeführter diagnostischer HKU. Es ist davon auszugehen, dass das vorselektierte, kardiologische Patientengut eine höhere KHK-Prävalenz als die Allgemeinbevölkerung aufweist. In unserer Untersuchung wurde der Fokus auf den Revaskularisationsbedarf in Abhängigkeit von der Indikationsstellung bzw. der präsentierten Symptomatik in Kombination mit den vorbestehenden Vorerkrankungen gelegt. Der Umfang und die Lokalisation der revaskularisationsbedürftigen Gefäße wurde nicht in unsere Analyse mit einbezogen, so dass keine gesicherte Aussage zur prognostischen Relevanz der stenotischen Gefäßveränderungen getroffen werden kann. Ebenso wurden primär-konservativ Behandelte nicht in unsere Fragestellung aufgenommen. Auffällige Veränderungen der Koronargefäße bei diesen Patienten können daher nicht beurteilt werden. Hiervon sind auch Patienten, die mit bildgebenden Verfahren oder mittels einer Ergometrie bei V.a. KHK voruntersucht waren, aber keine Koronarangiographie erhalten haben, betroffen. Sie konnten aufgrund des gewählten Suchansatzes über die durchgeführte HKU nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Die Erkenntnisse der retrospektiven Studie aus dem praktischen Klinikalltag bestätigten z.T. bereits bekannte Zusammenhänge zwischen aufgetretener Symptomatik und erhobenen Befunden der HKU. Insgesamt betrachtet, ermöglichte es das gewählte retrospektive Studiendesign nicht, kausale Aussagen von den

erhobenen Ergebnissen abzuleiten. Als weiterer beeinflussender Aspekt sind Patienten zu beachten, die aufgrund ihrer chronischen Herzinsuffizienz gehäuft am UKR eine elektive HKU erhalten. Somit ist die Gefahr einer Fehlinterpretation unserer Analyse der HKU-Indikationsstellung gegeben. Weiterhin ist zu beachten, dass die gewonnenen Erkenntnisse nicht uneingeschränkt auf andere Regionen übertragbar sind. Im Jahr 2016 stammten ca. 52% der Patienten des UKR aus der Oberpfalz und rund 30% aus dem niederbayerischen Raum (129). Unsere Daten stellen einen aktuellen Querschnitt des elektiven Patientengutes im Herzkatheterlabor des UKR dar. Deshalb müssen bei Interpretation und Nutzung der Erkenntnisse außerhalb dieser Region die örtlichen spezifischen Rahmenbedingungen miteinbezogen werden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Grundlage der Arbeit bildet eine Stichprobe aus dem täglichen Patientenkollektiv des UKR. Das Ziel der Arbeit war es, praxisbezogene Hinweise zu gewinnen, um eine revaskularisationsbedürftige KHK bereits vor Durchführung einer HKU in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, den Begleiterkrankungen und den relevanten Voruntersuchungen zu identifizieren. In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der HKU und der geäußerten Beschwerden bestätigen. Eine optimierte Patientenbeurteilung vor der Entscheidung für oder gegen eine elektive HKU bietet sowohl für Patienten als auch für das UKR Vorteile und unerschlossene Potentiale, die in Zukunft verstärkt im klinischen Alltag genutzt werden sollten. Der Mehrwert der Daten liegt v.a. darin, dass die klinischen Bedingungen und die Patientenzusammensetzung realitätsnah abgebildet werden. Unsere Arbeit trägt dazu bei, den derzeitigen Ist-Zustand am UKR mit den allgemeinen Empfehlungen in Bezug auf Herzkatheteruntersuchungen und die vorliegende Symptomatik der Patienten darzustellen. Durch eine strengere Indikationsstellung zur HKU, d.h. eine Koronarangiographie wird nur Patienten mit eindeutiger Symptomatik oder nachgewiesener relevanter Ischämie veranlasst, lassen sich Untersuchungen ohne therapeutische Relevanz vermeiden. Die wenigen Patienten mit relevanten Stenosen, die möglicherweise übersehen werden, erleiden nach aktueller Studienlage bei diesem Vorgehen wahrscheinlich keinen relevanten Nachteil.

8 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACS	Akutes Koronarsyndrom / acute coronary syndrom
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary artery bypass graft, Koronarbypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CoA	Coenzym A
CT	Computertomographie
DES	Drug eluting Stent
DHP	Dihydropyridin
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung (des Herzens)
FDG-PET	18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FFR	Fraktionale Flussreserve / fractional flow reserve
GRACE	Global registry of acute coronary events
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl
HRST	Herzrhythmusstörung(en)
HTX	Herztransplantation
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIS	Krankenhausinformationssystem
LV	Linksventrikulär / Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck / left ventricular end diastolic pressure
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events

MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde/n
mV	Millivolt
N	Gesamtanzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten innerhalb der Stichprobe
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt / non-ST-elevation myocardial infarction
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention / percutaneous coronary intervention
PCSK-9	Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9
R.	Ramus
RCA	Right coronary artery / Arteria coronaria dextra
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SDS	Summed difference score
SPECT	Single-photon emission computed tomography
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt / ST-elevation myocardial infarction
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TAVI	Perkutaner Aortenklappenersatz / transcatheter aortic valve implantation
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

9 Glossar

Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist ein Sammelbegriff für die Krankheitsbilder ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und instabile AP (102,130).

CCS-Grading

Die Canadian Cardiovascular Society (CCS) hat zur Beurteilung der stabilen AP die Schweregrade I – IV definiert (131). Das belastungsabhängige Auftreten von pectanginösen Beschwerden im Alltag bestimmt das Stadium (31,131). Beispielsweise tritt bei Grad I AP nur bei schwerer Belastung auf, wohingegen bei Grad IV bereits in Ruhe Brustschmerzen auftreten können (31,131). Bei Grad II sind bereits leichte Einschränkungen bei körperlicher Aktivität zu verzeichnen (31,131). Liegt Grad III vor sind deutliche Beeinträchtigungen bei normaler alltäglicher Belastung feststellbar (31,131).

FFR-Messung

Eine Beurteilung der hämodynamischen Bedeutung einer Stenose der Koronararterien kann durch Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) erfolgen (5,31,78). Mit Hilfe eines Druckdrahtes erfolgt die invasive Messung der Druckverhältnisse vor und nach einer stenotischen Veränderung der Gefäße (5).

Instabile Angina pectoris

Eine instabile AP kann sich durch eine infarkttypische Symptomatik, die sowohl in Ruhe als auch bei geringster Belastung auftritt, äußern (132). AP-Beschwerden nach einem Herzinfarkt, neu aufgetretene AP und eine sich verstärkende AP entfallen ebenfalls unter diese Kategorie (2). Ein Troponinanstieg und ein Untergang von Kardiomyozyten liegt definitionsgemäß nicht vor (132,133).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Bei der KHK handelt es sich um eine auffällige Veränderung im Bereich der Koronarien, die klinische Beschwerden bei den betroffenen Patienten verursacht (54,102). Der Erkrankung liegt meist eine Ischämie der Kardiomyozyten durch die beeinträchtigten Gefäße zugrunde (54,102).

Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI)

Ein NSTEMI ist definiert als ein ACS mit signifikantem Troponin T-Anstieg, ohne dass eine ST-Streckenhebung im EKG ersichtlich ist bzw. es liegen keine auffälligen oder nur unspezifischen EKG-Veränderungen vor (96,102). Die infarkttypische Symptomatik besteht über 20 Minuten.

SDS (Summed Difference Score)

Der SDS wird zur Beurteilung des Ausmaßes der durch die KHK verursachte Ischämie genutzt (123). Hieraus können therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden (123). Es existieren verschiedene Schweregrade (Keine Ischämie bis 2 Punkte, leichtgradige Ischämie 2 – 4 Punkte, mittelgradige Ischämie 5 – 8 Punkte und eine schwergradige Ischämie über 8 Punkte) (123).

Stabile Angina pectoris

Ein durch bestimmte Mechanismen wiederholt auslösbarer Thoraxschmerz wird als stabile AP bezeichnet (54,102). Hierfür kann sowohl eine körperliche als auch eine psychische Belastung ursächlich sein (54,102). Sie weist eine gute Sensibilität für nitrathaltige Arzneimittel auf oder kann durch Ruhe beendet werden (54,102).

ST-Hebungsinfarkt

Ein ST-Hebungsinfarkt ist ein Myokardinfarkt bei dem eine über 20 Minuten anhaltende ST-Streckenhebung oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock im EKG detektiert werden kann (102). Außerdem ist bei über 20-minütiger Dauer der infarkttypischen Symptomatik ein signifikanter Troponin T-Anstieg festzustellen (102).

Vasospastische Angina pectoris

Eine vasospastische AP wird auch als Prinzmetal-Angina bezeichnet (54). Hierbei handelt es sich um vorübergehend auftretende koronare Spasmen mit ST-Hebungen (102). Diese besondere Verlaufsform einer KHK ist gekennzeichnet durch das typische klinische Beschwerdebild einer AP (102). Es kommt zu keinem Anstieg von Troponin T oder I (102).

Verbringungsleistung

Als Verbringungsleistung werden Herzkatheteruntersuchungen bezeichnet, die im Auftrag für eine andere Klinik am UKR ohne stationäre Aufnahme durchgeführt wurden.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswertungsgruppen.....	27
Tabelle 2: Vorerkrankungen	28
Tabelle 3: Symptomatik	28
Tabelle 4: Vorerkrankungen bei Ausschluss KHK.....	29
Tabelle 5: Symptomatik bei Ausschluss KHK.....	30
Tabelle 6: Gesamtmodell bei Ausschluss KHK	30
Tabelle 7: Vorerkrankungen & Rahmenbedingungen bei Interventionsbedarf bei Erstdiagnose einer KHK	32
Tabelle 8: Symptomatik bei Interventionsbedarf bei Erstdiagnose einer KHK	32
Tabelle 9: Gesamtmodell bei Interventionsbedarf bei Erstdiagnose einer KHK	33
Tabelle 10: Vorerkrankungen bei bekannter KHK in Bezug auf Interventionsbedarf	33
Tabelle 11: Symptomatik bei bekannter KHK in Bezug auf Interventionsbedarf.....	34
Tabelle 12: Vorerkrankungen & Rahmenbedingungen bei Interventionsbedarf bei bekannter KHK.....	35
Tabelle 13: Symptomatik bei Interventionsbedarf bei bekannter KHK	35
Tabelle 14: Gesamtmodell bei Interventionsbedarf bei bekannter KHK	36
Tabelle 15: Ergometrie Ergebnis bei Patienten mit V.a. KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf	37
Tabelle 16: Myokardszintigraphie Ergebnis bei Patienten mit V.a. KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf.....	37
Tabelle 17: Ergometrie Ergebnis bei Patienten mit bekannter KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf	38
Tabelle 18: Myokardszintigraphie Ergebnis bei Patienten mit bekannter KHK in Bezug auf den Interventionsbedarf.....	38
Tabelle 19: Revaskularisationsbedarf bei unterschiedlichen Konstellationen	39

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen 2015 in Deutschland in Anlehnung an das Statistische Bundesamt (Destatis).....	2
Abbildung 2: Datensatzauswahl für die retrospektive Datenerhebung.	20

12 Literaturverzeichnis

1. Wolfschütz A., Ruppel F. Qualitätsreport 2016: Kardiologie: Perkutane Koronarintervention (PCI) und Koronarangiographie (sektorenübergreifend): Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2017.
2. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W. Leitlinie: Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Clin Res Cardiol. 2008;97(8):475–512. ger. doi:10.1007/s00392-008-0686-1
3. Börjesson M, Dellborg M. "Before intervention - is the pain really cardiac?". Scandinavian Cardiovascular Journal. 2009;37(3):124–7. doi:10.1080/14017430310004714
4. Vehko T, Sund R, Manderbacka K, Häkkinen U, Keskimäki I. Pathways leading to coronary revascularisation among patients with diabetes in Finland: a longitudinal register-based study. BMC Health Serv Res. 2011;11180. doi:10.1186/1472-6963-11-180
5. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann F-J, Rupprecht H-J, Zahn R. Leitlinie - Perkutane Koronarinterventionen (PCI). Clin Res Cardiol. 2008;97(8):513–47. ger. doi:10.1007/s00392-008-0697-y
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
7. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
8. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2017. Gesundheit.
9. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2017 [updated 05/2017; cited 29.08.19]; [5 p.]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/###>
10. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. Journal of Health Monitoring - Robert Koch-Institut. 2017;2(1). ger. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-009

11. Finger JD, Busch MA, Du Y, Heidemann C, Knopf H, Kuhnert R, Lampert T, Mensink GBM, Neuhauser HK, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Schienkiewitz A, Truthmann J, Kurth B-M. Time Trends in Cardiometabolic Risk Factors in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(42):712–9. doi:10.3238/arztebl.2016.0712
12. Werkö L. Risk factors and coronary heart disease - facts or fancy? *American Heart Journal.* 1976;91(1):87–98. doi:10.1016/S0002-8703(76)80439-5
13. Thomas Levin, MD, Julian M Aroesty, MD. Stable ischemic heart disease-Indications for revascularization [Internet]: Wolters Kluwer. 2016 [updated 10/2016; cited 29.08.19]; [14 p.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/stable-ischemic-heart-disease-indications-for-revascularization?source=search_result&search=Stable%20ischemic%20heart%20disease:%20Indications%20for%20revascularization%20levin&selectedTitle=2~150##
14. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999;100(13):1481–92. doi:10.1161/01.CIR.100.13.1481
15. Gencer B, Vaucher P, Herzig L, Verdon F, Ruffieux C, Bösner S, Burnand B, Bischoff T, Donner-Banzhoff N, Favrat B. Ruling out coronary heart disease in primary care patients with chest pain: a clinical prediction score. *BMC Med.* 2010;89. doi:10.1186/1741-7015-8-9
16. Bösner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, Haasenritter J, Karatolios K, Schaefer JR, Baum E, Donner-Banzhoff N. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *British journal of general practice.* 2010;60(575):e246-e257. doi:10.3399/bjgp10X502137
17. KANNEL WB. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease - Six-Year Follow-up Experience. *Ann Intern Med.* 1961;55(1):33. doi:10.7326/0003-4819-55-1-33
18. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):713–24. doi:10.1097/MCA.0000000000000178
19. KANNEL WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology.* 1971;27(4):335–46. doi:10.1016/0002-9149(71)90428-0
20. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, KANNEL WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–47. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
21. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2017.
22. Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med.* 2004;117(5):334–43. doi:10.1016/j.amjmed.2004.03.021

23. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, KANNEL WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med.* 1977;62(5):707–14. doi:10.1016/0002-9343(77)90874-9
24. Empana J. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations?: The PRIME Study. *Eur Heart J.* 2003;24(21):1903–11. doi:10.1016/j.ehj.2003.09.002
25. D'Agostino RB, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart.* 2013;8(1):11–23. doi:10.1016/j.gheart.2013.01.001
26. Assmann G. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002;105(3):310–5. doi:10.1161/hc0302.102575
27. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, Hoffmann U, Litwin SE, Daubert MA, Shah SH, Ariani K, Bullock-Palmer RP, Martinez B, Lee KL, Douglas PS. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(4):337–46. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.001
28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296
29. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J.* 2017;58(4). doi:10.1536/ihj.17-191
30. Ibrahim NE, Januzzi JL, Magaret CA, Gaggin HK, Rhyne RF, Gandhi PU, Kelly N, Simon ML, Motiwala SR, Belcher AM, van Kimmenade RRJ. A Clinical and Biomarker Scoring System to Predict the Presence of Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(9):1147–56. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.021
31. Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A, Schächinger V. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. *Kardiologie.* 2017;11(4):272–84. doi:10.1007/s12181-017-0156-y
32. KANNEL WB, Lebauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of Body Weight to Development of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *Circulation.* 1967;35(4):734–44. doi:10.1161/01.CIR.35.4.734

33. Uren NG, Melin JA, Bruyne B de, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1782–8. doi:10.1056/NEJM199406233302503
34. Cooke RA, Smeeton N, Chambers JB. Comparative study of chest pain characteristics in patients with normal and abnormal coronary angiograms. *Heart*. 1997;78(2):142–6.
35. Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(1):1. doi:10.1007/s11886-015-0682-9
36. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KAA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: Coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1161–70. doi:10.1016/S0735-1097(03)00951-3
37. National Institute for Health and Care Excellence. Chest pain of recent onset - assessment and diagnosis [Internet]. 2016 [cited 29.08.19]; [34 p.].
38. Genders TSS, Steyerberg EW, Hunink MGM, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, Feyter PJ de, Krestin GP, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijs MFL, Cramer MJ, Knuuti J, Kajander S, Bogaert J, Goetschalckx K, Cademartiri F, Maffei E, Martini C, Seitun S, Aldrovandi A, Wildermuth S, Stinn B, Fornaro J, Feuchtner G, Zordo T de, Auer T, Plank F, Friedrich G, Pugliese F, Petersen SE, Davies LC, Schoepf UJ, Rowe GW, van Mieghem CAG, van Driessche L, Sinitsyn V, Gopalan D, Nikolaou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, Bartykowszki A, Merkely B, Becker D, Hadamitzky M, Hausleiter J, Dewey M, Zimmermann E, Laule M. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344e3485 (1-13).
39. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, Feyter PJ de, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, Graaf FR de, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CAG, Meijs MFL, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MGM. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1316–30. doi:10.1093/eurheartj/ehr014
40. Nugent L, Mehta PK, Bairey Merz CN. Gender and microvascular angina. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(1):37–46. doi:10.1007/s11239-010-0477-1
41. Pen A, Yam Y, Chen L, Dennie C, McPherson R, Chow BJW. Discordance between Framingham Risk Score and atherosclerotic plaque burden. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1075–82. doi:10.1093/eurheartj/ehs473
42. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350–8. doi:10.1056/NEJM197906143002402
43. Sørgaard M, Linde JJ, Kofoed KF, Kühl JT, Kelbæk H, Nielsen WB, Hove JD. Diagnostic Value of the Updated Diamond and Forrester Score to Predict Coronary Artery Disease in Patients with Acute-Onset Chest Pain. *Cardiology*. 2016;133(1):10–7. doi:10.1159/000438980

44. Rovai D, Neglia D, Lorenzoni V, Caselli C, Knuuti J, Underwood SR. Limitations of Chest Pain Categorization Models to Predict Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(4):504–7. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.008
45. Ayerbe L, González E, Gallo V, Coleman CL, Wragg A, Robson J. Clinical assessment of patients with chest pain; a systematic review of predictive tools. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;1618. doi:10.1186/s12872-016-0196-4
46. Banerjee A, Newman DR, van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract*. 2012;66(5):477–92. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x
47. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *The American Journal of Cardiology*. 1999;83(5):660–6. doi:10.1016/S0002-9149(98)00963-1
48. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. 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;39(35):3322–30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267
49. Siddiqui MS, Shaikh AH, Hanif B, Ali H, Hussain SMF, Sami S, Kisat M. Procedure indications and outcome of percutaneous coronary interventions in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(7):523–7.
50. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
51. Prugger C, Heidrich J, Wellmann J, Dittrich R, Brand S-M, Telgmann R, Breithardt G, Reinecke H, Scheld H, Kleine-Katthöfer P, Heuschmann PU, Keil U. Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Münster region. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(17):303–10. doi:10.3238/arztebl.2012.0303
52. Simoons ML, Windecker S. Controversies in cardiovascular medicine: Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(5):530–41. doi:10.1093/eurheartj/ehp605
53. Zhang D, Lv S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M, Yan S, Cao X. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101(6):455–62. doi:10.1136/heartjnl-2014-306578
54. Laufs U, et al. Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK [Internet]. 4th ed. [cited 29.08.19]; [158 p.].

55. Gorenai V, Hagen A. Perkutane Koronarintervention zusätzlich zu optimaler medikamentöser Therapie bei stabiler koronarer Herzkrankheit: Eine systematische Übersicht und Meta-Analyse [Percutaneous coronary intervention in addition to optimal medical therapy for stabile coronary artery disease - a systematic review and meta-analysis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2014;139(20):1039–45. ger. doi:10.1055/s-0034-1369879
56. Tsunoda R, Sakamoto T, Kojima S, Ogata Y, Kitagawa A, Ogawa H. Recurrence of angina pectoris after percutaneous coronary intervention is reduced by statins in Japanese patients. *J Cardiol*. 2011;58(3):208–15. doi:10.1016/j.jjcc.2011.07.002
57. Zhang Z-J, Cheng Q, Jiang G-X, Marroquin OC. Statins in prevention of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention - A meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res*. 2010;61(4):316–20. doi:10.1016/j.phrs.2009.11.004
58. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GG de, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, Mueller C, Drexel H, Aboyans V, Corsini A, Doehner W, Farnier M, Gigante B, Kayikcioglu M, Krstacic G, Lambrinou E, Lewis BS, Masip J, Moulin P, Petersen S, Petronio AS, Piepoli MF, Pintó X, Räber L, Ray KK, Reiner Ž, Riesen WF, Roffi M, Schmid J-P, Shlyakhto E, Simpson IA, Stroes E, Sudano I, Tselepis AD, Viigimaa M, Vindis C, Vonbank A, Vrablik M, Vrsalovic M, Zamorano JL, Collet J-P, John Chapman M, Windecker S, Dean V, Fitzsimons D, Gale CP, Grobbee D, Halvorsen S, Hindricks G, Jung B, Juni P, Katus HA, Leclercq C, Lettino M, Merkely B, Sousa-Uva M, Touyz RM, Nibouche D, Zelveian PH, Siostrzonek P, Najafov R, van de Borne P, Pojskic B, Postadzhiyan A, Kypris L, Špinar J, Larsen ML, Eldin HS, Strandberg TE, Ferrières J, Agladze R, Laufs U, Rallidis L, Bajnok L, Gudjónsson T, Maher V, Henkin Y, Gulizia MM, Mussagaliyeva A, Bajraktari G, Kerimkulova A, Latkovskis G, Hamoui O, Slapikas R, Visser L, Dingli P, Ivanov V, Boskovic A, Nazzi M, Visseren F, Mitevska I, Retterstøl K, Jankowski P, Fontes-Carvalho R, Gaita D, Ezhov M, Foscoli M, Giga V, Pella D, Fras Z, Isla LP de, Hagström E, Lehmann R, Abid L, Ozdogan O, Mitchenko O, Patel RS. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
59. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;362(9377):7–13. doi:10.1016/S0140-6736(03)13800-7
60. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):837–48. doi:10.1177/2047487314533217

61. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichel N, Rogers WJ, Sopko G, Kelsey SF, Holubkov R, Olson M, Miele NJ, Williams DO, Merz CNB. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] study angiographic core laboratory). *The American Journal of Cardiology*. 2001;87(8):937–41. doi:10.1016/S0002-9149(01)01424-2
62. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830–40. doi:10.1056/NEJMra061889
63. Lanza GA. Diagnostic Approach to Patients with Stable Angina and No Obstructive Coronary Arteries. *Eur Cardiol*. 2019;14(2):97–102. doi:10.15420/ecr.2019.22.2
64. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of hyperventilation and mental stress on coronary blood flow in syndrome X. *Br Heart J*. 1993;69(6):516–24. doi:10.1136/hrt.69.6.516
65. Rahman H, Corcoran D, Aetesam-Ur-Rahman M, Hoole SP, Berry C, Perera D. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart*. 2019;105(20):1536–42. doi:10.1136/heartjnl-2019-315042
66. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38(33):2565–8. doi:10.1093/eurheartj/ehv351
67. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jørgensen E, Kelbæk H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734–44. doi:10.1093/eurheartj/ehr331
68. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(4):312–9. doi:10.1001/archinternmed.2011.1484
69. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GBJ, Kostuk W, Chaitman BR, Berman D, Lorin JD, Dada M, Weintraub WS, Boden WE. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1937–46. doi:10.1056/NEJMoa1505532
70. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503–16. doi:10.1056/NEJMoa070829
71. Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005;111(22):2906–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521864
72. Wallentin L. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *The Lancet*. 1999;354(9180):708–15. doi:10.1016/S0140-6736(99)07349-3

73. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, Holmes DR, Krucoff MW, O'Neill WW, Waksman R, Williams DO, Popma JJ, Buchbinder M, Mehran R, Meredith IT, Moses JW, Stone GW. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1598–603. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.063
74. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK): ESC Pocketguidelines [Internet]. 2013 [cited 29.08.19].
75. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293(23):2908–17. doi:10.1001/jama.293.23.2908
76. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet.* 2003;361(9351):13–20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7
77. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395–407. doi:10.1056/NEJMoa1915922
78. Bruyne B de, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Jüni P. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1208–17. doi:10.1056/NEJMoa1408758
79. Möllmann H, Rudolph T, Rieber J, Eggebrecht H, Richardt G, Schmitz T, Werner N, Achenbach S. Fraktionelle Flussreserve in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Kardiologe.* 2016;10(2):88–105. doi:10.1007/s12181-016-0049-5

80. Bech GJW, Bruyne B de, Pijls NHJ, Muinck ED de, Hoorntje JCA, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis: A Randomized Trial. *Circulation*. 2001;103(24):2928–34. doi:10.1161/01.CIR.103.24.2928
81. Tonino PAL, Bruyne B de, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Lee PN ver, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213–24. doi:10.1056/NEJMoa0807611
82. Li Q, Yu X, He J, Gao Y, Zhang X, Wu C, Luo Y, Zhang Y, Ren X, Lv S, Chen F. The relationship between revascularization extent and the long-term prognosis of patients with stable angina pectoris and three-vessel disease treated by percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents. *Clin Cardiol*. 2014;37(9):566–75. doi:10.1002/clc.22309
83. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen S-L, Di Serafino L, Domínguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jiménez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo B-K, López-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam C-W, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodés-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PAL, van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NHJ, Bruyne B de, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641–54. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.973
84. Fearon WF, Nishi T, Bruyne B de, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, Jüni P, Pijls NHJ, Hlatky MA. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018;137(5):480–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907
85. Tonino PAL, Fearon WF, Bruyne B de, Oldroyd KG, Leesar MA, Lee PN ver, MacCarthy PA, Van't Veer M, Pijls NHJ. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816–21. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.096
86. Bruyne B de, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrøm T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991–1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361
87. Hochman J. International Study Of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches (ISCHEMIA): Primary Report of Clinical Outcomes [Internet] [cited 2019 Dec 12]; [44 p.]. Available from: <https://www.ischemiatrial.org/ischemia-study-results>
88. Spertus JA. International Study Of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches (ISCHEMIA): Primary Report of Quality of

- Life Outcomes [Internet] [cited 2019 Dec 12]. Available from: <https://www.ischemiatrial.org/ischemia-study-results>
89. Carrozza JP, Levin T. Periprocedural complications of percutaneous coronary intervention [Internet]. UpToDate. 2017 [cited 29.08.19]; [39 p.].
 90. Burzotta F, Trani C, Mazzari MA, Tommasino A, Niccoli G, Porto I, Leone AM, Tinelli G, Coluccia V, Vita M de, Brancati M, Mongiardo R, Schiavoni G, Crea F. Vascular complications and access crossover in 10,676 transradial percutaneous coronary procedures. *American Heart Journal*. 2012;163(2):230–8. doi:10.1016/j.ahj.2011.10.019
 91. Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, Shimony A, Eisenberg MJ. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(6):813–8. doi:10.1016/j.amjcard.2011.11.007
 92. Rashid M, Kwok CS, Pancholy S, Chugh S, Kedev SA, Bernat I, Ratib K, Large A, Fraser D, Nolan J, Mamas MA. Radial Artery Occlusion After Transradial Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1). doi:10.1161/JAHA.115.002686
 93. Hahalis G, Aznaouridis K, Tsigkas G, Davlouros P, Xanthopoulou I, Koutsogiannis N, Koniari I, Leopoulou M, Costerousse O, Tousoulis D, Bertrand OF. Radial Artery and Ulnar Artery Occlusions Following Coronary Procedures and the Impact of Anticoagulation: ARTEMIS (Radial and Ulnar ARTEry Occlusion Meta-AnalysIS) Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8). doi:10.1161/JAHA.116.005430
 94. Takeshita S, Asano H, Hata T, Hibi K, Ikari Y, Kan Y, Katsuki T, Kawasaki T, Masutani M, Matsumura T, Premchand RK, Rao SP, Suzuki T, Takahashi A, Takeda R, Tanaka S, Yamazaki S, Yin W-H, Yoshimachi F, Saito S. Comparison of frequency of radial artery occlusion after 4Fr versus 6Fr transradial coronary intervention (from the Novel Angioplasty Using Coronary Accessor Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(12):1986–9. doi:10.1016/j.amjcard.2014.03.040
 95. Markovic S, Imhof A, Kunze M, Rottbauer W, Wöhrle J. Standardized radial approach reduces access site complications: A prospective observational registry. *Coron Artery Dis*. 2015;26(1):56–9. doi:10.1097/MCA.000000000000166
 96. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck K-H, Hamm C, Böhm M, Ertl G, Hoffmeister HM, Sack S, Senges J, Massberg S, Gitt AK, Zeymer U. Sex Differences in Percutaneous Coronary Intervention - Insights From the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3). doi:10.1161/JAHA.116.004972
 97. Schömig A, Mehilli J, Waha A de, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(11):894–904. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.051

98. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, daCosta BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter D, Schauerte P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Jüni P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348g3859.
99. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(4):476–90. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954
100. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):370–9. doi:10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007
101. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewczik M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP, Sethi A, Ramrakha P, Foale R, Khamis R, Hadjiloizou N, Khan M, Kooner J, Bellamy M, Mikhail G, Clifford P, O'Kane P, Levy T, Swallow R. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10115):31–40. doi:10.1016/S0140-6736(17)32714-9
102. Herold G, editor. *Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverlag; 2016 [cited 29.08.19]. 1004 p. ger.
103. Hill JO, et al. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. Geneva: Weltgesundheitsorganisation; 2000. WHO technical report series.
104. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and Validation of a Clinical Score to Estimate the Probability of Coronary Artery Disease in Men and Women Presenting with Suspected Coronary Disease. *Am J Med*. 1997;102(4):350–6. doi:10.1016/S0002-9343(97)00086-7
105. Pyörälä K, Lehto S, Bacquer D de, Sutter J de, Sans S, Keil U, Wood D, Backer G de. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia*. 2004;47(7):1257–65. doi:10.1007/s00125-004-1438-z
106. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TLZ, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503–15. doi:10.1056/NEJMoa0805796

107. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Hebert P, Eberlein KA, Taylor JO, Hennekens CH, Fiebach NH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *The Lancet*. 1990;335(8693):827–38. doi:10.1016/0140-6736(90)90944-Z
108. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
109. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
110. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, Backer G de, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016;28(19):2375–414. doi:10.1093/eurheartj/ehm316
111. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291–300. doi:10.1056/NEJMoa1415516
112. Nakanishi R, Rana JS, Rozanski A, Cheng VY, Gransar H, Thomson LEJ, Miranda-Peats R, Hayes SW, Friedman JD, Berman DS, Min JK. Relationship of dyspnea vs. typical angina to coronary artery disease severity, burden, composition and location on coronary CT angiography. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):61–6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.008
113. Paudel R, Beridze N, Aronow WS, Ahn C, Sanaani A, Agarwal P, Farell K, Jain D, Timmermans R, Cooper HA, Panza JA. Association of chest pain versus dyspnea as presenting symptom for coronary angiography with demographics, coronary anatomy, and 2-year mortality. *Arch Med Sci*. 2016;12(4):742–6. doi:10.5114/aoms.2016.60959
114. Argulian E, Agarwal V, Bangalore S, Chatterjee S, Makani H, Rozanski A, Chaudhry FA. Meta-analysis of prognostic implications of dyspnea versus chest pain in patients referred for stress testing. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(3):559–64. doi:10.1016/j.amjcard.2013.10.019

115. Altintas S, Dinh T, Marcks NGHM, Kok M, Aerts AJJ, Weijts B, Blaauw Y, Wildberger JE, Das M, Kietselaer BLJH, Crijns HJGM. Presence and extent of cardiac computed tomography angiography defined coronary artery disease in patients presenting with syncope. *Neth Heart J*. 2017;25(6):376–87. doi:10.1007/s12471-017-0970-7
116. Anderson LL, Dai D, Miller AL, Roe MT, Messenger JC, Wang TY. Percutaneous coronary intervention for older adults who present with syncope and coronary artery disease? Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *American Heart Journal*. 2016;1761–9. doi:10.1016/j.ahj.2016.02.017
117. Klingenhöben T, Löllgen H, Bosch R, Trappe H-J. Manual zum Stellenwert der Ergometrie. *Kardiologe*. 2018;12(5):342–55. doi:10.1007/s12181-018-0265-2
118. Trappe H-J, Löllgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000;(89):821–37.
119. Mangla A, Oliveros E, Williams KA, Kalra DK. Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42(10):316–66. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.04.005
120. Wonisch M, Berent R, Klicpera M, Laimer C, Marko C, Pokan R, Schmid P, Schwann H. Praxisleitlinien Ergometrie. *Austrian Journal of Cardiology*. 2008;15(Supplementum A):3–17.
121. Demirtaş AO, Urgun OD. Can QT interval prolongation or dispersion detected in a positive exercise ECG test predict critical coronary artery disease? *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019;4e7-e12. doi:10.5114/amsad.2019.83299
122. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
123. Astellas Pharma US I. Summed Scores for Semiquantitative Measures in Nuclear Imaging; 2012.
124. Lindner O, Bengel F, Burchert W, Dörr R, Hacker M, Schäfer W, Schäfers MA, Schmidt M, Schwaiger M, Vom Dahl J, Zimmermann R. Myokard-Perfusions-SPECT: Update S1-Leitlinie [Myokard-Perfusions-SPECT. Myocardial perfusion SPECT - Update S1 guideline]. *Nuklearmedizin*. 2017;56(4):115–23. ger. doi:10.3413/Nukmed-2017040001
125. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: Insights from intravascular sonography studies. *J Intern Med*. 2000;41(12):1935–40.
126. Al-Lamee RK, Nowbar AN, Francis DP. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Heart*. 2019;105(1):11–9. doi:10.1136/heartjnl-2017-312755

127. Al-Lamee RK, Shun-Shin MJ, Howard JP, Nowbar AN, Rajkumar C, Thompson D, Sen S, Nijjer S, Petraco R, Davies J, Keeble T, Tang K, Malik I, Bual N, Cook C, Ahmad Y, Seligman H, Sharp ASP, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Cole G, Keenan NG, Kanaganayagam G, Sehmi J, Wensel R, Harrell FE, Mayet J, Thom S, Davies JE, Francis DP. Dobutamine Stress Echocardiography Ischemia as a Predictor of the Placebo-Controlled Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2019;140(24):1971–80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918
128. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4):5–40. doi:10.1161/01.CIR.51.4.5
129. Universitätsklinikum Regensburg. Leistungszahlen 2016: Universitätsklinikum Regensburg; 2016.
130. Hamm CW, et al. Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom (ACS) [Internet]. Düsseldorf. 2004 [cited 29.08.19].
131. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–3.
132. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GYH, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
133. Weber M, Hamm C. Die instabile Angina pectoris (IAP) nach neuer Klassifikation. Welche Diagnostik--welche Therapie? [Unstable angina pectoris (UIP) after a new classification: which diagnosis, which treatment?]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2004;129(19):1082–8. ger. doi:10.1055/s-2004-824851

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt

Dominik Kühner

.....
Vorname, Nachname

Regensburg, 22.01.2021

Dominik Kühner

.....
Ort, Datum, Unterschrift