

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus Robert-Bosch-Krankenhaus
in Stuttgart
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Kardiologie und Angiologie

**Analyse der Lebensqualität von symptomatischen Patienten
mit koronaren Vasomotionsstörungen ohne epikardiale
Stenosen unter antianginöser Therapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kroll, Corinna Manuela

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Ong

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Droppa

Tag der Disputation: 16.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Thematischer Einstieg	5
1.2	KHK/ ANOCA.....	5
1.3	Angina pectoris	7
1.4	Diagnostik/ Therapie von ANOCA	8
1.5	Patient-reported-outcome-measures (PROMs)	8
1.6	CorMicA-Trial.....	10
1.7	Fragestellung der Arbeit	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Patientenkollektiv	11
2.2	Die invasive Koronarangiographie.....	12
2.3	Die invasive diagnostische Prozedur (IDP)	13
2.3.1	Der Acetylcholin-Test	13
2.3.1.1	Acetylcholin.....	13
2.3.1.2	Testdurchführung.....	14
2.3.1.3	Testbeurteilung	15
2.3.2	Der Adenosin-Test	15
2.3.2.1	Adenosin.....	15
2.3.2.2	Testdurchführung.....	15
2.3.2.3	Testbeurteilung	17
2.4	Alternative Messmethoden einer vorliegenden Vasodilatationsstörung	17
2.4.1	Stress-MRT mit CFR-Messung	17
2.5	Antianginöse Medikation	17
2.5.1	Wirkstoffgruppen und ihre wichtigsten Vertreter	17
2.5.2	Leitlinienempfehlungen.....	19
2.6	Beobachtungszeitraum.....	21
2.6.1	Auswahlkriterien der Patienten.....	21
2.6.2	Durchführung der Datenerhebung.....	21
2.6.3	Erhebungsinstrumente	24

2.6.3.1. Laufzettel	24
2.6.3.2. Studienbegleitheft (PROM)	24
2.6.3.3. Patiententagebuch (PROM).....	25
2.6.3.4. Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7)	25
2.6.4. Ziel der Beobachtungsstudie	27
2.6.5. Angewandte statistische Verfahren	28
2.6.5.1. Symptomatik-bezogene Daten.....	29
2.6.5.2. SAQ7-bezogene Daten.....	29
2.6.5.3. PROM-bezogene Daten	29
2.6.5.4. Pharmakologisch-bezogene Daten	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Eingruppierung des Patientenkollektivs in den jeweiligen Endotyp.....	30
3.2 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	32
3.2.1 Gesamtüberblick	32
3.2.2 Symptomkontrolle innerhalb des Beobachtungszeitraums	33
3.1.2.1 Veränderung der Angina-pectoris Beschwerden	33
3.2.2.1 Veränderung der Dyspnoe.....	35
3.3 SAQ7-Entwicklung innerhalb des Beobachtungszeitraums.....	36
3.3.1 Outcome des gesamten Patientenkollektivs	36
3.3.2 SAQ7-Summary-Score.....	37
3.3.3 SAQ7-Physical Limitation-Score	38
3.3.4 SAQ7-Angina Frequency-Score	39
3.3.5 SAQ7-Quality of Life-Score	40
3.4 SAQ7-Summary-Score.....	41
3.4.1 Endotypenvergleich vs. erzielte Punkteentwicklung	41
3.4.2 Erstvorstellung vs. erzielte Punkteentwicklung.....	42
3.4.3 Wirkstoffverträglichkeit vs. erzielte Punktentwicklung	43
3.4.4 Weitere Einflussgrößen auf SAQ7-S-Score-Erstvorstellung/ -Verbesserung.....	44
3.5 PROM-Entwicklung innerhalb des Beobachtungszeitraums.....	45

3.5.1 PROM-Stimmungsbild	45
3.5.2 PROM-Anfallsanzahl	46
3.5.3 PROM-Nitroeinnahme	47
3.6 Antianginöse Medikation	48
3.6.1 Anfangs- und Endmedikation des Gesamtkollektivs.....	48
3.6.2 Anfangs- und Endmedikation des Patientenkollektivs mit SAQ7-S-Score- Verbesserung ≥ 5 Punkten	49
3.6.3 Dosisanpassung	51
3.6.4 Anfangs- und Endmedikation innerhalb der CCBs	52
3.6.5 Anfangs- und Endmedikation unterteilt nach Endotyp	53
3.6.5.1 Patienten mit Koronarspasmen	53
3.6.5.2 Patienten mit Mischtyp	54
3.6.6 Vergleich der Endmedikation zwischen verschiedenen Endotypen.....	56
3.6.6.1 Wirkstoffgruppen.....	56
3.6.6.2 Einzelne Präparate	57
3.6.7 Kombinationstherapie aus Betablocker und CCB bei Mischtyp	58
3.6.8 Kombinationstherapien mit Ranolazin bei Mischtyp	59
3.6.9 Kombinationstherapien mit Nicht-DHP-CCB bei Koronarspasmen	59
3.6.10 Nitratsensitivität bei Koronarspasmen	60
3.6.11 Allgemeine Verträglichkeit	61
3.6.12 Dosierungsabhängige Verträglichkeit.....	63
3.6.13 Nebenwirkungsspektrum	65
3.7 Zusammenfassung	69
4 Diskussion	71
4.1 Hauptergebnis der Studie mit Begründung der Wichtigkeit	71
4.2 Literaturvergleich der einzelnen Ergebnisse	73
4.3 Alleinstellungsmerkmale dieser Arbeit	82
4.4 Konsequenzen der Ergebnisse für den Klinikalltag und weitere Forschungsprojekte	83
4.5 Limitationen	87

4.6	Fazit.....	89
5	Zusammenfassung	91
6	Verzeichnisse	93
6.1	Abkürzungsverzeichnis	93
6.2	Abbildungsverzeichnis	94
6.3	Tabellenverzeichnis	96
6.4	Literaturverzeichnis.....	96
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	105
8	Anhang	106
8.1.	Laufzettel.....	106
8.2.	Studienbegleitheft (PROM).....	107
8.3.	Patiententagebuch (PROM)	117
8.4.	Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7).....	120
9	Veröffentlichungen.....	121
10	Danksagung	122

1 Einleitung

1.1 Thematischer Einstieg

Dr. Myron Prinzmetal, ein bedeutender amerikanischer Kardiologe und Sohn ukrainischer Auswanderer, konnte durch eine große Anzahl an Publikationen aus verschiedensten Fachrichtungen einen nicht unerheblichen Beitrag zum besseren Verständnis des menschlichen Körpers leisten¹. Sein wohl bedeutendstes Werk veröffentlichte er 1959, unterstützt von Dr. Rexford Kennamer, im Bereich der Koronarphysiologie. In jener Publikation wurde eine bestimmte Variante der Angina pectoris beschrieben, die durch Koronarspasmen hervorgerufen wird². Bis heute ist diese Form der Fachwelt u.a. als Prinzmetal-Angina bekannt.

1.2 KHK/ ANOCA

In der heutigen Zeit gilt die ischämische koronare Herzkrankheit (KHK) bei Erwachsenen nach wie vor als Todesursache Nummer 1³. Sie lässt sich als chronisch-inflammatorischen Prozess verstehen, der sich durch Ansammlung atherosklerotischer Plaques in Koronararterien kennzeichnet. Diese Ablagerungen können dabei sowohl obstruktiv, als auch nicht-obstruktiv sein. Da die KHK eine chronisch fortschreitende Erkrankung ist, gibt es asymptomatische und symptomatische Phasen.

Klinisch präsentiert sie sich entweder als chronisches Koronarsyndrom (CCS) oder als akutes Koronarsyndrom (ACS). Das Spektrum des CCS ist sehr breitgefächert. Es umfasst asymptomatische Patienten mit einem Zufallsbefund sowie jene mit Verdacht auf KHK und „stabilen“ anginösen Symptomen und/oder Dyspnoe bis hin zu symptomatischen bzw. asymptomatischen Patienten nach Revaskularisation oder ACS⁴. Am anderen Ende des Spektrums befinden sich Patienten mit Angina pectoris ohne relevante Koronarstenosen (ANOCA), denen der Verdacht einer vasospastischen oder mikrovaskulären koronaren Erkrankung zugrunde liegt. Die Gründe, die zu ANOCA führen können, sind vielfältig.

Heutzutage weiß man, dass die von Dr. Prinzmetal beschriebenen epikardialen Koronarspasmen, also eine verstärkte Vasokonstriktionsneigung der epikardialen

Koronargefäße, nur eine Form der Vasomotionsstörung am Herzen darstellt und lediglich als eine der möglichen Kausalitäten für ANOCA gilt. Daneben sind mittlerweile auch Störungen der Mikrozirkulation, wie Einschränkungen der Vasodilatationsfähigkeit (Vasodilatationsstörungen) oder mikrovaskuläre Koronarspasmen als Ursache sowie das Vorliegen einer Kombination aus jenen Entitäten bekannt⁵.

Einige Studien konnten bei diesem Patientenkollektiv neben den traditionellen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Rauchen, Diabetes mellitus, Alter, Hypertonie, Hyperlipidämie und genetische Disposition)^{6,7} auch eine Korrelation mit dem Vorliegen eines systemischen Entzündungsgeschehens⁸⁻¹¹, im Zuge der Menopause¹², bei asiatischer Herkunft^{13,14} und im Rahmen einer generalisierten vasomotorischen Störung (z.B. Raynaud-Syndrom, Migräne)^{15,16} belegen. Bezüglich der asiatischen Herkunft als Risikofaktor konnten allerdings neuere Studien zeigen, dass Kaukasier (Europäer) im Vergleich zu Japanern keine niedrigere Prävalenz an Vasomotionsstörungen aufweisen^{17,18}.

Die Langzeitprognose für Patienten mit einer Vasomotionsstörung ist derzeit noch nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert. Es gibt Studien, die eine schlechte Prognose bezüglich der Mortalität^{19,20} sowie höhere Raten an kardiovaskulären Ereignissen belegen²¹⁻²⁶. Andere Studien hingegen konnten zeigen, dass durchaus eine günstige Prognose bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei dieser Kohorte beobachtet werden kann²⁷⁻²⁹.

Einigkeit besteht hingegen in der hohen Inzidenz sowie Morbidität, die mit dieser Erkrankung einhergeht³⁰. Die Lebensqualität dieses Patientenkollektivs ist aufgrund der häufig ausgeprägten Beschwerdesymptomatik und der langen Leidensgeschichte, bedingt durch die derzeit geringe Anzahl an Zentren mit diagnostischer Expertise, stark eingeschränkt³¹.

Von ANOCA abzugrenzen ist der Begriff MINOCA (Myokardinfarkt ohne obstruktive Koronarstenose). Dieses Krankheitsbild lässt sich folgendermaßen definieren: a) klinische Hinweise auf einen Myokardinfarkt (Beschwerden bzw. ischämietypische Elektrokardiographie [EKG]-Veränderungen), b) signifikante Erhöhung kardialer

Biomarker für Myokardischämie und c) keine signifikanten epikardialen Stenosen in der Koronarangiographie (Richtwert meistens <50%)³².

1.3 Angina pectoris

Angina pectoris (AP)-Beschwerden sind häufig mit einer vorliegenden KHK vergesellschaftet, die sich in einem Missverhältnis des myokardialen Blutflusses aus Angebot und Nachfrage begründen. Es bestehen normalerweise Beschwerden in der Brust bzw. retrosternal, können jedoch überall vom Unterkiefer sowie den Zähnen bis zum Epigastrium, zwischen den Schulterblättern oder in beiden Armen bis zum Handgelenk und den Fingern wahrgenommen werden. Das Unbehagen wird von Betroffenen oft als „Enge- und Druckgefühl“ oder „Schwere“ sowie manchmal auch als „Einschnüren“, „Würgen“ oder „Brennen“, beschrieben. Zudem kann Angina pectoris auch von Kurzatmigkeit und - v.a. bei Frauen - von weiteren weniger spezifischen Symptomen, wie beispielsweise Müdigkeit, begleitet sein.

Das zeitliche Intervall der Beschwerden ist dabei bei stabiler Angina pectoris, mit einer Dauer von unter 10 Minuten, häufig eher kurz. Die beschriebenen Symptome treten klassischerweise bei körperlicher Anstrengung auf oder werden bei Belastung zumindest schwerer. Daneben kann auch nach einer schweren Mahlzeit oder nach dem Aufwachen am Morgen eine Symptomverstärkung beobachtet werden⁴.

Insbesondere ANOCA-Patienten klagen häufig über eine Kombination aus Belastungsdyspnoe und Ruhe-Angina bzw. AP-Beschwerden *nach* körperlicher Betätigung. Die Einnahme sublingualer Nitrate kann bei vielen Betroffenen die anginösen Beschwerden lindern. Instabile Angina, neben NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt) und STEMI (ST-Hebungs-Myokardinfarkt) zu der Gruppe des ACS gehörig, kann auf dreierlei Arten auftreten.

Sie präsentiert sich entweder als länger andauernde Ruheangina (>20 min), als Crescendo-Angina, d. h. Angina, deren Schwere und Intensität über einen kurzen Zeitraum zugenommen hat oder als neu auftretende Angina⁴. Somit können sich stabile sowie instabile AP überschneiden und viele CCS-Patienten durchlaufen eine Phase mit instabiler Angina.

1.4 Diagnostik/ Therapie von ANOCA

Eine klare Abgrenzung von AP-Symptomen, die durch ANOCA hervorgerufen werden und Beschwerden, die sich bei Vorliegen einer epikardialen Stenose manifestieren, ist nicht möglich. Daher ist die Durchführung diagnostischer Maßnahmen für eine gesicherte Differenzierung obligat.

Dies lässt sich begrenzt mittels nicht-invasiver Funktionstests (Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Magnetresonanztomographie (MRT), Doppler-Echokardiographie des RIVA (linke Koronararterie), Myokardperusions-Computertomographie (CT))³³ realisieren oder durch die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie (invasive diagnostische Prozedur (IDP)) im Herzkatheterlabor, die derzeit den Goldstandard⁴ im Rahmen der Diagnostik von Vasomotionsstörungen darstellt. Nach Bestätigung des Verdachts kann bei vorliegender Vasomotionsstörung eine medikamentöse Behandlung eingeleitet werden, die im besten Fall zu einer Kontrolle der Beschwerdesymptomatik und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Zur antianginösen Behandlung der unterschiedlichen sog. Endotypen im Rahmen von Vasomotionsstörungen hat die European Society of Cardiology (ESC)⁴ 2020 Leitlinien veröffentlicht, die auf Erkenntnissen aus der aktuellen Studienlage beruhen.

Im Falle einer therapierefraktären Angina pectoris (ca. 20-40% der Fälle), d.h. bei langanhaltender AP-Symptomatik, die auf medikamentöse Therapieoptionen nicht anspricht, ist die Implantation eines Koronarsinus-Reducers³⁴ oder eines Neurostimulators³⁵ zu erwägen.

1.5 Patient-reported-outcome-measures (PROMs)

Durch die Nutzung von Patient-reported-outcomes (PROs) wird im Gesundheitssystem den Patienten ermöglicht, ihre Wahrnehmung bezüglich des eigenen Gesundheitszustands, der Schwere der Beschwerdesymptomatik, der Lebensqualität oder der Auswirkungen einer Behandlung auf diese Bereiche auszudrücken³⁶. Dies wird mittels standardisierter, psychometrisch valider sowie

zuverlässiger Werkzeuge, sogenannten Patient-reported-outcome-measures (PROMs), realisiert³⁷.

Häufig werden hierfür Fragebögen verwendet, die von Patienten selbst bzw. mit Unterstützung des Gesundheitspersonals beantwortet werden. Davon abzugrenzen sind Patient-reported-experience-measures (PREMs), die Erfahrungen der Patienten mit der Gesundheitsversorgung (z.B. Wartezeiten bis zum vereinbarten Sprechstundentermin) thematisieren³⁸. PROMs werden grundsätzlich in zwei Gruppen unterteilt.

Zum einen existieren generische, breite PROMs, die viele Gesundheitsaspekte bzw. Krankheitsbilder umfassen und so beispielsweise einen Vergleich zwischen der Lebensqualität verschiedener Erkrankungen zulassen. Dies ist besonders für multimorbide Populationen relevant. Zum anderen gibt es krankheitsspezifische PROMs, die sich auf ein bestimmtes Patientenkollektiv bzw. Krankheitsspektrum konzentrieren. Vorteilhaft ist hier, dass kleinere Unterschiede bzw. Veränderungen in den PROs innerhalb der Befragten identifiziert werden können^{38,39}.

Ursprünglich wurden PROMs für den Einsatz in der Forschung an Pharmaka bzw. im Gesundheitswesen entwickelt und waren weitgehend auf Länder wie Schweden, England und Teile der USA beschränkt^{40,41}. In den letzten 10 Jahren hat die personenzentrierte Versorgung und die Rolle des Patienten entlang des medizinischen Behandlungsprozesses international entschieden an Bedeutung gewonnen und das Interesse sowie die Verwendung von PROMs über die Forschung hinaus Einzug in den klinischen Alltag gehalten⁴²⁻⁴⁴.

Zum Einsatz kommen diese Erhebungsinstrumente inzwischen in den unterschiedlichsten Fachbereichen. Dazu zählt u.a. die Onkologie, Psychiatrie, Rheumatologie, Chirurgie, Orthopädie, Palliativmedizin sowie der Bereich der Inneren Medizin⁴⁵. Laut einer zuletzt veröffentlichten Übersichtsarbeit⁴⁶ gibt es allein für den Bereich der Kardiologie inzwischen 34 verschiedene PROMs, die speziell auf das Spektrum der einzelnen Herzerkrankungen zugeschnitten sind. Dazu zählt auch der Seattle Angina Questionnaire (SAQ), der u.a. im CorMicA-Trial sowie in seiner Kurzform (SAQ7) in der vorliegenden Studie zum Einsatz kam.

1.6 CorMicA-Trial

Im Jahr 2019 wurden im Zuge der randomisierten, multizentrischen CorMicA-Studie^{47,48} erste Ergebnisse veröffentlicht, die Aufschluss über die Frage nach der Verbesserung der Beschwerden und Lebensqualität bei ANOCA-Patienten im Rahmen einer stratifizierten medikamentösen Therapie geben. Im Rahmen der CorMicA-Studie wurden 151 Patienten randomisiert (Interventionsgruppe (N=75), Kontrollgruppe (N=76)). Nach Diagnosestellung sowie Eingruppierung in einen bestimmten Endotyp auf Grundlage der IDP-Ergebnisse, wurden die Studienteilnehmer über insgesamt 6 bzw. 12 Monate beobachtet. Die Interventionsgruppe erhielt eine auf den Endotyp angepasst medikamentöse Therapie, die Kontrollgruppe erhielt eine Standardbehandlung für die Angina pectoris.

Danach zeigte sich in der Interventionsgruppe, gemessen an den Fragebogenwerten des Seattle Angina Questionnaire (SAQ), eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Erkenntnis belegt den großen Nutzen und die klinische Relevanz einer auf den jeweiligen Endotyp angepassten pharmakologischen Behandlung der oft schwer betroffenen und in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkten ANOCA-Patienten.

1.7 Fragestellung der Arbeit

Ähnlich zur CorMicA-Studie beschäftigte sich auch die vorliegende Pilotstudie mit ANOCA-Patienten und den aus der ärztlichen Praxis sowie den Leitlinien gewonnenen Erkenntnissen bezüglich der pharmakologischen Behandlung dieses Patientenkollektivs. Die vorliegende Arbeit sollte auch Aufschluss über die zu erwartende Verbesserung im Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7) Fragebogen im Rahmen einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit verschiedenen Endotypen koronarer Vasomotionsstörungen geben. Im Fokus stand dabei die Häufigkeit und Schwere der Beschwerdesymptomatik, welche mittels SAQ7 als quantitativer Parameter erfasst wurde. Zusätzliche Fragestellungen, die im Rahmen der Arbeit untersucht wurden, sind die folgenden:

- Dauer bis zum Erreichen einer optimalen Symptomkontrolle durch die antianginöse Therapie
- Unterschiede zwischen den verschiedenen Endotypen hinsichtlich des Erreichens einer Symptomkontrolle sowie des Ansprechens auf die unterschiedlichen Medikamente
- Erfassung der dosisabhängigen Medikamentenverträglichkeit
- Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen

Auf diese Weise soll die Hypothese überprüft werden, dass die im Rahmen der klinischen Routine eingesetzte, gezielte antianginöse Therapie je nach Endotyp zu einer Verbesserung des SAQ-7 und damit der Lebensqualität führt.

2 Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden in einem Zeitraum von April 2021 bis November 2021 Patienten mit Angina pectoris ohne relevante epikardiale Koronarstenosen rekrutiert. Das ursprüngliche Kollektiv umfasste insgesamt 53 Patienten, wovon 21 zwischen September 2021 und November 2021 prospektiv eingeschlossen wurden. Zwei Wochen später, im ersten Telefonat, zogen drei (14%) Patienten das zuerst gegebene Einverständnis zur Studienteilnahme wieder zurück und schieden somit aus. Zwischen April 2021 und August 2021 sind 32 weitere Studienteilnehmer retrospektiv in die vorliegende Studie mitaufgenommen worden (Abb. 1).

Von den verbliebenen 50 Personen wurden drei (6%), nach bereits in der Vergangenheit erfolgter Diagnose einer Vasomotionsstörung, über die von Herrn Professor Ong im Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK) angebotene Spezialsprechstunde für Vasomotionsstörungen rekrutiert. Die übrigen 47 (94%) konnten im ambulanten oder stationären Setting nach zuvor erfolgter Diagnostik einer Vasomotionsstörung im Herzkatheterlabor des RBK in die vorliegende Studie inkludiert werden.

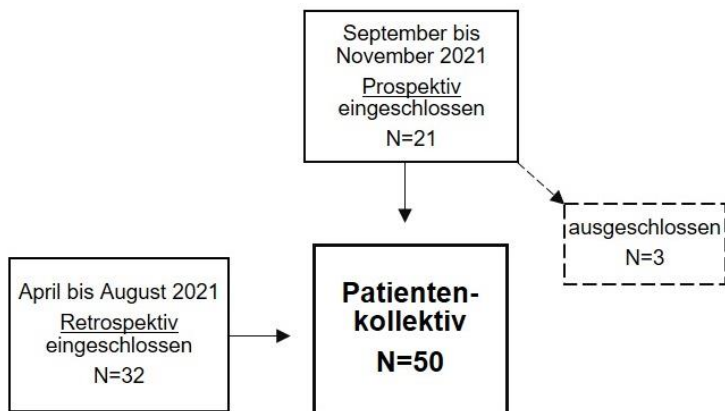


Abb. 1: Zusammensetzung Patientenkollektiv

2.2. Die invasive Koronarangiographie

Alle Studienpatienten haben zunächst eine invasive Koronarangiographie erhalten. Dies geschah grundsätzlich unter sterilen Bedingungen nach vorheriger Injektion des Lokalanästhetikums Mepivacain hydrochlorid (Scandicain 1%, Aspen Germany GmbH) nahe der Punktionsstelle über die A. radialis in Seldinger-Technik. Bei Patienten mit bestehenden Kontraindikationen wurde der alternative Zugangsweg über die A. femoralis gewählt.

Die Arterie wurde bei Punktion mit einer Kanüle durchstoßen und dann ein Draht über die einliegende Kanüle eingeführt. Im nächsten Schritt konnte die Kanüle entfernt und eine Schleuse über den Draht eingebracht werden. Danach wurde der Draht durch die Schleuse bis zur Aorta ascendens vorgeschoben und der Diagnostikkatheter über der Aortenklappe platziert. Im Anschluss daran wurde der Draht entfernt und eine Verbindung zwischen einliegendem Katheter und der Kontrastmittellösung Imeron 350 (Iomeprol, Bracco IMAGING Deutschland GmbH) hergestellt.

Zur Untersuchung der linken Koronararterie (LCA) wurde der Diagnostikkatheter unter leichtem Zug sowie geringer Drehung in den linken Hauptstamm eingeführt. Um die korrekte Lage des Katheters zu bestätigen, wurden 2ml Kontrastmittel injiziert. Zur Darstellung der Koronararterien aus verschiedenen Winkeln und

Ansichten wurden nach der Judkins-Technik dann manuelle Injektionen von etwa 10ml Kontrastmittel vorgenommen. Der Injektionsvorgang sowie die Perfusion der Koronararterien wurde letztlich mittels Röntgendurchleuchtung dokumentiert⁴⁹.

2.3. Die invasive diagnostische Prozedur (IDP)

Die IDP stellt derzeit den Goldstandard im Rahmen der Diagnostik von Vasomotionsstörungen dar⁴. Durch die oben bereits beschriebene invasive Koronarangiographie im Herzkatheterlabor hat man nicht nur die Möglichkeit, eine obstruktive KHK auszuschließen, sondern kann im gleichen Zuge mit Hilfe von zusätzlichen draht-basierten Techniken auch die mikrovaskuläre und epikardiale Koronarphysiologie beurteilen.

Grundsätzlich unterteilt man die Untersuchung in zwei Teilschritte. Der Acetylcholin-Test dient der Identifikation von epikardialen und/oder mikrovaskulären Koronarspasmen, der Adenosin-Test beurteilt das Vorliegen einer mikrovaskulären Vasodilatationsstörung bzw. eines erhöhten mikrovaskulären Widerstands^{33,50}.

2.3.1 Der Acetylcholin-Test

2.3.1.1. Acetylcholin

Der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) nimmt eine bedeutende Rolle bei der Signalübertragung des parasympathischen Nervensystems ein. Seine Wirkung entfaltet ACh über muskarinerge und nikotinerge Rezeptoren. Erstere haben im Hinblick auf die vaskuläre Homöostase eine zentrale Bedeutung. Daneben spielen aber auch andere vasoaktive Stimuli und Faktoren (u.a. Prostacyclin, Serotonin, Histamin, Bradykinin, Endothel-derived hyperpolarizing factor (EDHF)) eine Rolle.

Die Wirkung von Acetylcholin an den Koronararterien lässt sich durch zwei Effekte charakterisieren. Am Gefäßendothel führt das Acetylcholin unter Aktivierung des muskarinergen Rezeptors physiologischerweise zu einer NO-vermittelten Vasodilatation, wohingegen eine muskarinerge Rezeptoraktivierung an der glatten Gefäßmuskulatur physiologischerweise eine Vasokonstriktion bewirkt.

Der Netto-Effekt, der daraus resultiert, ist eine leichte Vasodilatation (bis ca. 25%). Bei Patienten mit Vasomotionsstörungen und damit einhergehender endothelialer Dysfunktion kann NO (Stickstoffmonoxid) nicht in ausreichender Menge freigesetzt werden, was zur Folge hat, dass die vasokonstriktorische Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur überwiegt und ein Gefäßspasmus begünstigt wird. Damit ein Koronarspasmus auftritt, muss aber auch eine Hyperreagibilität der glatten Gefäßmuskulatur vorliegen^{51,52}.

2.3.1.2. Testdurchführung

Bei Verdacht auf eine koronare Vasomotionsstörung erhielten die Studienpatienten im Rahmen der IDP einen standardisierten intrakoronaren Provokationstest mit ACh (Miochol-E, Dr. G. Mann, chem. Pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland). Vor der geplanten Herzkatheteruntersuchung wurden die Patienten gebeten, vasodilatierende sowie antianginöse Medikamente wie Nitrate, Kalziumkanalantagonisten und Betablocker 48 Stunden zuvor abzusetzen. Die Einnahme von Nitroglycerinspray sublingual war jedoch jederzeit erlaubt.

Die Verabreichung sequenzieller Bolusdosen von 2, 20, 100 bis 200 µg ACh erfolgte über einen Führungskatheter in die linke Koronararterie (Injektionsdauer ca. 20-60 Sekunden). Je nach dabei geäußerter Intensität der AP-Beschwerden, wurde der Test schon vor Verabreichung der Höchstdosis abgebrochen. Nach jeder Bolusgabe wurde der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und erneut koronarangiographiert. Bei Patienten, bei denen in der LCA kein pathologisches Testergebnis erzielt werden konnte, wurde der ACh-Test in der rechten Koronararterie (RCA) mit 80 µg ACh durchgeführt.

Zum Schluss bzw. bei Auftreten von Vasospasmen sowie pektanginösen Beschwerden wurde 0,2mg Nitroglycerin (Perlinganit, Schwarz Pharma, Monheim, Deutschland) intrakoronar verabreicht. Eine Überwachung von Blutdruck und Herzfrequenz sowie das Schreiben eines 12-Kanal-EKGs erfolgte während der gesamten Dauer der IDP⁴⁹.

2.3.1.3. Testbeurteilung

Der ACh-Test wurde als positiv angesehen, wenn folgende Kriterien^{53,54} erfüllt waren: Äußerung bekannter, pektanginöser Beschwerden und Registrierung ischämietypischer EKG-Veränderungen im Sinne von ST-Streckenhebungen oder –senkungen von $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen.

Ein epikardialer Koronarspasmus wird definiert als eine Lumenreduktion der epikardialen Gefäße $\geq 90\%$ im Vergleich zum relaxierten Gefäßzustand nach intrakoronarer Injektion von Nitroglycerin. Ein mikrovaskulärer Spasmus liegt hingegen bei Reproduktion der häuslichen Beschwerden sowie ischämietypischen EKG-Veränderungen ohne eine Lumenreduktion der epikardialen Gefäße $\geq 90\%$ vor.

2.3.2 Der Adenosin-Test

2.3.2.1. Adenosin

Adenosin hat, neben dem bereits oben beschriebenen Acetylcholin, als endogenes Nukleosid (ATP-Derivat) ebenfalls eine große Bedeutung in der Koronarphysiologie. Dies lässt sich hauptsächlich durch die Aktivierung seiner A_{2A}-Rezeptoren (A_{2A}R) erklären. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren hat eine Verbesserung der koronaren Durchblutung sowie Intensivierung entzündungshemmender Effekte zur Folge.

Ersteres macht man sich bei der Adenosin-Testung im Zuge der IDP zu Nutze, da durch die verbesserte koronare Durchblutung eine körperliche Belastung des Patienten im Herzkatheterlabor simuliert werden kann. Bei Patienten mit KHK, aber auch bei ANOCA-Patienten, können jene Rezeptoren herabreguliert sein, was zu einer verminderten Vasodilatationsfähigkeit führt. Zudem können negative Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation sowie das Entzündungsgeschehen beobachtet werden⁵⁵.

2.3.2.2. Testdurchführung

Im Rahmen der IDP erhielten 29 (58%) Patienten neben dem ACh-Test zusätzlich eine invasive Adenosin-Testung zur Beurteilung einer bestehenden Vasodilatationsstörung. Bei diesem Teil der Untersuchung wurde der gleiche

arterielle Zugang gewählt und es galten identische Vorgaben, wie oben bereits beschrieben. Der Test wurde entweder mittels einer Doppler-Messung⁵⁶ oder der Thermodilutionstechnik⁵⁷ durchgeführt. Die Untersuchung der Studienpatienten erfolgte somit entweder mittels intrakoronar gelegenen Doppler-Draht oder einem Draht mit Temperatursensor.

Der Doppler-Draht sendet von seiner Spitze ausgehend, eine Schallwelle mit einer vordefinierten Sendefrequenz aus. Jene wird dann von den Erythrozyten reflektiert und je nach Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten wird die Frequenz der ausgesandten Welle verändert. Der Draht mit Temperatursensor verfügt hingegen über einen distalen Mikrosensor, der neben der Temperaturmessung zur Ableitung der Flussgeschwindigkeit (mittlere Transitzeit (Tmn)) auch eine Druckmessung, ähnlich dem Doppler-Draht, vornehmen kann, was für die Berechnung des mikrovaskulären Widerstands dann wichtig ist.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass beide Verfahren Aussagen bezüglich des intrakoronaren Drucks sowie der Flussgeschwindigkeit zulassen, sich hierfür die Doppler-Technik aber der Schallwellen und die Thermodilutionstechnik des Temperaturanstiegs aufgrund des intravasalen Indikatorverdünnungsprinzips bedient. Im Herzkatheterlabor wurde Adenosin in einer Dosis von 200 µg mehrfach verabreicht und die koronare Flussreserve (CFR) sowie der hyperämische mikrovaskuläre Widerstand (HMR) bzw. Index des Mikrozirkulationswiderstands (IMR) mittels einer Analysesoftware ermittelt.

Die CFR ist als Verhältnis zwischen der durchschnittlichen koronaren Spitzengeschwindigkeit während der Hyperämie und dem durchschnittlichen Ruhefluss definiert. Die HMR hingegen wird durch Division des distalen Koronardrucks (Pd) durch die durchschnittliche Spitzenflussgeschwindigkeit (APV) während Hyperämie ermittelt. Alternativ dazu kann auch der Index des Mikrozirkulationswiderstands (IMR) berechnet werden. Jener ergibt sich aus der Multiplikation von Pd und Tmn unter maximaler Hyperämie⁵⁰.

2.3.2.3. Testbeurteilung

Der Adenosin-Test wurde als positiv gewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: Koronare Flussreserve (CFR) $< 2,0$ oder mikrovaskulärer Widerstand (HMR) bei $\geq 2,5$ bzw. (IMR) bei ≥ 25 ⁵⁴.

2.4. Alternative Messmethoden einer vorliegenden Vasodilatationsstörung

2.4.1. Stress-MRT mit CFR-Messung

Bei 8 (16%) Patienten wurde die Adenosin-Testung nicht-invasiv mittels MRT-Untersuchung durchgeführt. Dafür werden 3-4 Schnitte der kurzen Achse gewählt, auf denen das basale, mittelventrikuläre sowie apikale linksventrikuläre Myokard während der Perfusionsmessung eingesehen werden kann. Hierbei wird Adenosin (kontinuierliche Infusion über mindestens 2-3 Minuten) zur Erzeugung einer pharmakologisch induzierten maximalen Hyperämie genutzt.

Im Anschluss werden mittels Gadolinium kontrastmittelunterstützte Perfusionsbilder des Herzens aufgenommen. Darauf zu sehen ist das Anfluten des intravenös injizierten Kontrastmittelbolus in den Herzkammern, gefolgt von der Perfusion des Myokards. Nach 10-15 Minuten werden die Aufnahmen ohne Adenosin wiederholt, um einen Vergleich zwischen der Myokardperfusion (quantitativ) unter Stress sowie in Ruhe ziehen zu können und den myokardialen Blutfluss (MBF in ml/g/min) in Ruhe sowie unter Belastung miteinander ins Verhältnis setzen zu können. Daraus ergibt sich letztendlich dann die myokardiale Perfusionsreserve (MPR), die mit der invasiv gemessenen CFR vergleichbar ist³³.

2.5. Antianginöse Medikation

2.5.1. Wirkstoffgruppen und ihre wichtigsten Vertreter

Die im Rahmen des dreimonatigen Beobachtungszeitraums verordneten antianginösen Wirkstoffgruppen mit ihren wichtigsten Vertretern sind in Tabelle 1 aufgeführt. 48 (96%) der 50 eingeschlossenen Studienteilnehmer nahmen jene auch zum Zeitpunkt des letzten Kontrolltermins bzw. darüber hinaus noch ein. Angiotensinkonversionsenzym (ACE)-Hemmer und Statine dienen der Prävention

kardiovaskulärer Ereignisse, alle anderen aufgelisteten Wirkstoffgruppen sind gemäß der jeweiligen Fachinformation für den Einsatz bei Angina pectoris-Beschwerden zugelassen.

Tab. 1: Wirkstofftabelle mit Dosisempfehlung und Besonderheiten

Wirkstoffgruppen	Wirkstoffe / Arzneimittel	Dosis (Initial-Steigerung) / Einnahmerhythmus	Indikation
CCB*	<ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem (Nicht-DHP) • Verapamil (Nicht-DHP) • Amlodipin (DHP*) 	60 – 180 mg / 1-0-1 40 – 240 mg / 1-0-1 5 – 10 mg / 1-0-0	Gilt für alle Vertreter dieser Gruppe: chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina) und vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
Nitrat-Präparate	<ul style="list-style-type: none"> • Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) • Isosorbiddinitrat (Langzeitnitrat) • Pentaerithryl-tetranitrat (Langzeitnitrat) • Molsidomin 	1-3 Sprühstöße bei Bedarf 20 – 60 mg / 1-1-0 25 – 75 mg / 1-0-1 4 – 16 mg / (1)-0-1	Behandlung des akuten Angina pectoris Anfalls und zur Prophylaxe der Angina pectoris Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina Pectoris Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit gesicherter KHK und eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, bei denen Betablocker unverträglich oder kontraindiziert sind oder keine ausreichende antianginöse Wirkung haben Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina Pectoris, wenn andere Arzneimittel nicht

			angezeigt sind, nicht vertragen wurden oder nicht ausreichend wirksam waren, sowie bei Patienten in höherem Lebensalter
Beta-Blocker	<ul style="list-style-type: none"> • Carvedilol • Metoprolol 	6,25 – 50 mg / 1-0-1 47,5 – 190 mg / 1-0-0	Chronisch stabile Angina pectoris Angina pectoris
ACE*-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> • Ramipril 	2,5 – 10 mg / 1-0-0	Kardiovaskuläre Prävention
Statine	<ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatin 	5 – 20 mg / 0-0-1	Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse
Weitere	<ul style="list-style-type: none"> • Ranolazin 	375 – 750 mg / 1-0-1	Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung bei stabiler Angina pectoris

*CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionenzym

2.5.2. Leitlinienempfehlungen

Das der vorliegenden Beobachtungsstudie zugrundeliegende medikamentöse Therapiekonzept basiert auf den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC)⁴ zum Management von Patienten mit chronischem Koronarsyndrom sowie der derzeitigen Studienlage⁵⁸ bezüglich der antianginösen Behandlung der unterschiedlichen Endotypen im Rahmen von Vasomotionsstörungen.

Bei Patienten mit Koronarspasmen wird die Verwendung von Nitroglycerin im akuten Anfallsgeschehen empfohlen und Kalziumkanalantagonisten (CCB) gelten bei der medikamentösen Therapie als Mittel der ersten Wahl. Hierbei ist im Hinblick auf den Therapieerfolg sowohl die Dosissteigerung auf die maximal verträgliche Dosis, als auch eine Kombination eines DHP (Dihydropyridin) sowie eines Nicht-DHP essentiell. Die Gabe von Langzeitnitraten ist sowohl als Monomedikation sowie in Ergänzung zu CCB möglich. Die Einnahme von Molsidomin ist insbesondere in

nitratfreien Intervallen von Vorteil, da es im Gegensatz zu den Langzeitnitraten keinem Gewöhnungseffekt unterliegt. Auf Betablocker sollte bei diesem Endotyp aufgrund der pro-spasmogenen Eigenschaften, wenn möglich, verzichtet werden. Sollten sie dennoch indiziert sein, können jene mit zusätzlicher Blockade der α 1-Adrenorezeptoren (Carvedilol) bzw. mit zusätzlicher Funktion als NO-Donator (Nebivolol) zum Einsatz kommen. Ranolazin gilt bislang als Medikament der zweiten Wahl, sofern Medikamente der ersten Wahl nicht greifen.

Bei Patienten mit einer Vasodilatationsstörung kommen niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS), ACE-Hemmer sowie Statine als Basistherapie zum Einsatz. Betablocker gelten hier, anders als bei den Koronarspasmen, als Therapeutikum der Wahl. Die CCB scheinen den Betablockern bislang bei derzeit noch suboptimaler Studienlage unterlegen zu sein.

Auch hier kommt Ranolazin und zusätzlich Ivabradin dann zum Einsatz, wenn Medikamente der Erstlinientherapie nicht den gewünschten Effekt erzielen oder kontraindiziert sind. Für die Gruppe der Patienten, die neben den Koronarspasmen zusätzlich auch noch an einer Vasodilatationsstörung leidet, liegen derzeit noch keine überzeugenden Daten vor und müssen bislang im Sinne einer personalisierten Medizin versorgt werden.

Tab. 2: Leitliniengerechtes medikamentöses Therapiekonzept

Therapieform	Koronarspasmen (epikardial/ mikrovaskulär)	Vasodilatationsstörung
<u>Basistherapie</u>	Nitroglycerin	Statine ASS ACE*-Hemmer
<u>Erstlinientherapie</u>	CCB* (Nicht-DHP/ DHP*) Langzeitnitrat Molsidomin	Betablocker CCB (DHP)
<u>Zweitlinientherapie</u>	Ranolazin	Ranolazin Ivabradin

*CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ASS= Acetylsalicylsäure, ACE=Angiotensin-konversionenzym

2.6. Beobachtungszeitraum

2.6.1. Auswahlkriterien der Patienten

Erwachsene männliche und weibliche Patienten, die sich zwischen April 2021 und November 2021 in der von Herrn Professor Ong im RBK angebotenen Spezialsprechstunde für koronare Vasomotionsstörungen mit gesicherter Diagnose vorstellten oder bei denen in diesem Zeitraum vor Ort eine Herzkatheteruntersuchung mit pathologischem Acetylcholin- und/oder Adenosin-Test durchgeführt bzw. der Adenosin-Test in der Stress-MRT realisiert wurde, bildeten die Patientenpopulation für die vorliegende Beobachtungsstudie.

Das Patientenkollektiv wurde je nach übergeordneter Fragestellung in zwei bzw. vier Gruppen unterteilt. Je nach Themenbereich wurde unabhängig von der Aussage des Adenosin-Tests zwischen epikardialen und mikrovaskulären Koronarspasmen unterschieden. Des Weiteren wurde die Gruppe der Koronarspasmen in eine Untergruppe mit bzw. ohne Adenosin-Test unterteilt. Zu guter Letzt wurde bei einem Teil der Auswertung, das Kollektiv der Koronarspasmuspatienten als eine gesamte Population zusammengefasst. Die Gruppe „Mischtyp“ (kombinierte Vasomotionsstörung aus Koronarspasmen sowie Vasodilatationsstörung) und „reine Vasodilatationsstörung“ blieb über die unterschiedlichen statistischen Auswertungen hinweg konstant.

2.6.2. Durchführung der Datenerhebung

Die Patientendaten wurden zwischen April 2021 und Februar 2022 im RBK im Rahmen der Spezialsprechstunde von Herrn Professor Ong bzw. telefonisch erhoben. Als Erhebungsinstrument dienten hierbei Laufzettel, Studienbegleitheft bzw. Patiententagebuch sowie die deutsche Version des Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7).

Die ab September 2021 prospektiv eingeschlossenen Teilnehmer wurden im Rahmen der Sprechstunde sowie im ambulanten bzw. stationären Setting nach der Herzkatheteruntersuchung persönlich kontaktiert und über den Ablauf sowie die Studienziele informiert. Gleichzeitig erhielten sie eine Einverständniserklärung für

die Teilnahme. Nach der schriftlichen Einverständniserklärung bekamen sie das Studienbegleitheft ausgehändigt und der SAQ7 wurde das erste Mal erhoben.

Die Informationen über Patientennamen, Geburtsdatum, Beruf, Krankenkassenstatus, Kontaktdaten, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie die Beschwerden der letzten vier Wochen sowie die aktuelle Medikation wurden in einem Laufzettel vermerkt. Da alle Herzkatheteruntersuchungen mit Acetylcholin- bzw. Adenosin-Test im RBK durchgeführt wurden, konnten die Daten und Befunde dieser Untersuchungen im klinikinternen Patienteninformationssystem abgerufen werden. Der diagnostizierte Endotyp wurde dann ebenfalls auf dem Laufzettel vermerkt.

Nach der Erstvorstellung wurden die Patienten über einen Zeitraum von drei Monaten im Zweiwochenrhythmus kontaktiert und ihr Befinden erfragt (Abb. 2). Dies erfolgte entweder persönlich in der Spezialsprechstunde oder per Telefon. In Ausnahmefällen erfolgte eine erneute Kontaktaufnahme durch die Patienten schon nach wenigen Tagen, sofern die verordnete Medikation nach kurzer Einnahmezeit bereits zu starken Nebenwirkungen führte.

Bei allen Studienteilnehmern erfolgte im Rahmen der Erstvorstellung eine Anpassung der bislang eingenommenen Medikation. Dies war entweder eine Dosisveränderung bereits eingenommener antianginöser Medikamente, eine Absetzung bereits verordneter Substanzen und/ oder Verordnung neuer Präparate zur Verbesserung der bestehenden AP-Beschwerden. Dabei wurden die Leitlinienempfehlungen der ESC sowie die sich aus der aktuellen Studienlage ableitenden Therapiekonzepte befolgt. Zum Einsatz kamen dabei ausschließlich indikationsgemäße sowie in Deutschland zugelassene Medikamente.

Im weiteren Verlauf wurde die Medikation je nach Verträglichkeit und Wirkeffekt im Zweiwochenrhythmus weiter angepasst. Über Veränderungen der Dosis bzw. Präparatwechsel wurden die Haus- bzw. kardiologischen Fachärzte mittels Fax informiert und die Patienten konnten die benötigten Rezepte dann bei den niedergelassenen Praxen erlangen. Der SAQ7 wurde pro Studienteilnehmer zu vier verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Nach der ersten Erhebung im Rahmen der

Erstvorstellung wurde dieser im monatlichen Rhythmus erfragt und gemeinsam mit den Patienten ausgefüllt.

Die Fragen 2 und 3 im SAQ7, die die Häufigkeit von AP-Beschwerden sowie die Einnahme von Nitroglycerin erfragen, wurden im Kontext der Eintragungen diesbezüglich im Studienbegleitheft beantwortet. Nur im Zuge der Erstvorstellung wurden diese beiden Fragen nach freiem Ermessen der Patienten beantwortet, da zu diesem Zeitpunkt der größte Teil der involvierten Patienten kein Tagebuch oder Vergleichbares führte.

Für die retrospektiv eingeschlossenen Patienten veränderte sich der geschilderte Ablauf nur dahingehend, dass sie anstatt des Studienbegleithefts ein Patiententagebuch führten, das sich allerdings inhaltlich nicht von Ersterem unterscheidet. Da die Datenerfassung sowie Analyse der im o.g. Zeitraum bereits entstandenen Routedaten des retrospektiven Patientenkollektivs ausschließlich durch meine Person, als Mitglied des Behandlungsteams, erfolgte, ist eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten nicht notwendig gewesen.

Für die Durchführung der vorliegenden Studie wurde bei der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen die Zustimmung für die Durchführung der prospektiven Datenerhebung mit dem Aktenzeichen 311/2021BO2 und für die Verwendung und Analyse der retrospektiven Daten mit dem Aktenzeichen 079/2022BO2 eingeholt.

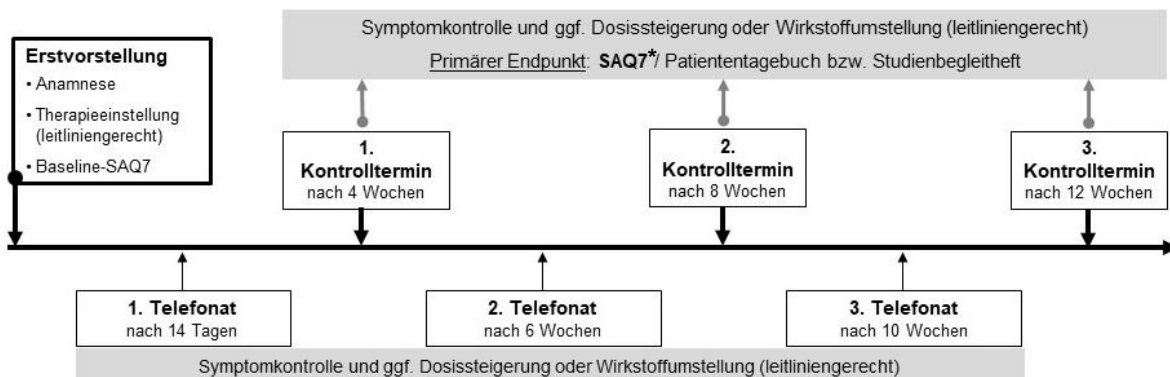


Abb. 2: Studienablauf

*SAQ7=Seattle Angina Questionnaire 7

2.6.3. Erhebungsinstrumente

2.6.3.1. Laufzettel

Der Laufzettel (Anhang 8.1) wurde von meiner Person zur besseren Erfassung und Übersichtlichkeit der gewonnenen Informationen erstellt. Er gliedert sich in drei Teile, abgebildet auf zwei Seiten.

Seite 1 besteht aus einer Kopfzeile mit Eintragungsmöglichkeiten zu Patientennamen, Geburtsdatum, Beruf, Krankenkassenstatus, Kontaktdaten, Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus sowie Familienanamnese).

Tabellarisch erfasst wurden hingegen aktuelle Beschwerden und die Medikation. Eine Spalte repräsentiert dabei jeweils einen der drei Kontrolltermine bzw. die Erstvorstellung mit Datum und Uhrzeit. Die Beschwerden werden in Luftnot und Brustschmerzen unterteilt. Diese konnten bei starker, mäßiger, geringer körperlicher Belastung und/ oder in Ruhe angegeben werden, entsprechend den NYHA-Stadien bzw. der CCS-Klassifikation für AP-Beschwerden.

Der freie Platz unter dem Begriff „Medikation“ wurde zur Niederschreibung der während der dreimonatigen Beobachtungszeit bzw. bereits schon zu Studienbeginn bestehenden medikamentösen Unverträglichkeiten genutzt. In der vorletzten Spalte wurde eine Dosisänderung bereits verordneter Medikamente eingetragen und in der letzten Spalte mögliche Präparatwechsel vermerkt.

Seite 2 repräsentiert die Telefonate bzw. Patientengespräche zwischen den monatlichen SAQ7-Erhebungen. Dabei entspricht eine Spalte einem Erhebungszeitpunkt. Die Aufteilung der einzelnen Spalten und Zeilen entspricht der Tabelle auf Seite 1.

2.6.3.2. Studienbegleitheft (PROM)

Das Studienbegleitheft (Anhang 8.2) erstreckt sich über 10 Seiten. Auf Seite 1 konnten die Patienten ihr Exemplar mit ihrem Namen und ggf. dem jeweiligen Geburtsdatum versehen. Seite 2, 5 und 8 zeigt jeweils die erste und zweite Woche nach der SAQ7-Erhebung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, des 1. Kontrolltermins

und des 2. Kontrolltermins. Seite 3, 6 und 9 bildet hingegen die dritte und vierte Woche nach der SAQ7-Erhebung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, des 1. Kontrolltermins und des 2. Kontrolltermins ab.

Für jede Woche konnte die aktuell angepasste Medikation mit jeweiliger Dosis und Einnahmerhythmus niedergeschrieben werden. Das Stimmungsbild konnte mit einem der fünf abgebildeten Gesichter ausgedrückt werden. Das Zutreffende wurde von den Patienten mittels Umkreisung oder Kreuz kenntlich gemacht. In der darunterliegenden Tabelle bildet jede Spalte einen Wochentag ab. Jeder Tag konnte dabei mit dem aktuellen Datum, dem Anfallszeitraum sowie der Anfallsanzahl in Ruhe sowie unter Belastung und der Häufigkeit der Einnahme von Nitroglycerin versehen werden. Seite 4, 7 und 10 teilt das begleitende Studienheft in zeitliche Abstände und diente der Orientierung. Diese drei Seiten gaben den Zeitpunkt der Kontrolltermine wieder, bei dem der SAQ7 erhoben wurde.

Im Rahmen der späteren Auswertung wurden die Eintragungen zu Stimmungsbild, Anfallsanzahl und Häufigkeit der Nitroglycerineinnahme eines jeden Tagebuches mit seinen vier Wochen jeweils gemittelt und ein pro Tagebuch erhobener Mittelwert in der jeweiligen Kategorie errechnet.

2.6.3.3. Patiententagebuch (PROM)

Das Patiententagebuch (Anhang 8.3) ist dem Studienbegleitheft sehr ähnlich. Seite 2 und 3 sind identisch. Auf Seite 1 konnten die Patienten ihr Exemplar ebenfalls mit ihrem Namen und ggf. dem jeweiligen Geburtsdatum versehen. Seite 4-10 fehlen jedoch im Patiententagebuch, weshalb die Patienten am Tag der Erstvorstellung dann insgesamt für die gesamte Beobachtungszeit von drei Monaten dieses in dreifacher Ausführung ausgehändigt bekamen.

2.6.3.4. Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7)

Der SAQ7 (Anhang 8.4) dient der Erfassung von physischen und emotionalen Effekten der KHK aus der Patientenperspektive und wurde 1992 von John A. Spertus in seiner längeren Ursprungsform als SAQ mit elf Fragen entwickelt⁵⁹.

Im Jahre 2014 wurde dieser Fragebogen dann als Kurzform mit sieben anstatt elf Fragen weiterentwickelt, um seine Nutzung im klinischen Alltag praktikabler zu machen⁶⁰. Auch als Kurzform handelt es sich um ein valides und zuverlässiges Messinstrument der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Für die vorliegende Beobachtungsstudie wurde die deutsche Version des SAQ7 in Lizenz verwendet. Der Fragebogen unterteilt sich in drei Skalen, wobei jede Skala eine bestimmte Dimension der KHK erfasst.

Skala 1 (SAQ7-Physical Limitation (PL)) beinhaltet das Ausmaß körperlicher Einschränkung im Hinblick auf tägliche Aktivitäten aufgrund pektanginöser Beschwerden. Dies soll für den Zeitraum der letzten vier Wochen angegeben werden. Die Tätigkeiten sind bewusst so ausgewählt, dass Unterschiede zwischen sozioökonomischen Klassen und Geschlechtern möglichst geringgehalten werden. Pro Tätigkeit gibt es jeweils sechs Antwortmöglichkeiten, beginnend mit „sehr eingeschränkt“ (ein Punkt) über „ziemlich, mäßig, ein wenig“ bis „überhaupt nicht eingeschränkt“ (fünf Punkte). Die Antwort „aus anderen Gründen eingeschränkt oder nicht ausgeführt“ wird nicht bepunktet.

Skala 2 (SAQ7-Angina Frequency (AF)), bestehend aus zwei Fragen, erfragt neben der Häufigkeit der AP-Anfälle in den letzten vier Wochen, auch die Notwendigkeit der Nitroglycerineinnahme. Die möglichen sechs Antworten bewegen sich zwischen „viermal am Tag oder häufiger“ (ein Punkt) bis „nicht in den vergangenen vier Wochen“ (sechs Punkte).

Skala 3 (SAQ7-Quality of Life (QL)) ermittelt die Lebensqualität sowie die Wahrnehmung des Krankheitsbildes durch den Patienten. Zuerst wird die Lebensfreude in den letzten vier Wochen erfragt. Die Antwort „es hat meine Lebensfreude stark eingeschränkt“ ergibt einen Punkt. Die höchste Punktzahl (fünf Punkte) wird für die Antwort „es hat meine Lebensfreude überhaupt nicht eingeschränkt“ vergeben. Zuletzt wird die aktuelle Zufriedenheit mit dem Leben erfasst. Die fünf Antwortmöglichkeiten reichen von „überhaupt nicht zufrieden“ (ein Punkt) bis „vollkommen zufrieden“ (fünf Punkte).

Am Ende nach der Beantwortung aller Fragen, wird für jede der drei Skalen ein separater Wert zwischen 0 und 100 berechnet. Diese Berechnung erfolgt durch Ermittlung des arithmetischen Mittels und Subtraktion der Zahl eins. Der erhaltene Zahlenwert wird dann durch die Skalenspannweite dividiert und mit 100 multipliziert.

$$\text{Skalenzahl} = \frac{100 \times (\text{Mittelwert} - 1)}{\text{Skalenspannweite}}$$

Zusammengefasst werden diese drei Skalen dann in einem Gesamtscore (SAQ-Summary (S)), der sich aus dem arithmetischen Mittelwert der drei zuvor ermittelten Skalen (SAQ7-PL, SAQ7-AF, SAQ7-QL) berechnet und ebenfalls Werte zwischen 0 und 100 annehmen kann.

$$\text{Gesamtpunktzahl} = \frac{\text{SAQ7-PL} + \text{SAQ7-AF} + \text{SAQ7-QL}}{3}$$

Die Interpretation der ermittelten Werte der Skalen SAQ7-S, SAQ7-PL und SAQ7-QL lässt sich am besten vornehmen, wenn die Zahlen einzelnen Wertebereichen zugeordnet werden. 0 bis 24 Punkte stehen hierbei für einen sehr schlechten bis schlechten, 25 bis 49 Punkte für einen schlechten bis mittelmäßigen, 50 bis 74 Punkte für einen mittelmäßigen bis guten und 75 bis 100 Punkte für einen guten bis ausgezeichneten Gesundheitszustand. In Bezug auf Werte der Skala SAQ7-AF kann eine bestimmte Punktzahl dahingehend interpretiert werden, dass Werte von 0 bis 30 Punkten mit täglicher Angina, 31 bis 60 Punkte mit wöchentlicher Angina, 61 bis 99 Punkte mit monatlicher Angina und 100 Punkte mit keiner Angina assoziiert sind⁶¹.

2.6.4. Ziel der Beobachtungsstudie

Die vorliegende Beobachtungsstudie hatte eine systematische Erfassung und Auswertung der im Rahmen der kardiologischen Facharztsprechstunde verordneten Medikation zum Ziel, um im Zuge einer effizienten und zielgerichteten Endotypen-angepassten medikamentösen Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit koronaren Vasomotionsstörungen ohne relevante Koronarstenosen beizutragen.

Hierzu sollte einerseits die Lebensqualität im Rahmen der weiteren Erhebungszeitpunkte im vorgegebenen Beobachtungszeitraum von drei Monaten während der Therapieeinstellung mit Hilfe verschiedener Fragebögen ermittelt werden. Andererseits sollte das Therapieoutcome der unterschiedlichen Patientengruppen (Endotypen) verglichen werden, um Aufschluss über gegebenenfalls bestehende Unterschiede bezüglich des Ansprechens auf die verschiedenen antianginösen Medikamente sowie das Erlangen einer Symptomkontrolle zu geben.

Darüber hinaus sollte die Verträglichkeit der antianginösen Medikation sowie das Auftreten möglicher Nebenwirkungen erfasst werden. Nicht zuletzt soll die vorliegende Pilotstudie dazu dienen, eine Datengrundlage für die biometrische Planung zukünftiger Interventionsstudien bei Patienten mit koronaren Vasomotionsstörungen zu generieren.

2.6.5. Angewandte statistische Verfahren

Die Gesamtheit der erhobenen Patientendaten wurde in einem Tabellenkalkulationsprogramm (MS Office 2016) erfasst. Für jeden Patienten wurde eine eigene Zeile verwendet, die jeweils mit Daten zu dem jeweiligen Namen, Geburtsdatum, Tag der durchgeführten Diagnostik, linksventrikulären Funktion, Endotyp, kardiovaskulären Risikofaktoren und Ausgangsmedikation bestückt wurde. Zusätzlich wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt dann die Medikation mit Dosis sowie Einnahmerhythmus und Verträglichkeit, die SAQ7-Skalenwerte und nicht zuletzt die Angaben des Studienbegleithefts bzw. Patiententagebuchs angegeben.

Die Berechnung der SAQ7-Skalenwerte sowie der Mittelwerte des Studienbegleithefts bzw. Patiententagebuchs erfolgte nach dem bereits oben beschriebenen Vorgehen. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 28.0, (SPSS Inc., Chicago IL, USA) durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $<0,05$ angesehen. Es wurden stets die exakten Signifikanzen betrachtet.

2.6.5.1. Symptomatik-bezogene Daten

Der McNemar-Test wurde verwendet, um die Häufigkeiten der angegebenen Beschwerdesymptomatik, bestehend aus AP-Beschwerden und Dyspnoe, vor und nach dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum jeweils miteinander zu vergleichen und auf signifikante Unterschiede zu untersuchen.

2.6.5.2. SAQ7-bezogene Daten

Der Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fisher) wurde zur Untersuchung der statistischen Wahrscheinlichkeit für nominale Variablen verwendet. Der t-Test für abhängige Stichproben wurde angewendet, um die Skalen des SAQ7 auf signifikante Veränderungen im Laufe der vier Erhebungszeitpunkte zu prüfen.

Der Test der Varianzhomogenität (ANOVA) wurde genutzt, um noch einen Schritt weiterzugehen als der t-Test und nicht nur eine Aussage über die SAQ7-Entwicklung bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv zu treffen, sondern auf die einzelnen Endotypen bezogen. Das lineare Regressionsmodell wurde angewendet, um SAQ7-S-Score-Erstvorstellung und -Entwicklung gegeneinander zu korrelieren und auf Signifikanz zu untersuchen. Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde hingegen verwendet, um einen Zusammenhang zwischen Wirkstoffverträglichkeit und SAQ7-S-Score-Entwicklung zu untersuchen.

2.6.5.3. PROM-bezogene Daten

Der t-Test für abhängige Stichproben wurde ähnlich zu den Ausführungen des vorherigen Abschnitts angewendet, um die einzelnen Kategorien des Studienbegleithefts bzw. Patiententagebuchs auf signifikante Veränderungen im Laufe der drei Erhebungszeitpunkte zu prüfen.

2.6.5.4. Pharmakologisch-bezogene Daten

Der McNemar-Test wurde angewendet, um die Häufigkeiten der zum Einsatz gekommenen, einzelnen Wirkstoffgruppen der Anfangs- und Endmedikation des gesamten Patientenkollektivs bzw. derjenigen Patienten, die sich im SAQ7-S-Score

um 5 Punkte oder mehr verbessert haben, miteinander zu vergleichen und auf signifikante Unterschiede zu untersuchen.

Der exakte Test nach Fisher wurde hingegen genutzt, um die Häufigkeiten und Unterschiede der einzelnen Wirkstoffgruppen bzw. Präparate zwischen den verschiedenen Endotypen zu untersuchen sowie Unterschiede in der Nitratsensitivität bei epikardialen vs. mikrovaskulären Koronarspasmen zu detektieren und nicht zuletzt die Häufigkeit einer Kombinationstherapie aus Kalziumkanalantagonist und Betablocker zu vergleichen und auf signifikante Unterschiede zu prüfen. Die prozentualen Angaben zur Dosisanpassung, allgemeinen bzw. dosisabhängigen Verträglichkeit sowie des Nebenwirkungsspektrums wurden in oben genanntem Tabellenkalkulationsprogramm ermittelt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der unter 2.1 ausführlich beschriebenen Beobachtungsstudie dargestellt.

3.1 Eingruppierung des Patientenkollektivs in den jeweiligen Endotyp

Alle Patienten in der vorliegenden Studie (N=50) erhielten einen Acetylcholin-Test. Ein Adenosin-Test wurde zusätzlich bei 37 Patienten (74%) durchgeführt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde bei 42 (84%) der 50 Patienten eine Vasomotionsstörung erstdiagnostiziert.

Insgesamt 30 (60%) der 50 Patienten litten an Koronarspasmen, wobei die Gruppe mit epikardialer sowie mikrovaskulärer Ausprägung jeweils mit 15 Personen, 50% davon ausmacht. Bei insgesamt 17 (34%) der 50 Personen konnte ein Mischtyp diagnostiziert werden, d.h. es lag ein gleichzeitiges Bestehen von Koronarspasmen und einer Vasodilatationsstörung vor. Bei drei (6%) der 50 Patienten konnte die Diagnose einer reinen Vasodilatationsstörung gestellt werden.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit epikardialen Koronarspasmen (N=15) haben neun (60%) Studienteilnehmer eine vollständige IDP bekommen, d.h. sowohl einen

Acetylcholin-Test, als auch einen Adenosin-Test. Bei den übrigen sechs (40%) Studienteilnehmern dieser Untergruppe wurde keine Adenosin-Testung durchgeführt, wodurch man eine zusätzlich zu den Koronarspasmen bestehende Vasodilatationsstörung nicht ausschließen kann.

Innerhalb des Studienkollektivs mit mikrovaskulären Koronarspasmen (N=15) haben acht (53%) Patienten eine vollständige IDP bekommen, d.h. sowohl einen Acetylcholin-Test, als auch einen Adenosin-Test. Bei den übrigen sieben (47%) Studienteilnehmern dieser Untergruppe wurde keine Adenosin-Testung durchgeführt, wodurch man eine zusätzlich zu den Koronarspasmen bestehende Vasodilatationsstörung nicht ausschließen kann.

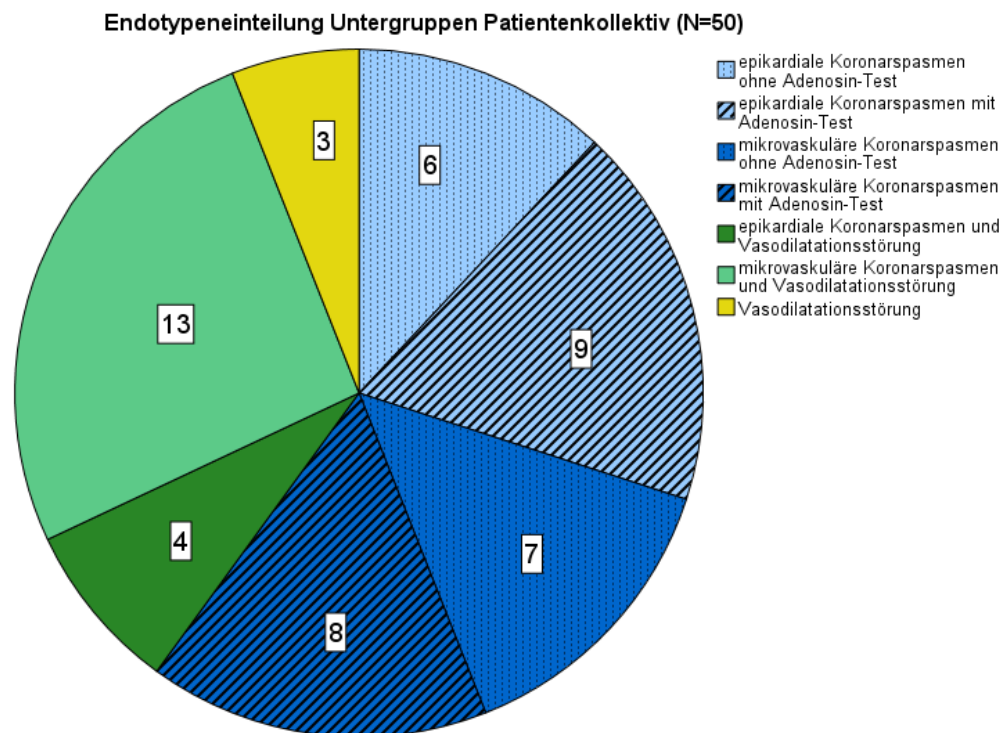


Abb. 3: Eingruppierung Patientenkollektiv in jeweiligen Endotyp

3.2 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

3.2.1 Gesamtüberblick

Die klinischen Charakteristika des Patientenkollektivs werden in untenstehender Tabelle (Tabelle 3) aufgeführt.

Tab. 3: Klinische Charakteristika Patientenkollektiv

Kriterium	Absolut	Prozent
Anzahl (N)	50	100 %
Alter	63 (+/- 14)	
Geschlecht		
männlich	22	44 %
weiblich	28	56 %
LVEF* (N = 46)		63 (+/- 7) %
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		
arterielle Hypertonie	37	74 %
Hypercholesterinämie	40	80 %
Diabetes mellitus	4	8 %
Nikotinabusus	9	18 %
familiäre Disposition	11	22 %
Ausgangsmedikation		
Plättchenhemmer	35	70 %
Betablocker	17	34 %
Kalziumkanalantagonisten	28	56 %
AT1-Antagonisten*/ ACE-Hemmer*	30	60 %
Statine	27	54 %
Antidiabetika	4	8 %
Diuretika	11	22 %
Nitroglycerin	25	50 %
Sonstige	42	84 %

Komorbiditäten		
Erkrankungen des Herzens und der Koronargefäße	30	60 %
Erkrankungen der extrakardialen Gefäße	11	22 %
Erkrankungen des Verdauungstrakts	9	18 %
Erkrankungen der Lunge und oberen Atemwege	15	30 %
Erkrankungen der Leber	6	12 %
Erkrankungen des Nervensystems	10	20 %
Erkrankungen des Bewegungsapparats (Gelenke, Wirbelsäule, Knochen)	15	30 %
Erkrankungen der Psyche	9	18 %
Erkrankungen der Schilddrüse	15	30 %
Erkrankungen der Niere	3	6 %
Sonstiges	22	44 %

*LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AT1=Angiotensin1, ACE= Angiotensinkonversionsenzym

3.2.2 Symptomkontrolle innerhalb des Beobachtungszeitraums

3.1.2.1 Veränderung der Angina-pectoris Beschwerden

Das untenstehende Flussdiagramm (Abb. 4) zeigt die Entwicklung der AP-Beschwerden entlang des dreimonatigen Beobachtungszeitraums. Hierfür wurden die Patienten in einem vierzehntägigen Intervall befragt.

Zu Studienbeginn hatten alle Patienten Angina-pectoris Beschwerden. Neun (18%) der 50 Studienteilnehmer gaben thorakalen Druck ausschließlich in Ruhe an, zehn (20%) hingegen nur unter Belastung, wobei davon die eine Hälfte die Beschwerden bereits bei geringer Anstrengung verspürte, während die andere Hälfte erst Symptome bei mäßiger Belastung bemerkte. Insgesamt 31 (62%) Patienten wurden sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung symptomatisch.

Nach Studienabschluss gaben neun (18%) der 50 Teilnehmenden an, beschwerdefrei zu sein. Weitere neun (18%) Patienten verspürten thorakalen Druck ausschließlich in Ruhe, zehn (20%) hingegen nur unter Belastung, wobei davon vier

(40%) die Beschwerden bereits bei geringer Anstrengung verspürten, während fünf (50%) Symptome bei mäßiger Belastung bemerkten und eine (10%) Person AP-Beschwerden erst unter starker Belastung angab. Insgesamt 22 (44%) Patienten wurden sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung symptomatisch.

Eine signifikante Veränderung zwischen der Symptomatik zu Beginn und nach der Studienteilnahme ergab sich in der Kategorie keine AP-Beschwerden ($p=0,004$) sowie in der Rubrik AP-Beschwerden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung ($p=0,049$). Nicht signifikant ($p=1,000$) hingegen war die Veränderung in den Gruppen AP-Beschwerden nur in Ruhe sowie unter Belastung (bereits bei geringer Belastung, bei mäßiger Belastung, erst bei starker Belastung).

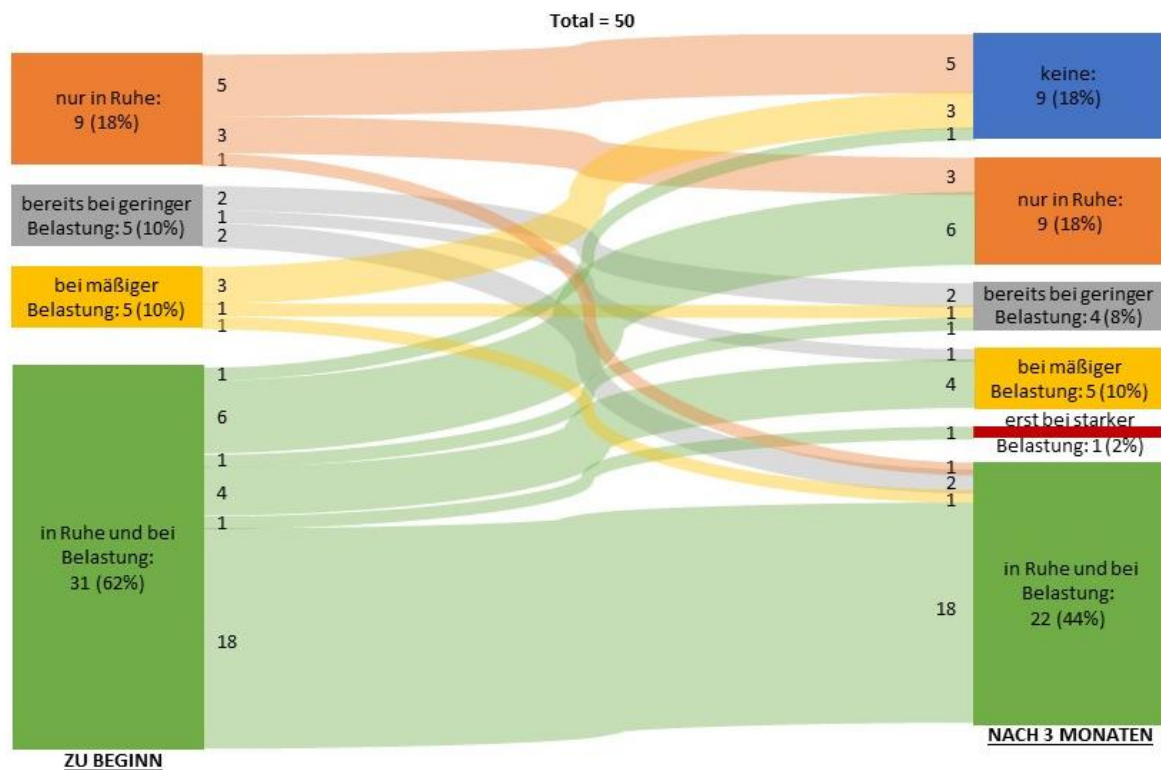


Abb. 4: Veränderung AP-Beschwerden entlang Beobachtungszeitraum

3.2.2.1 Veränderung der Dyspnoe

Abbildung 5 illustriert hingegen die Entwicklung der Dyspnoe im Rahmen des Studienzeitraums. Auch hier wurden die Patienten in einem vierzehntägigen Intervall befragt.

Zu Studienbeginn gaben zehn (20%) Patienten an, keine Dyspnoe zu verspüren. Eine Person (2%) gab temporär auftretende Kurzatmigkeit ausschließlich in Ruhe an, 22 (44%) hingegen nur unter Belastung, wobei davon 13 (59%) die Beschwerden bereits bei geringer Anstrengung verspürten, während acht (36%) Symptome bei mäßiger Belastung bemerkten und eine (5%) Person erst bei starker Anstrengung symptomatisch wurde. Insgesamt 17 (34%) Patienten wurden sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung symptomatisch.

Nach Studienabschluss gaben 17 (34%) der 50 Teilnehmenden an, beschwerdefrei zu sein. Weitere neun (18%) Patienten verspürten temporär auftretende Kurzatmigkeit ausschließlich in Ruhe, 26 (52%) hingegen nur unter Belastung, wobei davon neun (35%) die Beschwerden bereits bei geringer Anstrengung verspürten, während zehn (38%) Symptome bei mäßiger Belastung bemerkten und sieben (27%) Personen Dyspnoe erst unter starker Belastung angaben. Insgesamt 7 (14%) Patienten wurden sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung symptomatisch. Eine signifikante Veränderung zwischen der Symptomatik zu Beginn und nach der Studienteilnahme ergab sich in der Kategorie Dyspnoe erst bei starker Belastung ($p=0,031$) sowie in der Rubrik Dyspnoe sowohl in Ruhe als auch unter Belastung ($p=0,013$). Nicht signifikant hingegen war die Veränderung in den Gruppen keine Dyspnoe ($p=0,065$), Dyspnoe nur in Ruhe ($p=1,000$) sowie unter geringer ($p=0,344$) und mäßiger ($p=0,791$) Belastung.

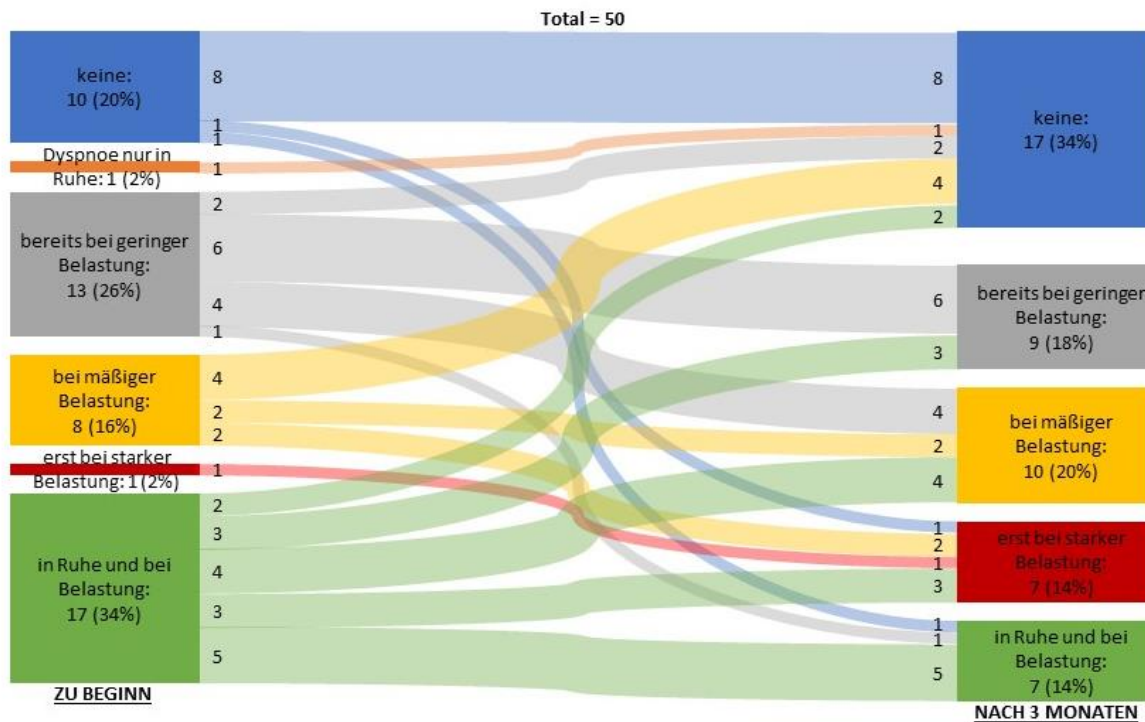


Abb. 5: Veränderung Dyspnoe entlang Beobachtungszeitraum

3.3 SAQ7-Entwicklung innerhalb des Beobachtungszeitraums

3.3.1 Outcome des gesamten Patientenkollektivs

Insgesamt vier (8%) der 50 Studienteilnehmer erreichten im 3. Kontrolltermin ein SAQ7-AF-Score von 100 Punkten, was einer Symptombefreiheit entspricht. Darüber hinaus verbesserten sich entlang des Beobachtungszeitraums diese vier (8%) Teilnehmer gemeinsam mit weiteren 31 (62%) Patienten im SAQ7-Gesamtergebnis um ≥ 5 Punkte, was einer klinisch relevanten Verbesserung entspricht. Keine klinisch relevante Veränderung zeigten sieben (14%) Teilnehmer, da sie sich im SAQ7-Gesamtergebnis zwischen der Erstvorstellung und dem 3. Kontrolltermin um <5 Punkte verbesserten bzw. verschlechterten. Die letzten acht (16%) Personen verschlechterten sich im SAQ7-Gesamtergebnis zwischen der Erstvorstellung und dem 3. Kontrolltermin um ≥ 5 Punkte, was einer klinisch relevanten Verschlechterung entspricht.

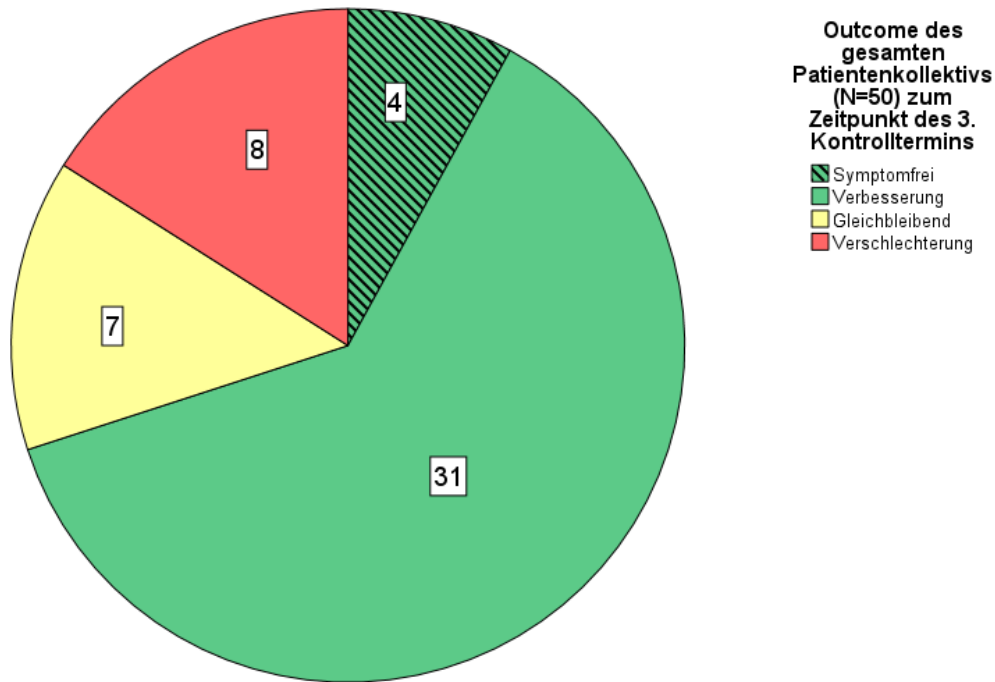


Abb. 6: Outcome Patientenkollektiv

3.3.2 SAQ7-Summary-Score

Innerhalb des dreimonatigen Beobachtungszeitraums konnte bei dem berücksichtigten Patientenkollektiv von 49 Teilnehmern eine durchschnittliche Gesamtverbesserung von 15,14 Punkten im SAQ7-S-Score erzielt werden, was über den klinisch relevanten 5 Punkten liegt. Dies entspricht einer Steigerung von 33% und ist mit einem p-Wert von $<0,001$ hoch signifikant.

Zwischen der Erstvorstellung und dem 1. Kontrolltermin wurde eine leichte, nicht-signifikante Steigerung von 1,45 Punkten (3%, $p=0,509$) erzielt. Eine deutlichere Steigerung von 10,67 Punkten (23%) hingegen ist zwischen der Erstvorstellung und dem 2. Kontrolltermin zu verzeichnen. Diese Veränderung ist mit einem p-Wert von $<0,001$ als signifikant einzustufen. Ein Teilnehmer wurde aus dieser statistischen Analyse ausgeschlossen, weil bei ihm die Daten erst ab dem 1. Kontrolltermin zur Auswertung vorlagen.

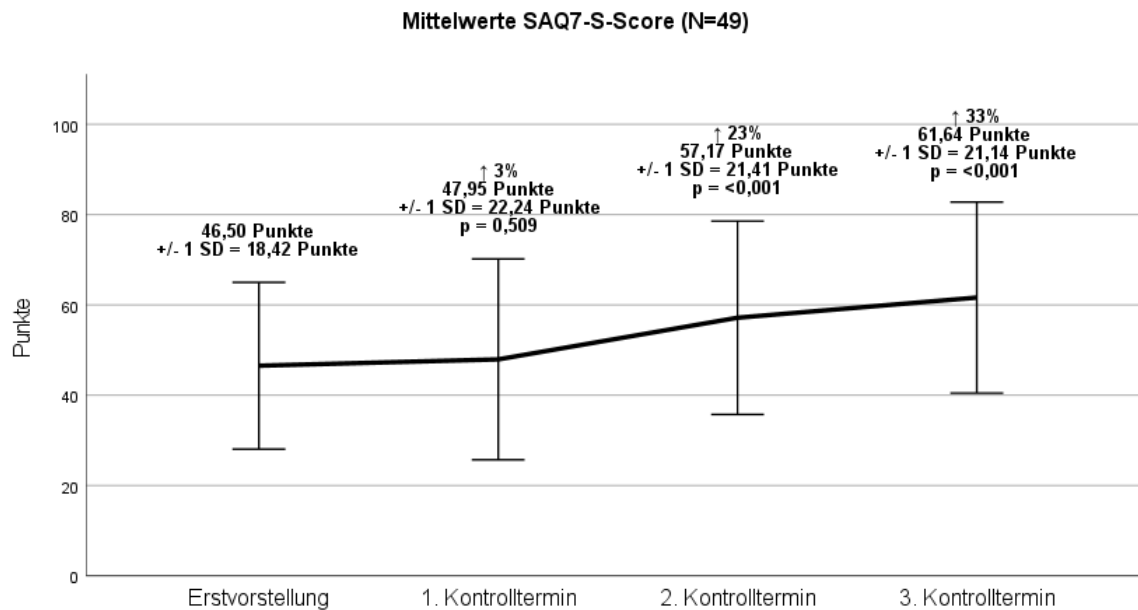


Abb. 7: Mittelwertvergleich der SAQ7-Summary-Score-Entwicklung

3.3.3 SAQ7-Physical Limitation-Score

Auch der SAQ7-PL-Score zeigt entlang des dreimonatigen Beobachtungszeitraums eine signifikante ($p=0,004$) Punkteverbesserung von insgesamt 13,95 Punkten (28%).

Zwischen der Erstvorstellung und dem 1. Kontrolltermin wurde eine leichte, nicht-signifikante Steigerung von 1,55 Punkten (3%, $p=0,621$) erzielt. Eine deutlichere Zunahme hingegen ist zwischen der Erstvorstellung und dem 2. Kontrolltermin zu verzeichnen. Das Patientenkollektiv verbesserte sich im Mittel um 9,69 Punkte (20%). Diese Veränderung ist mit einem p-Wert von 0,013 als signifikant einzustufen.

Insgesamt sieben Teilnehmer wurden bei dieser statistischen Analyse nicht berücksichtigt, weil bei einer Person, wie bereits beschrieben, die Daten erst ab dem 1. Kontrolltermin vorliegen und bei den anderen sechs dieser Score aufgrund der Konstellation der gegebenen Antworten, keine Punktebestimmung zuließ.

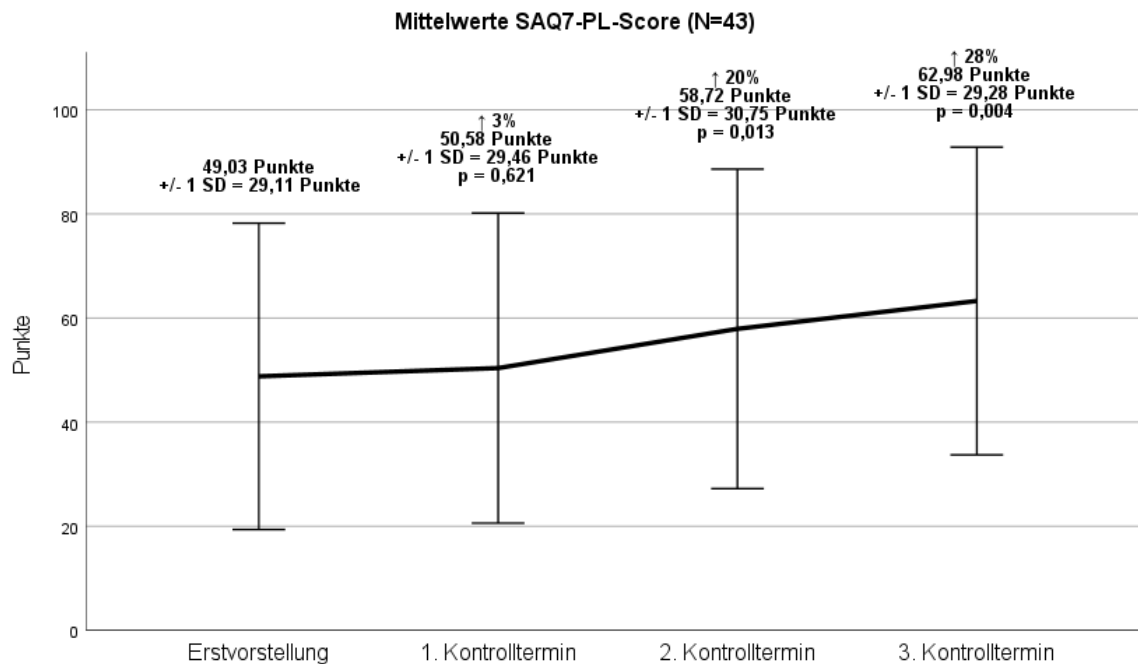


Abb. 8: Mittelwertvergleich der SAQ7-Physical Limitation-Score-Entwicklung

3.3.4 SAQ7-Angina Frequency-Score

Der SAQ7-AF-Score zeigt entlang des Studienzeitraums eine signifikante ($p=0,007$), Punkteverbesserung von insgesamt 7,14 Punkten (12%).

Zwischen der Erstvorstellung und dem 1. Kontrolltermin wurde eine leichte, signifikante Verschlechterung von 6,53 Punkten (-11%, $p=0,007$) erhoben. Eine geringfügige Steigerung hingegen ist zwischen der Erstvorstellung und dem 2. Kontrolltermin zu verzeichnen. Das Patientenkollektiv verbesserte sich im Mittel um 3,06 Punkte (5%). Diese Veränderung ist mit einem p-Wert von 0,220 als nicht signifikant einzustufen.

Wird als Ausgangspunkt nicht die Erstvorstellung, sondern der 1. Kontrolltermin gewählt, ist eine signifikante ($p<0,001$) Punkteverbesserung von insgesamt 13,67 Punkten (26%) zu beobachten. Ein Teilnehmer wurde von dieser statistischen Analyse aus o.g. Gründen wieder ausgeschlossen.

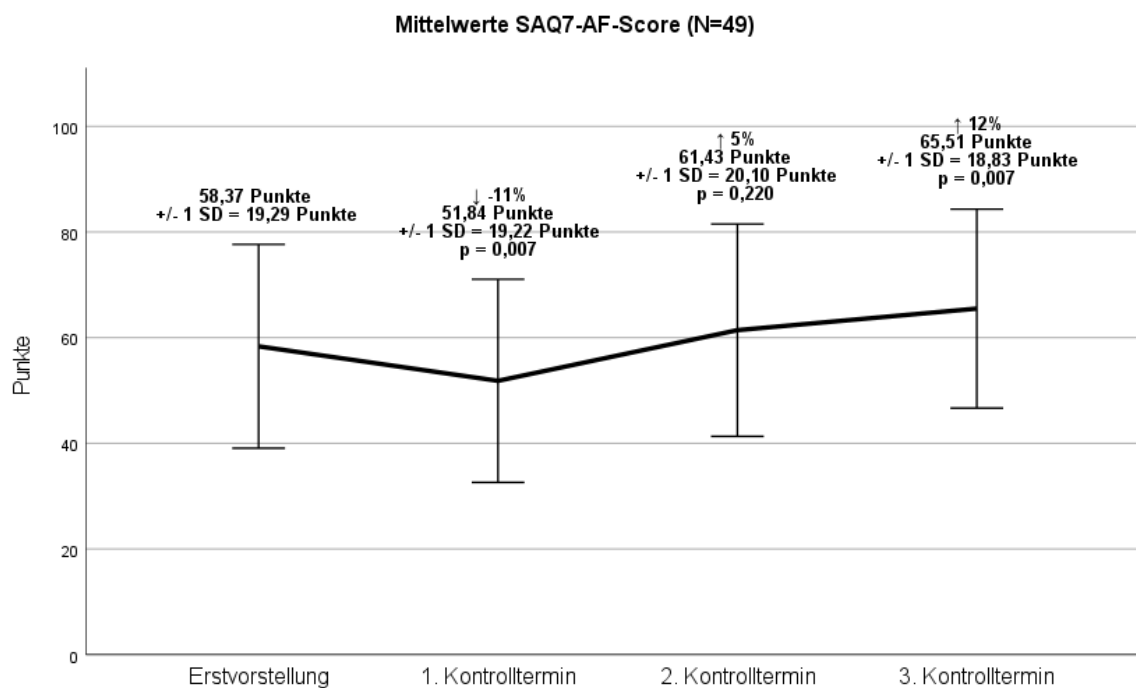


Abb. 9: Mittelwertvergleich der SAQ7-Angina Frequency-Score-Entwicklung

3.3.5 SAQ7-Quality of Life-Score

Der SAQ7-QL-Score zeigt entlang des dreimonatigen Beobachtungszeitraums eine signifikante ($p < 0,001$) Punkteverbesserung von insgesamt 23,98 Punkten (70%). Bereits zwischen der Erstvorstellung und dem 1. Kontrolltermin wurde eine signifikante Steigerung von 10,46 Punkten (31%, $p = 0,003$) erzielt. Eine noch deutlichere Steigerung hingegen ist zwischen der Erstvorstellung und dem 2. Kontrolltermin zu verzeichnen. Das Patientenkollektiv verbesserte sich im Mittel um 18,37 Punkte (54%). Diese Veränderung ist mit einem p-Wert von $< 0,001$ als signifikant einzustufen. Ein Teilnehmer wurde aus bereits genannten Gründen von dieser statistischen Analyse aus o.g. Gründen wieder ausgeschlossen.

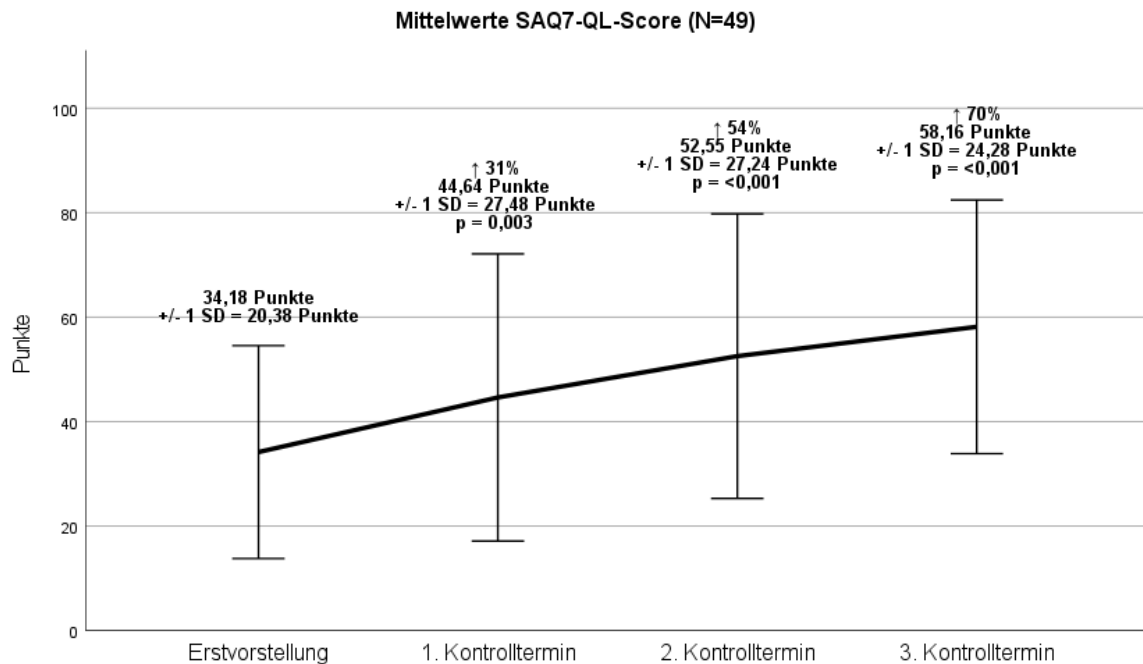


Abb. 10: Mittelwertvergleich der SAQ7-Quality of Life-Score-Entwicklung

3.4 SAQ7-Summary-Score

3.4.1 Endotypenvergleich vs. erzielte Punkteentwicklung

Zwischen den einzelnen Endotypen sind zu keinem Erhebungszeitpunkt signifikante Unterschiede bezüglich ihrer Verbesserung des SAQ7-S-Scores festzustellen (Erstvorstellung $p=0,898$; 1. Kontrolltermin $p=0,768$; 2. Kontrolltermin; $p=0,931$, 3. Kontrolltermin $p=0,792$). Die Gruppe der Patienten mit Vasodilatationsstörung ist aufgrund der geringen Fallzahl ($N=3$) in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt worden. Auch hier wurde ein Teilnehmer aus dieser statistischen Analyse ausgeschlossen, weil bei ihm, wie bereits mehrfach beschrieben, die Daten erst ab dem 1. Kontrolltermin vorlagen.

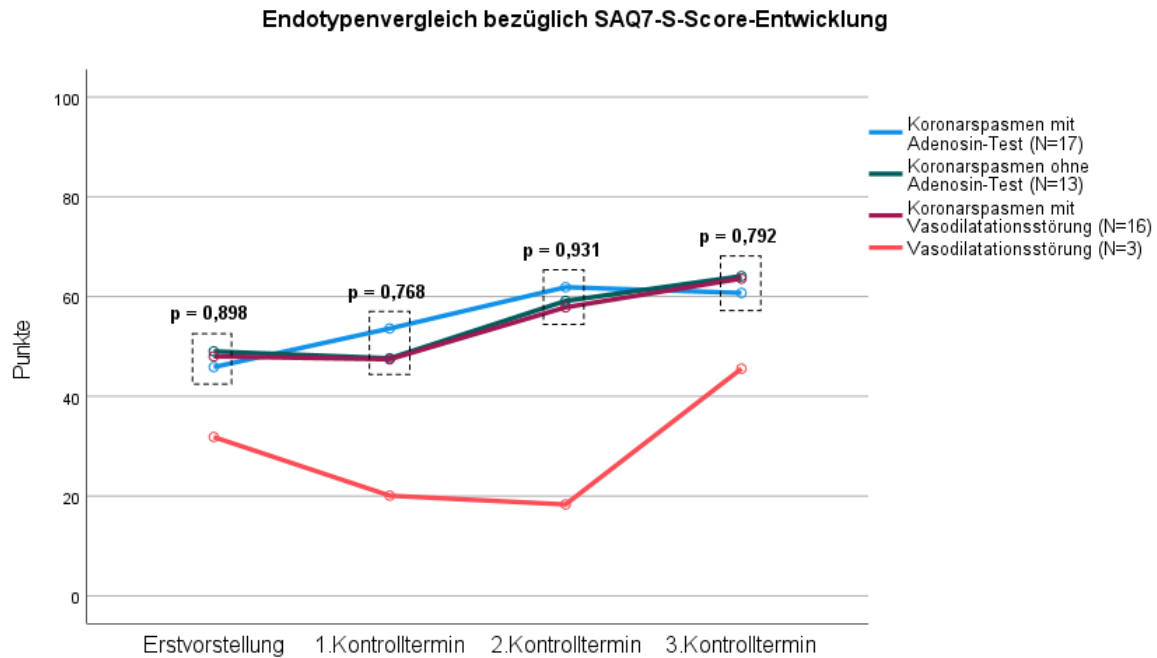


Abb. 11: Mittelwertvergleich einzelner Endotypen bezüglich SAQ7-Summary-Score-Entwicklung

3.4.2 Erstvorstellung vs. erzielte Punkteentwicklung

Es ist zu beobachten, dass in dem mit 49 Patienten berücksichtigten Patientenkollektiv mit höherer Punktezahl des SAQ7-S-Scores bei Erstvorstellung, die Entwicklung der Punktezahl dieses Scores geringer ausfällt. Diese Korrelation ist mit einem p-Wert von 0,013 statistisch signifikant. Auch hier wurde ein Teilnehmer aus dieser statistischen Analyse wieder ausgeschlossen.

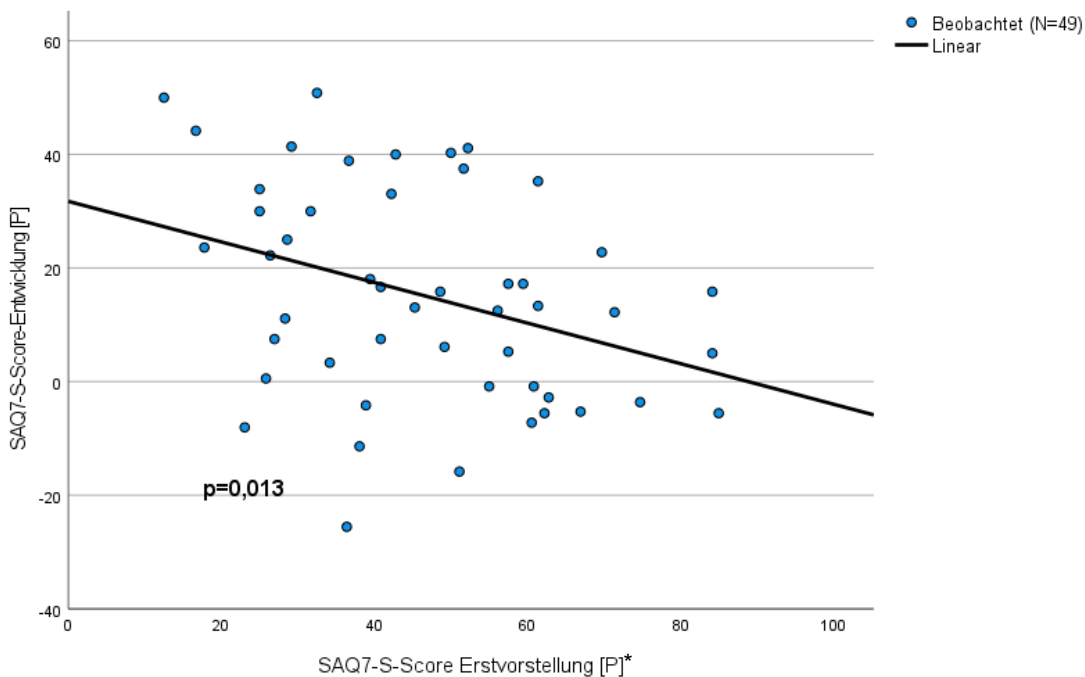


Abb. 12: Korrelation zwischen SAQ7-Summary-Score-Entwicklung und -Erstvorstellung
*P=Punkte

3.4.3 Wirkstoffverträglichkeit vs. erzielte Punktentwicklung

Bei 36 (72%) Patienten wurden innerhalb des dreimonatigen Studienzeitraums weniger als drei Therapieversuche gestartet, um eine Verbesserung der AP-Beschwerden zu erzielen. Dieses Kollektiv erzielte durchschnittlich eine Verbesserung von 18 Punkten im SAQ7-S-Score. Bei den übrigen 13 (26%) Personen hingegen, waren drei oder mehr Therapieversuche notwendig und es traten bei mindestens drei Medikamenten Nebenwirkungen auf. Dieses Kollektiv erzielte eine Verbesserung von 6 Punkten des SAQ7-S-Scores. Der Unterschied dieser beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,037 statistisch signifikant.

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Endotypen und dem Anteil der Teilnehmer, bei denen drei oder mehr Therapieversuche gestartet wurden und bei denen bei mindestens drei Medikamenten Nebenwirkungen auftraten, konnten nicht beobachtet werden ($p=0,365$). Eine Person (2%) wurde im Rahmen dieser

Auswertung nicht berücksichtigt, da bei ihr nur ein Beobachtungszeitraum von zwei Monaten vorlag.

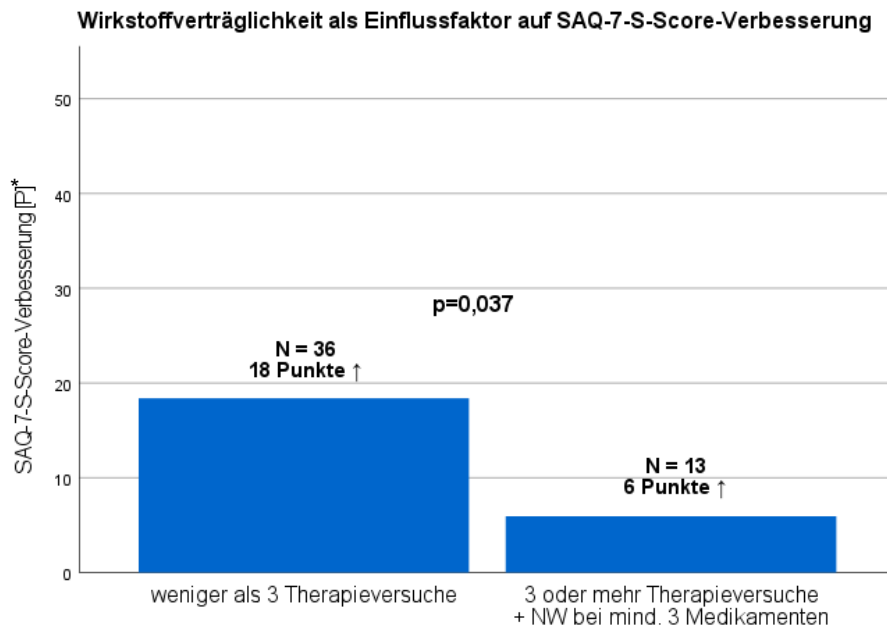


Abb. 13: Wirkstoffverträglichkeit als Einflussfaktor auf SAQ7-Summary-Sore-Verbesserung
*P=Punkte

3.4.4 Weitere Einflussgrößen auf SAQ7-S-Score-Erstvorstellung/-Verbesserung

Die untenstehende Tabelle 4 zeigt, dass weder Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, noch familiäre Disposition statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die Punktzahl der SAQ7-S-Score-Erstvorstellung ($p=0,778$, $p=0,571$; $p=0,345$; $p=0,725$; $p=0,110$; $p=1,000$, $p=0,496$) sowie der SAQ7-S-Score-Verbesserung ($p=0,572$, $p=0,256$; $p=0,754$; $p=1,000$; $p=0,609$; $p=1,000$, $p=1,000$) darstellen.

Tab. 4: Einflussgrößen auf SAQ7-Summary-Score-Erstvorstellung/ -Verbesserung

Attribut	SAQ7-S-Score- Erstvorstellung (N=49)	SAQ7-S-Score- Verbesserung (N=49)
Alter (N=50)	p= 0,778	p= 0,572
Geschlecht (N=49)	p= 0,571	p= 0,256
Arterielle Hypertonie (N=36)	p= 0,345	p= 0,754
Hypercholesterinämie (N=39)	p= 0,725	p= 1,000
<i>Diabetes mellitus (N=4)</i>	<i>p= 0,110</i>	<i>p=0,609</i>
Nikotinabusus (N=9)	p= 1,000	p= 1,000
Familiäre Disposition (N=11)	p= 0,496	p= 1,000

3.5 PROM-Entwicklung innerhalb des Beobachtungszeitraums

3.5.1 PROM-Stimmungsbild

Insgesamt haben 46 (92%) Patienten alle drei vorgesehenen Tagebücher bezüglich des Stimmungsbilds ausgefüllt. Der Mittelwertvergleich zwischen den einzelnen Tagebüchern ergab, dass das Stimmungsbild zwischen 1. und 2. Tagebuch signifikant ($p=0,007$) um 0,28 Punkte (10%) gestiegen ist sowie sich zwischen 1. und 3. Tagebuch hoch signifikant ($p<0,001$) um 0,47 Punkte (17%) verbessert hat.

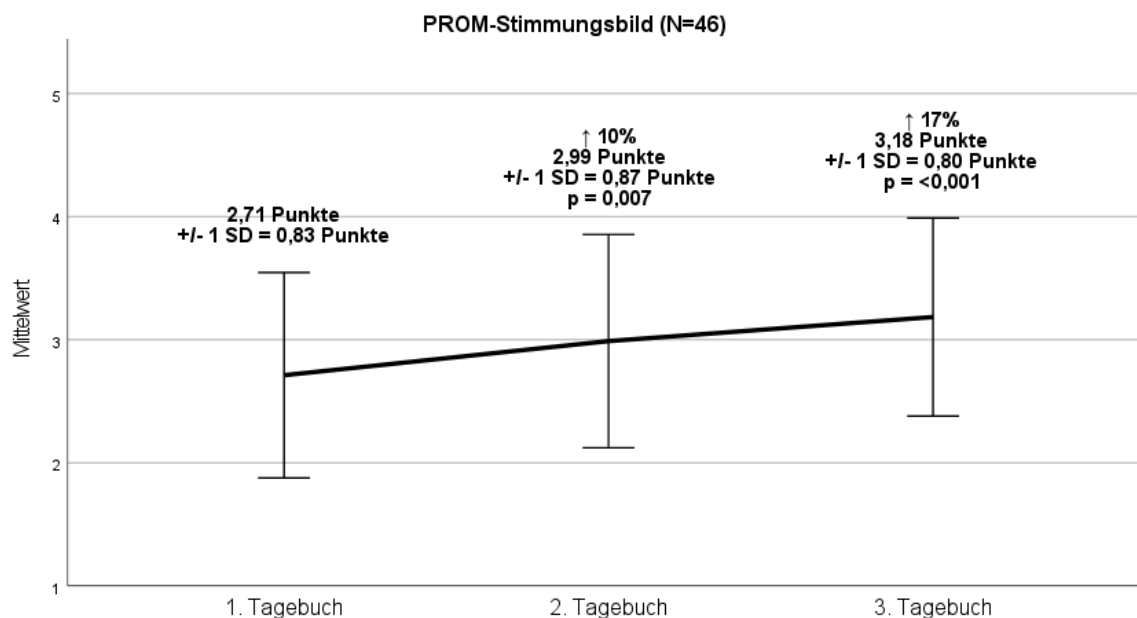


Abb. 14: PROM-Stimmungsbild

3.5.2 PROM-Anfallsanzahl

Insgesamt haben 42 (84%) Patienten alle drei vorgesehenen Tagebücher bezüglich der täglichen Anfallsanzahl ausgefüllt. Der Mittelwertvergleich zwischen den einzelnen Tagebüchern ergab, dass die durchschnittliche monatliche Anfallsanzahl zwischen 1. und 2. Tagebuch signifikant ($p=0,009$) um 4,23 Mal (-36%) abgenommen hat sowie zwischen 1. und 3. Tagebuch signifikant ($p=0,041$) um 4,39 Mal (-38%) gesunken ist.

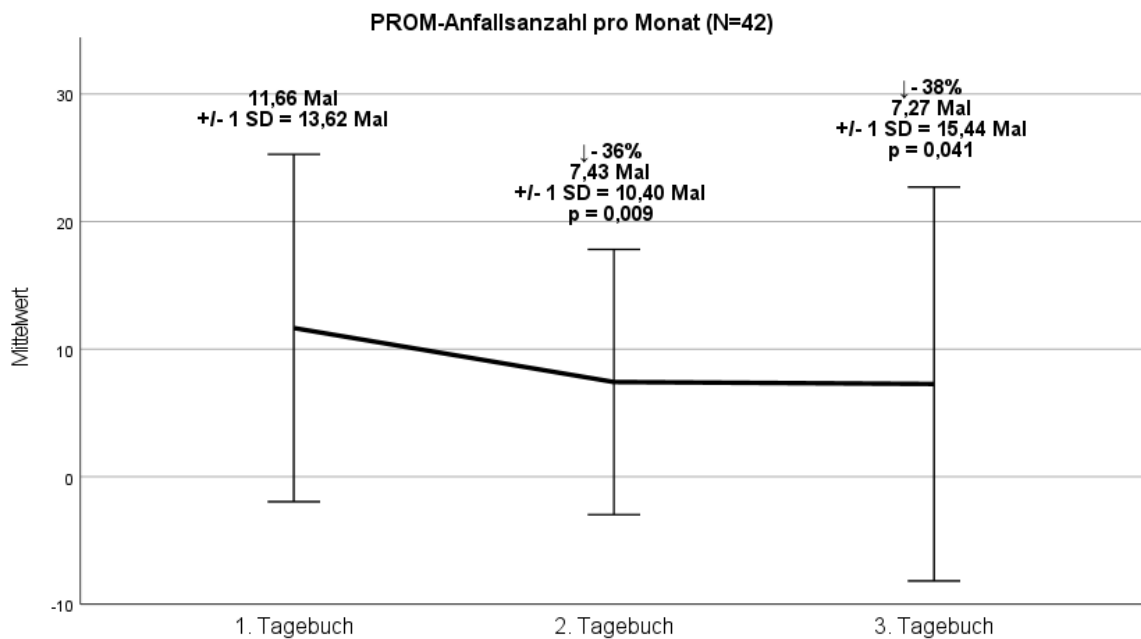


Abb. 15: PROM-Anfallsanzahl

3.5.3 PROM-Nitroaufnahme

Insgesamt haben 46 (92%) Patienten alle drei vorgesehenen Tagebücher bezüglich der täglichen Nitroaufnahme ausgefüllt. Der Mittelwertvergleich zwischen den einzelnen Tagebüchern ergab, dass die durchschnittliche monatliche Nitroaufnahme zwischen 1. und 2. Tagebuch signifikant ($p=0,044$) um 1,12 Mal (-41%) gesunken ist sowie zwischen 1. und 3. Tagebuch signifikant ($p=0,004$) um 1,84 Mal (-67%) abgenommen hat.

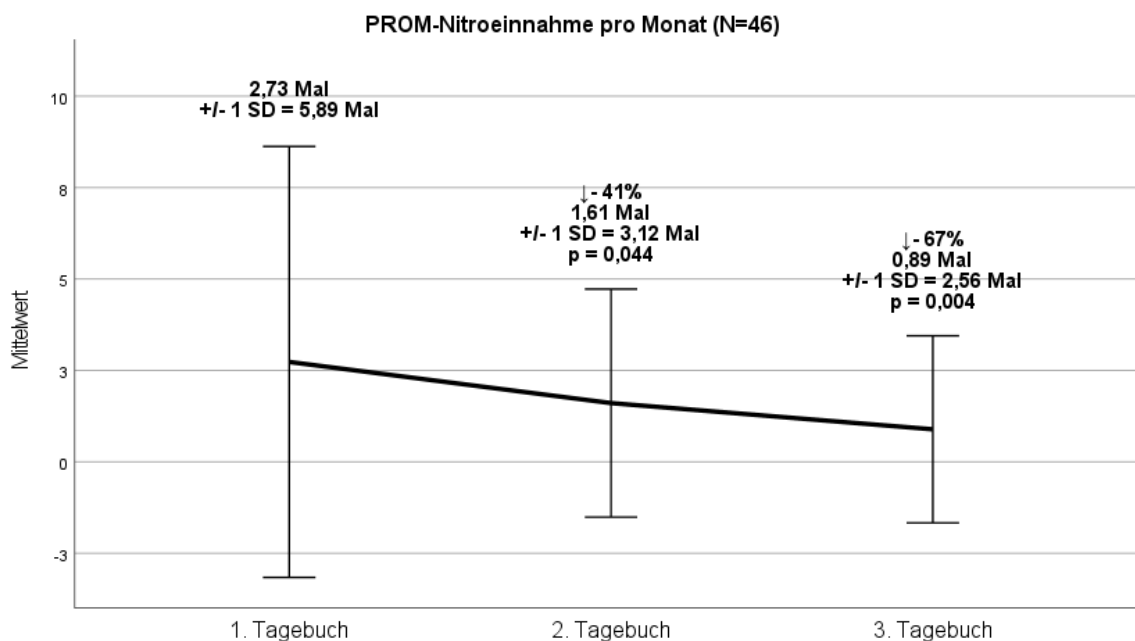


Abb. 16: PROM-Nitroeinnahme

3.6 Antianginöse Medikation

3.6.1 Anfangs- und Endmedikation des Gesamtkollektivs

Untenstehendes Balkendiagramm (Abb. 17) zeigt die einzelnen zum Einsatz gekommenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen. Die Einnahme von Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten ist zwischen Anfangs- und Endmedikation um 28%, bei der Gruppe der DHP-Kalziumkanalantagonisten hingegen um 4% angestiegen. Das Kollektiv der Patienten, die Nitroglycerin einnehmen, ist zwischen Anfangs- und Endmedikation gleichgeblieben. Langzeitnitrate, Molsidomin und Betablocker wurden jedoch mit 8%, 8% und 4% vergleichsweise etwas häufiger eingenommen. Beim Gebrauch von ACE-Hemmern ist ein leichter Rückgang von 2% zu verzeichnen. Sowohl Statine bzw. Ezetimib als auch Ranolazin wurden mit 24% und 22% deutlich häufiger eingenommen. 44% der Patienten, die Ranolazin am Ende des Beobachtungszeitraums einnahmen, hatten eine CFR < 2,0.

Signifikante Unterschiede zwischen der Anfangs- und Endmedikation zeigen sich in der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p < 0,001$), der Statine bzw. Ezetimib ($p = 0,002$) sowie bei Ranolazin ($p = 0,001$). Keine statistische Signifikanz wurde für die DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p = 0,791$), Nitroglycerin ($p = 1,000$), Langzeitnitrate ($p = 0,219$), Molsidomin ($p = 0,289$), Betablocker ($p = 0,727$) und ACE-Hemmer ($p = 0,999$) gefunden.

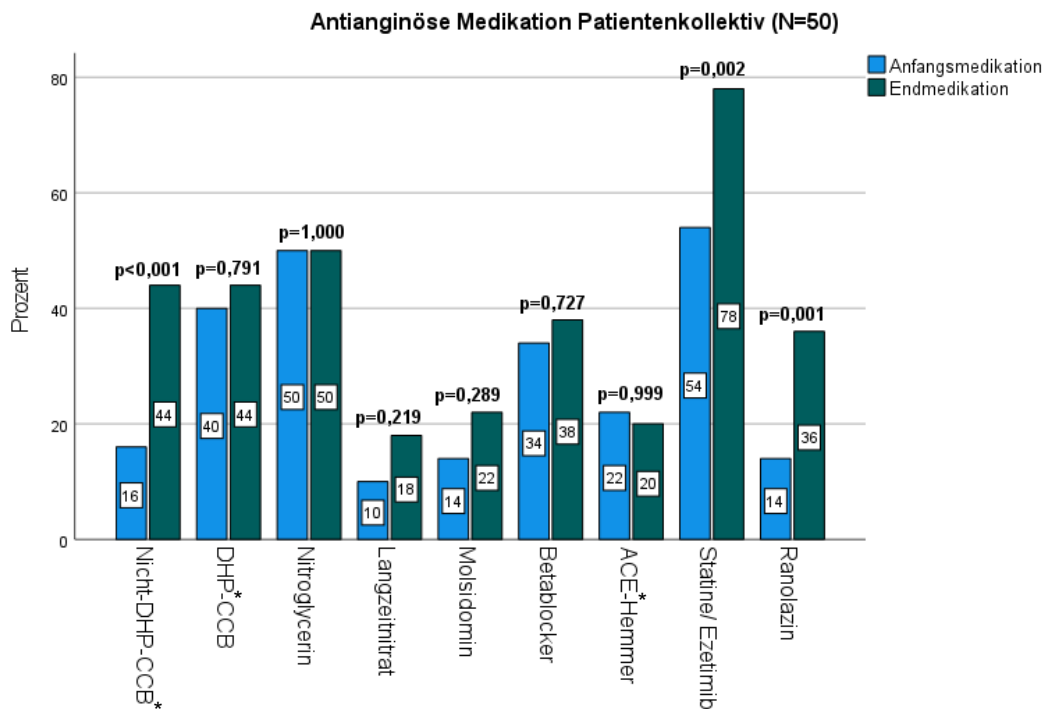


Abb. 17: Antianginöse Medikation Patientenkollektiv

*CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionsenzym

3.6.2 Anfangs- und Endmedikation des Patientenkollektivs mit SAQ7-S-Score-Verbesserung ≥ 5 Punkten

Untenstehendes Balkendiagramm (Abb. 18) stellt grundsätzlich den gleichen Sachverhalt wie Unterpunkt 3.6.1 dar, bezieht sich dabei allerdings nicht auf das gesamte Patientenkollektiv, sondern nur auf die Patienten, die sich im SAQ7-S-Score um 5 Punkte oder mehr verbessert haben.

Die Einnahme von Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten hat sich zwischen Anfangs- und Endmedikation um 29%, bei der Gruppe der DHP-Kalziumkanalantagonisten hingegen um 3% erhöht. Das Kollektiv der Patienten, die Nitroglycerin einnehmen, ist zwischen Anfangs- und Endmedikation um 6% angestiegen. Langzeitnitrate, Molsidomin und Betablocker wurden mit 3%, 12% und 6% ebenfalls etwas häufiger eingenommen. Beim Gebrauch von ACE-Hemmern ist ein leichter Rückgang von 2% zu verzeichnen. Sowohl Statine bzw. Ezetimib als auch Ranolazin wurden mit 20% und 26% deutlich häufiger zu sich genommen. Signifikante Unterschiede zwischen der Anfangs- und Endmedikation zeigen sich in der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p=0,002$), der Statine bzw. Ezetimib ($p=0,039$) sowie bei Ranolazin ($p=0,004$). Keine statistische Signifikanz ist für die DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p=0,999$), Nitroglycerin ($p=0,754$), Langzeitnitrate ($p=0,999$), Molsidomin ($p=0,219$), Betablocker ($p=0,727$) und ACE-Hemmer ($p=0,999$) zu verzeichnen.

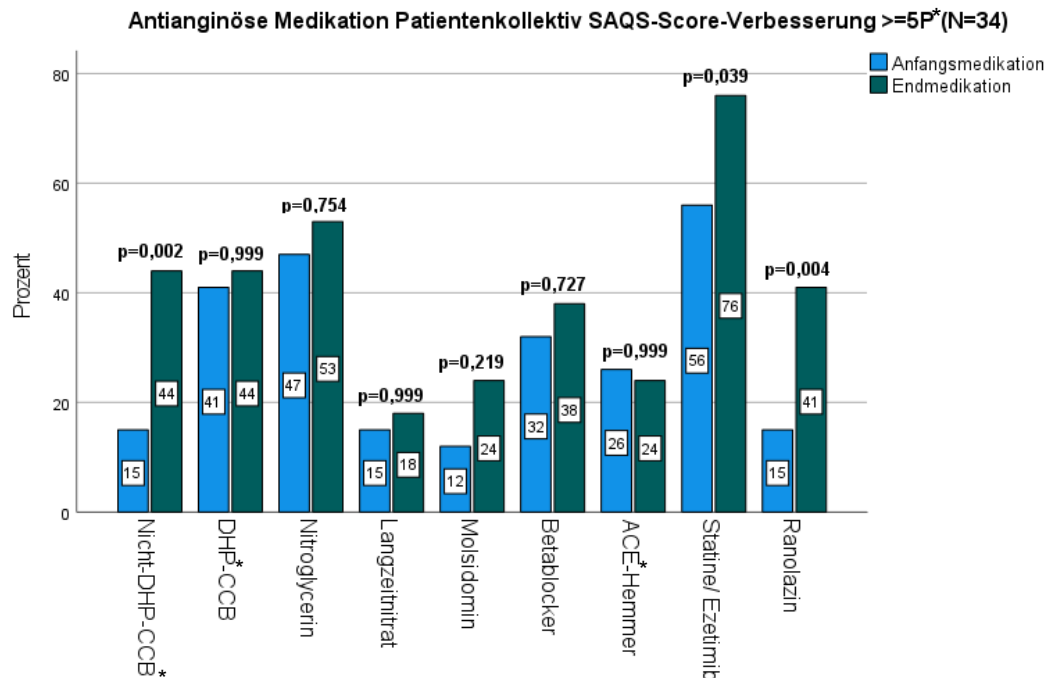


Abb. 18: Antianginöse Medikation Patientenkollektiv mit SAQ7-Summary-Score-Verbesserung ≥ 5 Punkte
*P=Punkte, CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversion-enzym

3.6.3 Dosisanpassung

Untenstehende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Dosisanpassung der einzelnen antianginösen Wirkstoffgruppen und deren Vertreter vor und nach dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum. Daraus ist ersichtlich, dass - abgesehen von Diltiazem bzw. der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten - bei allen aufgeführten Medikamenten, der Prozentsatz an Studienteilnehmern, die keine Neuverordnung, sondern eine reine Dosisanpassung der Medikation erhalten haben, unter 10% lag.

In der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten wurde bei elf (22%) Personen die Dosis angepasst, was sich mit zehn (20%) Patienten überwiegend auf Diltiazem aufteilt. In der Gruppe der DHP-Kalziumkanalantagonisten hingegen wurde eine Dosisveränderung bei drei (6%) Teilnehmern vorgenommen, wovon bei zwei (67%) Personen Amlodipin angepasst wurde. Bei einer der 50 (2%) Studienpatienten wurde eine Veränderung von Molsidomin sowie bei zwei (4%) in der Gruppe der Langzeitnitrate vorgenommen, was sich jeweils zur Hälfte auf Isosorbiddinitrat (ISDN) und Pentalong aufteilt. Die Gruppe der Betablocker wurde bei drei (6%) Patienten abschließend verändert, wovon bei zwei (67%) Personen Carvedilol angepasst wurde. In der Gruppe der ACE-Hemmer bei Ramipril wurde eine Dosisanpassung bei einer (2%) Person vorgenommen, in der Wirkstoffgruppe von Ranolazin hingegen bei insgesamt 2 (4%) Patienten.

Tab. 5: Dosisanpassung einzelner antianginöser Wirkstoffgruppen

Wirkstoff(gruppen)	Absolut (N=50)	Prozent
Nicht-DHP-CCB*	11	22%
Diltiazem	10	20%
Verapamil	1	2%
DHP-CCB	3	6%
Amlodipin	2	4%
Langzeitnitrate	2	4%
ISDN*	1	2%

Pentalong	1	2%
Molsidomin	1	2%
Betablocker		
	3	6%
Metoprolol	0	0%
Carvedilol	2	4%
ACE-Hemmer		
	1	2%
Ramipril	1	2%
Ranolazin		
	2	4%

*Nicht-DHP-CCB=Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalantagonist, ISDN=Isosorbiddinitrat

3.6.4 Anfangs- und Endmedikation innerhalb der CCBs

Bezüglich der antianginösen Medikation mit Diltiazem ist zwischen der Anfangs- und Endmedikation eine Steigerung von 22% ($p=0,003$) zu verzeichnen, wohingegen die Einnahme von Verapamil nur eine Zunahme von 6% ($p=0,250$) ausmacht.

Somit ist der Großteil der unter 3.6.1 beschriebenen Steigerung von Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten um 28% ($p<0,001$), auf die vermehrte Einnahme von Diltiazem zurückzuführen. Die Einnahme von Amlodipin ist im gesamten Patientenkollektiv vor und nach dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum konstant geblieben ($p=1,000$), lediglich die Kombinationstherapie aus Diltiazem und Amlodipin hat um 4% ($p=0,500$) zugenommen. Die Aussagekraft der Signifikanztestung ist in der Gruppe von Verapamil sowie der kombinierten Therapie aus Diltiazem und Amlodipin bei einer Fallzahl <5 allerdings vermindert.

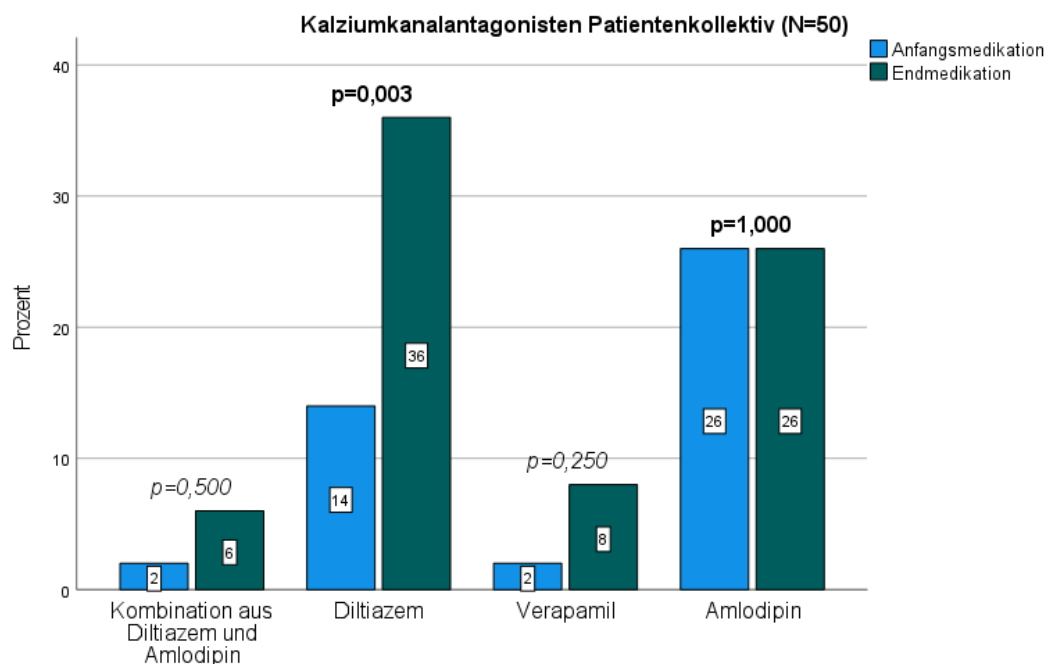


Abb. 19: Gesteigerte Einnahme Kalziumkanalantagonisten

3.6.5 Anfangs- und Endmedikation unterteilt nach Endotyp

3.6.5.1 Patienten mit Koronarspasmen

Nachfolgendes Diagramm (Abb. 20) stellt die Anfangs- und Endmedikation bei den 30 Patienten mit gesicherten Koronarspasmen dar.

Die Einnahme von Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten stieg bei diesem Endotyp um 30%, von DHP-Kalziumkanalantagonisten um 3% an. Nitroglycerin, Langzeitnitrate und Molsidomin wurden mit einem Anstieg von 3%, 13% und 10% ebenfalls häufiger zu sich genommen. Betablocker sowie ACE-Hemmer wurden mit einem geringfügigen Anstieg von jeweils 3% etwas vermehrt eingenommen. Der Gebrauch von ACE-Hemmern ist mit einem leichten Rückgang von 2% zu verzeichnen. Sowohl Statine bzw. Ezetimib als auch Ranolazin wurden mit 17% und 14% deutlich häufiger konsumiert.

Signifikante Unterschiede zwischen der Anfangs- und Endmedikation zeigen sich ausschließlich in der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p=0,004$).

Keine statistische Signifikanz hingegen konnte für die Wirkstoffgruppe der DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p=0,754$), Nitroglycerin ($p=0,999$), Langzeitnitrate ($p=0,125$), Molsidomin ($p=0,375$), Betablocker ($p=0,999$), ACE-Hemmer ($p=0,999$), Statine bzw. Ezetimib ($p=0,125$) sowie Ranolazin ($p=0,125$) gefunden werden. Die Aussagekraft der Signifikanztestung ist in der Gruppe der Langzeitnitrate sowie bei Ranolazin bei einer Fallzahl <5 allerdings vermindert.

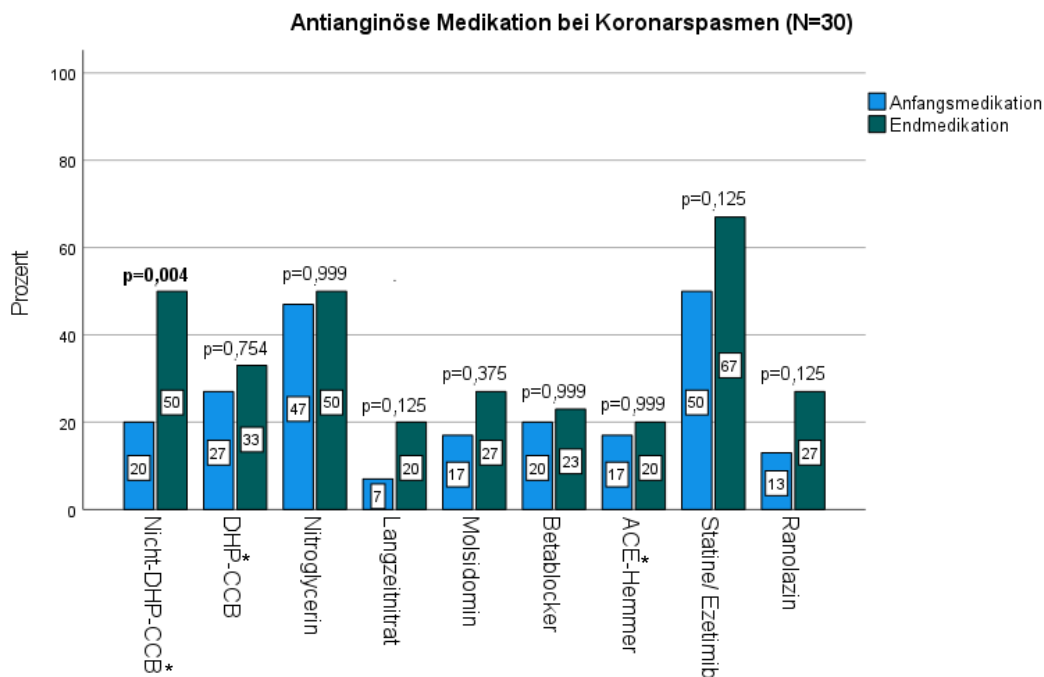


Abb. 20: Vergleich zwischen Anfangs- und Endmedikation bei Koronarspasmen

*CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionenzym

3.6.5.2 Patienten mit Mischtyp

Wie bereits oben beschrieben bilden 17 Patienten die Kohorte mit einer kombinierten Vasomotionsstörung aus Koronarspasmen und einer Vasodilatationsstörung.

In jenem Kollektiv kann sowohl in der Wirkstoffgruppe der Statine bzw. Ezetimib, als auch bei dem Wirkstoff Ranolazin mit jeweils 35% ein signifikanter ($p=0,031$) Einnahmeanstieg verzeichnet werden. Die übrigen Arzneimittelgruppen wurden zwischen Anfangs- und Endmedikation ohne signifikante Veränderung (Nicht-DHP-

Kalziumkanalantagonisten mit $p=0,125$; DHP-Kalziumkanalantagonisten mit $p=1,000$; Nitroglycerin, Langzeitnitrate, Molsidomin, Betablocker und ACE-Hemmer mit $p=0,999$ eingenommen.

Die Einnahme der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten ist um 23% angestiegen. Langzeitnitrate, Molsidomin und Betablocker sind um jeweils 6% leicht angestiegen, wohingegen DHP-Kalziumkanalantagonisten gleich häufig eingenommen wurden. Die Zahl der Patienten, die Nitroglycerin oder ACE-Hemmer verwendeten, hat sich um jeweils 6% reduziert. Die Aussagekraft der Signifikanztestung ist in der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten, der Langzeitnitrate sowie ACE-Hemmer, bei Molsidomin und Ranolazin bei einer Fallzahl <5 vermindert.

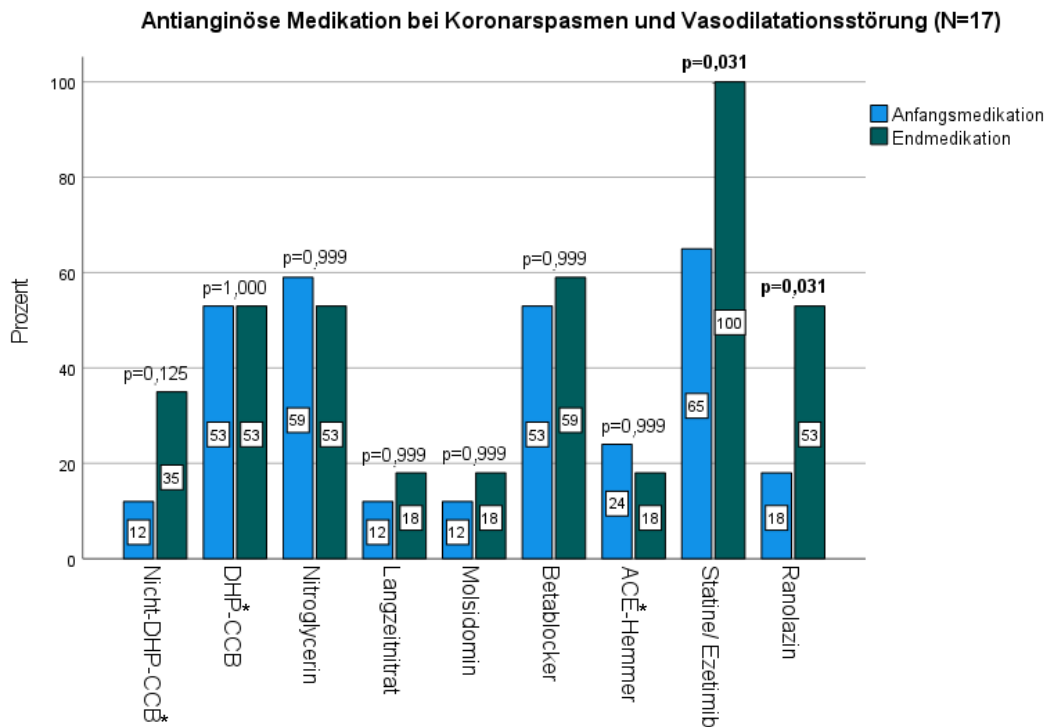


Abb. 21: Vergleich zwischen Anfangs- und Endmedikation bei Mischtyp
 *CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionenzym

3.6.6 Vergleich der Endmedikation zwischen verschiedenen Endotypen

3.6.6.1 Wirkstoffgruppen

Hierbei verglichen wurden Patienten, die gesicherte Koronarspasmen aufwiesen (N=30) mit dem Studienkollektiv, das eine gesicherte, kombinierte Vasomotionsstörung aus Koronarspasmen sowie einer Vasodilatationsstörung (N=17) diagnostiziert bekommen hatte.

Die Unterschiede zwischen den beiden Endotypen in der Gruppe der Betablocker mit einer Differenz von 36% ($p=0,026$) und der Statine mit einer Differenz von 33% ($p=0,008$) waren signifikant. Bei der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p=0,375$), der DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p=0,227$), der Langzeitnitrate ($p=0,999$), der ACE-Hemmer ($p=0,999$) sowie bei Nitroglycerin ($p=0,999$), Molsidomin ($p=0,722$) und Ranolazin ($p=0,114$) waren dagegen keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellbar.

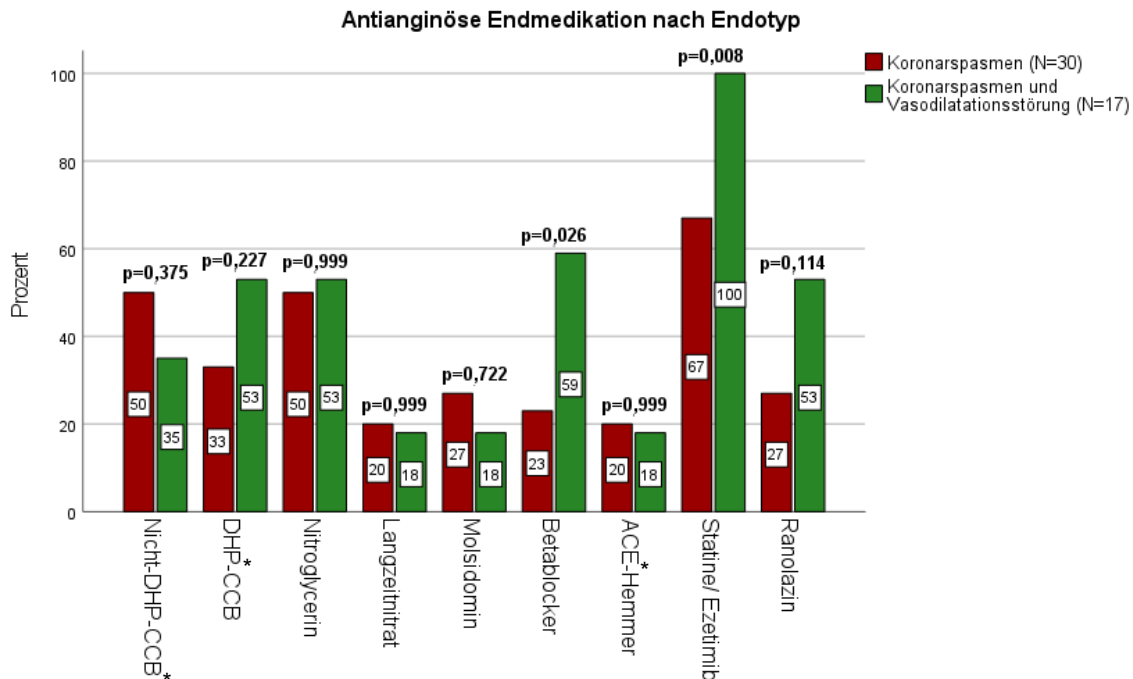


Abb. 22: Vergleich zwischen Koronarspasmen und Mischtyp bezüglich Endmedikation (Wirkstoffgruppen)
*CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionenzym

3.6.6.2 Einzelne Präparate

Hierfür wurden ebenfalls Patienten, die gesicherte Koronarspasmen aufwiesen (N=30) mit dem Studienkollektiv, das eine gesicherte, kombinierte Vasomotionsstörung aus Koronarspasmen sowie einer Vasodilatationsstörung (N=17) diagnostiziert bekommen hatte, miteinander verglichen.

Es ergaben sich, abgesehen von Rosuvastatin ($p=0,032$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Endotypen und der Häufigkeit der Einnahme der einzelnen Präparate. Die Präparateinnahme von Diltiazem wich um 2% ($p=0,999$), von Verapamil um 13% ($p=0,281$), von Amlodipin um 18% ($p=0,171$), von Nitroglycerin um 3% ($p=0,999$), von Isosorbiddinitrat um 5% ($p=0,999$), von Pentalong um 3% ($p=0,999$), von Metoprolol 3% ($p=0,999$), von Carvedilol um 22% ($p=0,081$), von Ramipril um 2% ($p=0,999$) und von Ranolazin um 26% ($p=0,114$) voneinander ab. Die Aussagekraft der Signifikanztestung ist in der Gruppe von Verapamil, Amlodipin, Isosorbiddinitrat, Pentalong, Molsidomin, Metoprolol, Carvedilol sowie Ramipril bei einer Fallzahl <5 allerdings vermindert.

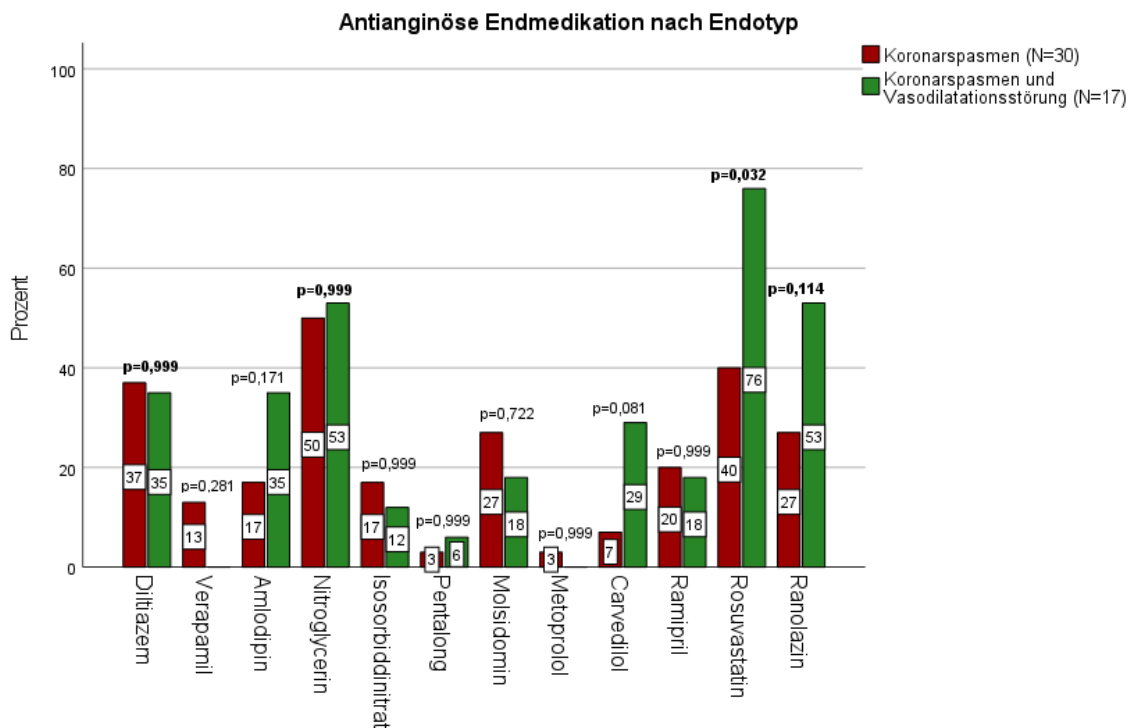


Abb. 23: Vergleich zwischen Koronarspasmen und Mischtyp bezüglich Endmedikation (Präparate)

3.6.7 Kombinationstherapie aus Betablocker und CCB bei Mischtyp

Die 17 Studienteilnehmer aus dem Kollektiv der Patienten mit Mischtyp (Koronarspasmen und zusätzlicher Vasodilatationsstörung) wurden am Ende ihres dreimonatigen Beobachtungszeitraums signifikant häufiger ($p=0,016$) mit einer Kombinationstherapie aus Betablocker und Kalziumkanalantagonist (47%) behandelt, als die 30 Patienten mit rein diagnostizierten Koronarspasmen (13%).

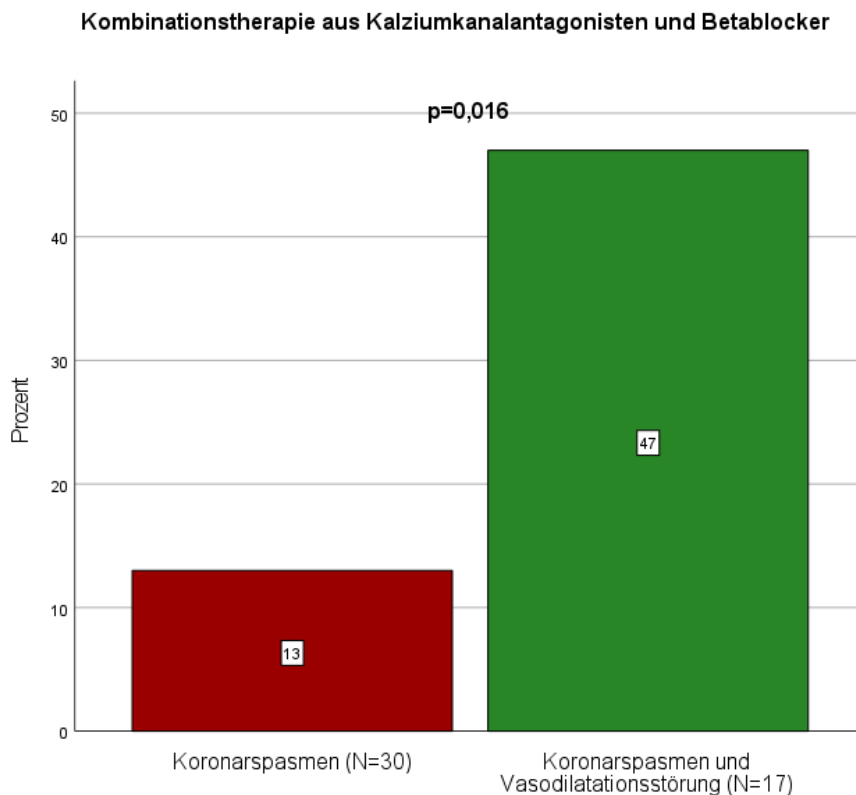


Abb. 24: Vergleich zwischen Koronarspasmen und Mischtyp bei Kombinationstherapie aus Kalziumkanalantagonisten und Betablocker

3.6.8 Kombinationstherapien mit Ranolazin bei Mischtyp

Die neun Studienteilnehmer aus dem Kollektiv der Patienten mit Mischtyp (Koronarspasmen und zusätzlicher Vasodilatationsstörung) hatten am Ende der vorliegenden Studie Ranolazin in Kombination mit Nicht-DHP-CCBs (22%), DHP-CCBs (44%), Nitroglycerin (44%), Langzeitnitraten (11%), Molsidomin (11%), Betablockern (56%), ACE-Hemmern (22%) und Statinen bzw. Ezetimib (100%) eingenommen.

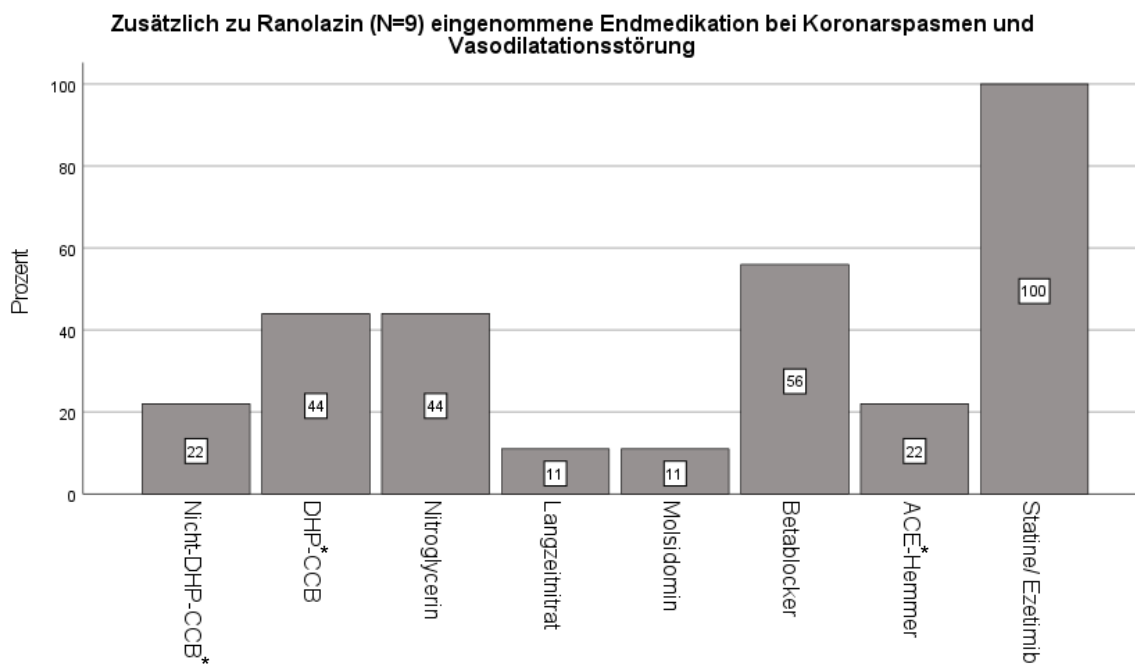


Abb. 25: Zusätzlich zu Ranolazin eingenommene Endmedikation bei Mischtyp

*CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionenzym

3.6.9 Kombinationstherapien mit Nicht-DHP-CCB bei Koronarspasmen

Innerhalb des Kollektivs mit Koronarspasmen hatten am Ende der vorliegenden Studie 15 Teilnehmer Nicht-DHP-CCBs in Kombination mit DHP-CCBs (13%), Nitroglycerin (47%), Langzeitnitraten (7%), Molsidomin (33%), Betablockern (7%), ACE-Hemmern (27%), Statinen bzw. Ezetimib (73%) und Ranolazin (20%) eingenommen.

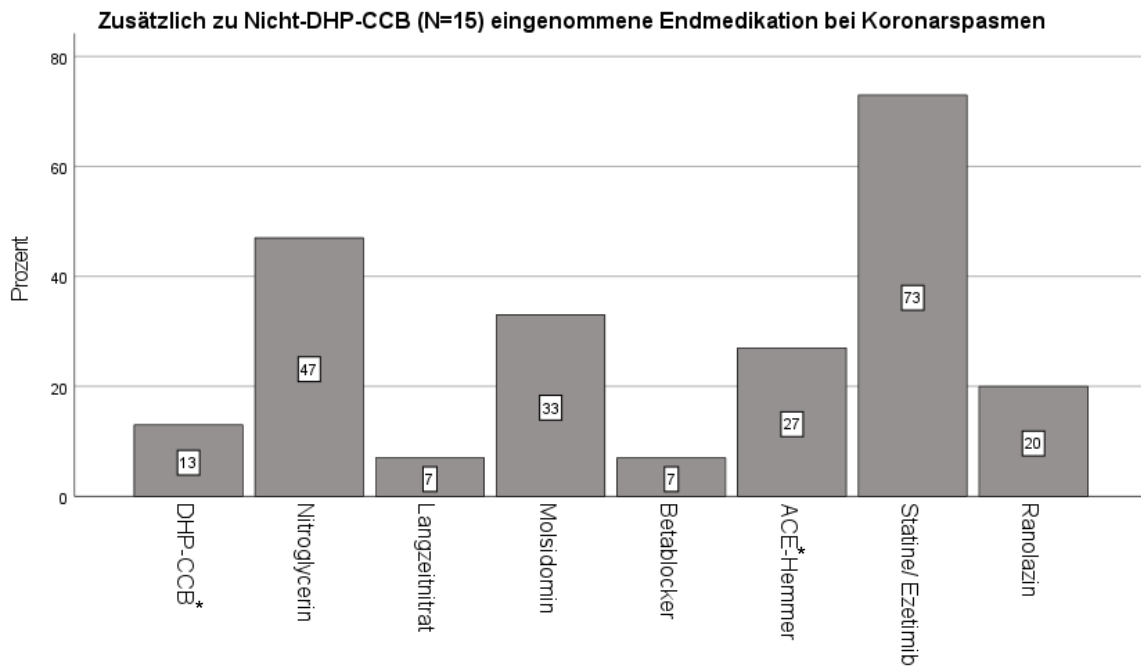


Abb. 26: Zusätzlich zu Nicht-DHP-CCB eingenommene Endmedikation bei Koronarspasmen
 *DHP-CCB= Dihydropyridin-Kalziumkanalantagonist, ACE=Angiotensinkonversionenzym

3.6.10 Nitratsensitivität bei Koronarspasmen

Insgesamt hatten 48 (96%) der 50 Patienten Nitroglycerin im Akutfall mindestens einmal während der Studiendauer bzw. zu einem früheren Zeitpunkt verwendet, um beurteilen zu können, ob es ihnen im Anfallsgeschehen zur Linderung der AP-Beschwerden hilfreich ist oder nicht.

Bei drei (6%) der 50 Patienten wurde eine reine Vasodilatationsstörung ohne Koronarspasmen festgestellt. Weitere zwei (4%) Studienteilnehmer mit Koronarspasmen hatten Nitroglycerin im Akutfall nie ausprobiert. Bei den verbliebenen 45 (90%) Patienten wurde eine mögliche Nitratsensitivität der AP-Beschwerden ausgetestet. Insgesamt 19 (42%) der 45 Patienten wiesen epikardiale Koronarspasmen auf, wovon 74% positiv auf die Einnahme von Nitroglycerin im Akutfall angesprochen haben.

Die Kohorte der Personen mit mikrovaskulären Koronarspasmen setzte sich aus 26 (58%) Studienteilnehmern zusammen. Positiv auf die Verwendung von Nitroglycerin im Akutfall haben 42% dieser Patienten reagiert. Dieser Gruppenunterschied ist mit einem p-Wert von 0,067 statistisch nicht signifikant.

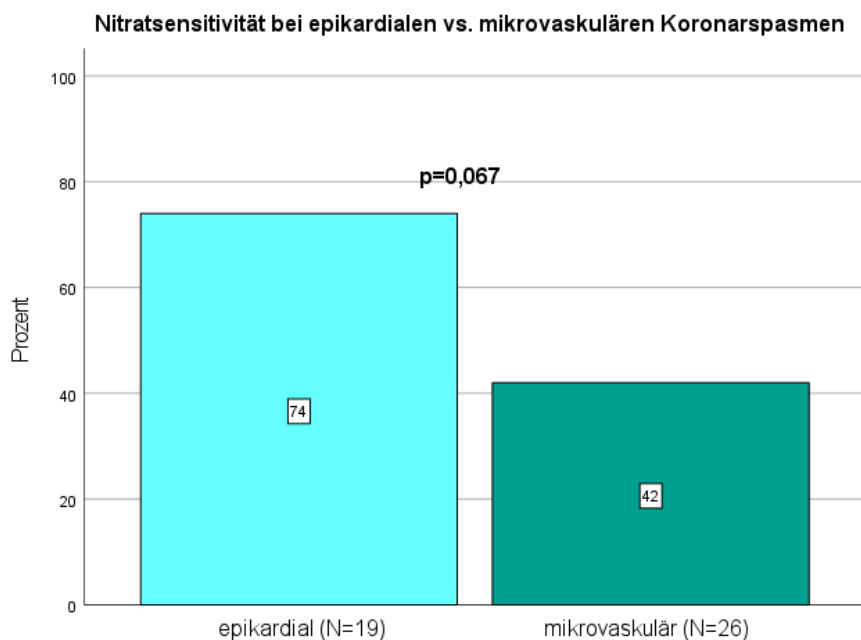


Abb. 27: Vergleich zwischen epikardialen und mikrovaskulären Koronarspasmen bezüglich Nitratsensitivität

3.6.11 Allgemeine Verträglichkeit

In untenstehendem Balkendiagramm (Abb. 28) aufgeführt sind antianginöse Medikamente sowie die Anzahl der Patienten, die das Medikament innerhalb des Beobachtungszeitraums von drei Monaten mindestens einmal eingenommen hatten. Diltiazem hatten insgesamt 28 Patienten verordnet bekommen, wovon 25% nach der Einnahme keine Nebenwirkungen verspürt hatten, 46% hingegen hatten solche bemerkt. Diese traten allerdings nur bei der Eindosierung auf und/ oder waren nicht so stark ausgeprägt, sodass sie von den Patienten toleriert wurden. Insgesamt 29% der Verwender hatten Nebenwirkungen angegeben, die zu einer Absetzung dieses Medikaments führten. Verapamil kam bei insgesamt sieben Studienteilnehmern zur

Anwendung und wurde von 29% als nebenwirkungsfrei empfunden. Tolerable Nebenwirkungen traten bei 28% auf, wohingegen 43% das Medikament aufgrund der Auswirkungen wieder abgesetzt hatten. Bei 22 Personen kam Amlodipin zum Einsatz und wurde von 41% gut vertragen. Bei 18% traten milde Nebenwirkungen auf und bei weiteren 41% kam es letztendlich zu einer nebenwirkungsbedingten Absetzung.

Nitroglycerin wurde von insgesamt 41 Patienten während des Beobachtungszeitraums verwendet und von 98% der Teilnehmer gut vertragen. Lediglich 2% verzichteten aufgrund von Nebenwirkungen auf den erneuten Gebrauch. Isosorbiddinitrat wurde insgesamt von acht Patienten konsumiert und 62% äußerten keine Nebenwirkungen. Insgesamt 13% dieses Kollektivs gaben Nebenwirkungen an, die gut zu tolerieren waren und 25% mussten es aufgrund der negativen Auswirkung wieder absetzen. Pentalong wurde von zwei Patienten eingenommen, davon zeigte ein Patient eine gute Verträglichkeit, während der andere Nebenwirkungen verspürt hatte, die allerdings zu keiner Absetzung führten. Bei 18 Patienten wurde Molsidomin als antianginöse Medikation verwendet, welches von der Hälfte der Patienten auch gut vertragen wurde. Insgesamt 11% hatten tolerable Nebenwirkungen und bei 39% erfolgte eine nebenwirkungsbedingte Absetzung.

Metoprolol wurde von insgesamt zwei Patienten eingenommen und wurde von einem Patienten gut toleriert, bei dem anderen Patienten traten allerdings Nebenwirkungen auf, die nicht hinnehmbar waren und letztendlich zu einer Absetzung führten. Carvedilol kam bei zwölf Personen zum Einsatz und rief bei 42% keine Nebenwirkungen hervor, wohingegen bei weiteren 25% akzeptable Nebenwirkungen auftraten und bei 33% es zu einem nebenwirkungsinduzierten Ende dieser medikamentösen Therapie kam.

Ramipril wurde von insgesamt zwölf Teilnehmern eingenommen und bei 92% blieben Nebenwirkungen aus. Lediglich bei 8% führte Ramipril zu einer Absetzung aufgrund von nicht tolerablen Nebenwirkungen. Bei 31 Personen kam Rosuvastatin zum Einsatz und wurde überwiegend (84%) gut vertragen. Bei 10% traten milde

Nebenwirkungen auf und bei weiteren 6% kam es letztendlich zu einer nebenwirkungsbedingten Absetzung. Ranolazin kam bei insgesamt der Hälfte des gesamten Patientenkollektivs zum Einsatz und wurde von der Mehrheit (52%) nebenwirkungslos vertragen. Bei 48% traten Nebenwirkungen auf, wovon bei der Hälfte diese so geartet waren, dass die Substanz abgesetzt werden musste.

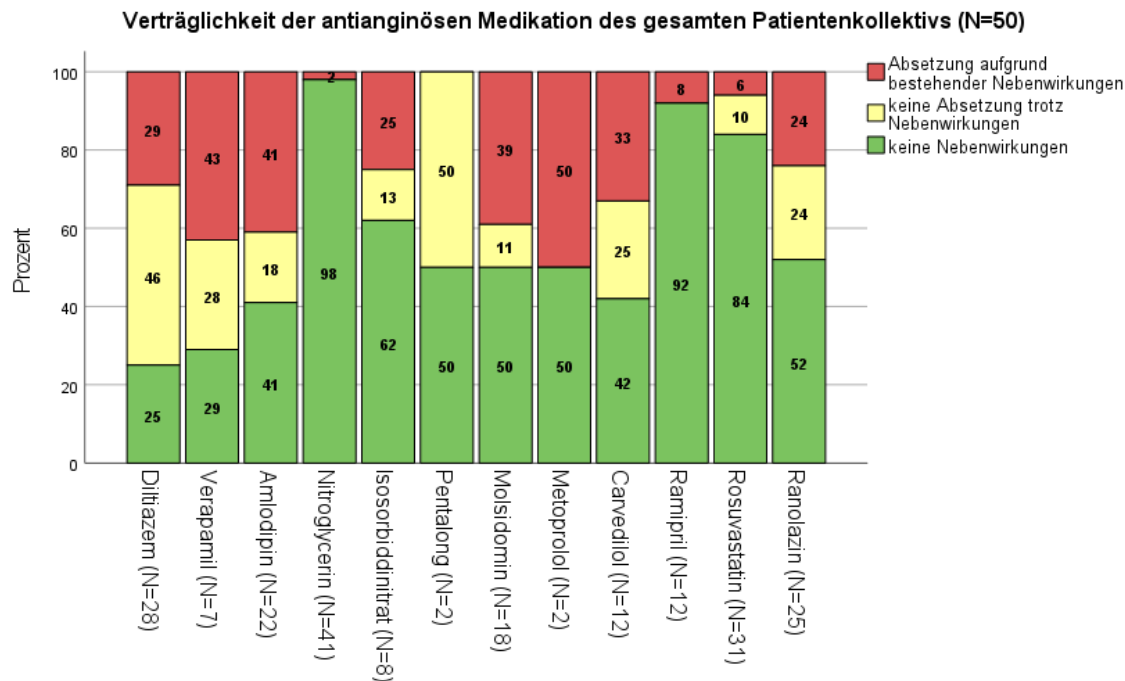


Abb. 28: Verträglichkeit antianginöse Medikation

3.6.12 Dosierungsabhängige Verträglichkeit

Das untenstehende Balkendiagramm (Abb. 29) zeigt die dosisabhängigen Nebenwirkungen der einzelnen antianginösen Präparate. Von den 21 Patienten, die im Rahmen der Einnahme von Diltiazem Nebenwirkungen verspürt haben, traten diese bei 71% bereits bei der verordneten Anfangsdosis von 60mg bzw. 90mg zweimal täglich auf. Insgesamt 19% der Verwender hatte allerdings erst bei höheren Dosen Nebenwirkungen bemerkt und 10% verspürten jene erst in der empfohlenen Maximaldosis von 180mg zweimal pro Tag. Verapamil hingegen verursachte bei

insgesamt 5 Patienten negative Therapieeffekte, die bei 60% der Patienten schon bei Einnahme der Anfangsdosis von 80mg zweimal täglich auftraten, bei weiteren 20% während der Auftitrierung und bei den übrigen 20% erst bei der empfohlenen Maximaldosis von 240mg zweimal pro Tag. Amlodipin wurde von 13 Patienten nicht vertragen, wovon sich bei allen Betroffenen bereits bei verordneter Anfangsdosis von 2,5-10mg pro Tag Nebenwirkungen bemerkbar machten.

Von den drei Studienteilnehmern, die Isosorbiddinitrat nicht vertragen hatten, traten jene bei allen Personen bereits bei der empfohlenen täglichen Anfangsdosis von 2x 20-40mg auf. Pentalong verursachte in einer mittleren Dosis bei einer Person Nebenwirkungen. Molsidomin führte bei allen neun Patienten bereits in der empfohlenen Anfangsdosis von 2-8mg pro Tag zu Nebenwirkungen.

Metoprolol verursachte bei einem Patienten arzneimittelinduzierte Beschwerden, die bereits bei der empfohlenen Anfangsdosierung von 47,5mg pro Tag auftraten. Carvedilol verursachte bei insgesamt sieben Patienten Nebenwirkungen, wovon bei 57% der Patienten diese bereits bei anfänglichen Dosierungen von 6,25mg zweimal täglich auftraten, bei weiteren 29% erst unter weiterer Auftitrierung und bei 14% in der möglichen Höchstdosis von 25mg zweimal täglich.

Insgesamt klagte ein Patient über negative Auswirkungen in Bezug auf die Einnahme von Ramipril, welches er in einer Dosis von 5mg täglich eingenommen hatte. Fünf Personen, die Rosuvastatin verordnet bekommen haben, hatten mit Nebenwirkungen reagiert. Bei allen Betroffenen zeigten sich bereits bei der individuellen Anfangsdosis von 5-40mg täglich negative Therapieeffekte. Ranolazin führte insgesamt bei zwölf Studienteilnehmern zu negativen Begleiterscheinungen. Bei 58% wurden diese Erscheinungen bei der empfohlenen Startdosis von 375mg zweimal täglich hervorgerufen. Bei 42% aus diesem Kollektiv traten die Nebenwirkungen erst unter einer mittleren Dosis dieser Substanz auf.

Dosisabhängige Nebenwirkungen der antianginösen Medikation des gesamten Patientenkollektivs (N=50)

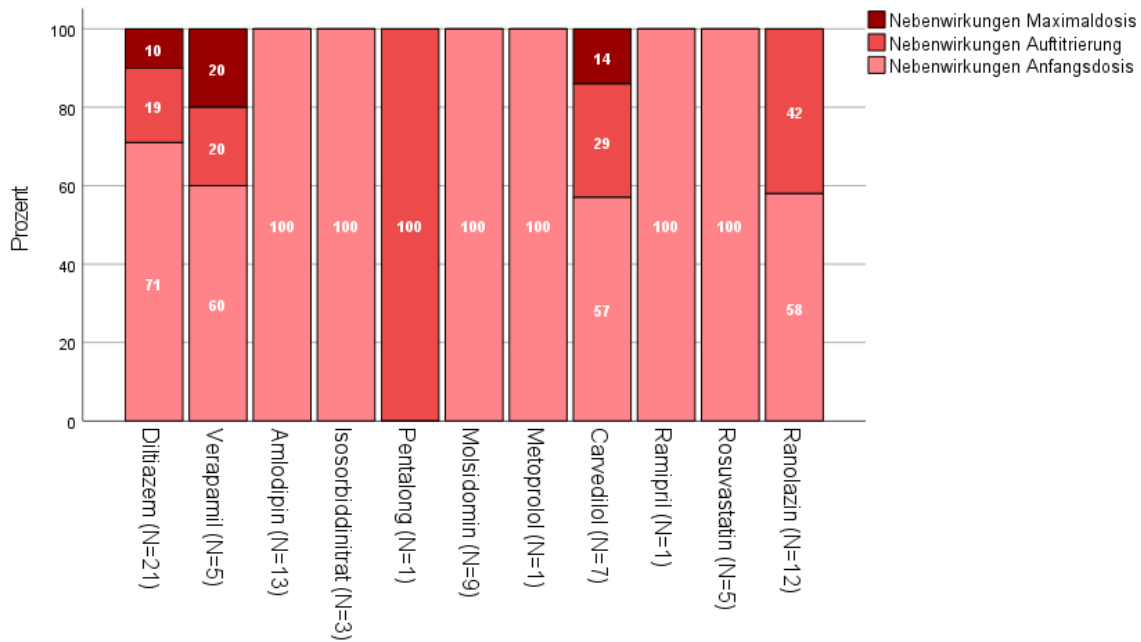


Abb. 29: Dosisabhängige Nebenwirkungen antianginöse Medikation

3.6.13 Nebenwirkungsspektrum

Nachfolgende Tabelle 6 gibt einen Überblick über das Nebenwirkungsspektrum jeder einzelnen Substanz, die im Rahmen der antianginösen Medikation Anwendung fand.

Tab. 6: Nebenwirkungsspektrum antianginöse Medikation

Wirkstoff	Nebenwirkungsspektrum	Vorkommen		Absetzung	
		Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Diltiazem (N=28)	Psychiatrische Erkrankungen (Nervosität, Schlafstörungen, depressive Verstimmungszustände)	4	14%	1	4%
	Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen,	8	29%	3	11%

	Schwindel, Müdigkeit, Hyperhidrosis, Nykturie)				
	Gefäßerkrankungen (Flush, orthostatische Hypotonie)	2	7%	1	4%
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Obstipation, Magenschmerzen, Übelkeit)	2	7%	1	4%
	Herzerkrankungen (Palpitationen, Knöchel- bzw. Beinödeme, Hypotonie, Tachykardien)	9	32%	1	4%
	Erkrankungen des Auges (Sehstörungen)	1	4%	0	0%
	Verstärkung der bestehenden AP- Symptomatik	8	29%	4	14%
Verapamil (N=7)	Psychiatrische Erkrankungen (Nervosität)	2	29%	2	29%
	Erkrankungen des Nervensystems (Neuropathie)	1	14%	0	0%
	Gefäßerkrankungen (Flush, orthostatische Hypotonie, Epistaxis)	2	29%	1	14%
	Erkrankungen des Ohrs (Tinnitus)	1	14%	1	14%
	Herzerkrankungen (Knöchel-bzw. Beinödeme, Blutdruck- schwankungen)	2	29%	2	29%
	Verstärkung der bestehenden AP- Symptomatik	2	29%	2	29%
Amlodipin (N=22)	Psychiatrische Erkrankungen (Nervosität)	1	5%	1	5%

	Erkrankungen des Nervensystems (Schwindel, Synkope)	4	18%	2	9%
	Gefäßerkrankungen (Flush, orthostatische Hypotonie)	2	9%	1	5%
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Obstipation, Übelkeit)	2	9%	1	5%
	Erkrankungen des Ohrs (Tinnitus)	1	5%	1	5%
	Herzerkrankungen (Palpitationen, Knöchel-bzw. Beinödeme, Hypotonie)	4	18%	4	18%
	Erkrankungen des Bewegungsapparats (Knieschmerzen)	1	5%	0	0%
	Erkrankungen des Auges (Sehstörungen)	1	5%	1	5%
	Verstärkung der bestehenden AP-Symptomatik	7	32%	7	32%
Isosorbid-dinitrat (N=8)	Psychiatrische Erkrankungen (Nervosität, Schlafstörungen)	1	13%	0	0%
	Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Tremor)	3	38%	2	25%
	Verstärkung der bestehenden AP-Symptomatik	1	13%	1	13%
Pentalong (N=2)	Herzerkrankungen (Hypotonie)	1	50%	0	0%
Molsidomin (N=18)	Erkrankungen des Nervensystems (Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen)	4	22%	3	17%
	Gefäßerkrankungen (Flush, orthostatische Hypotonie)	2	11%	0	0%

	Erkrankungen des Ohrs (Tinnitus)	1	6%	1	6%
	Herzerkrankungen (Palpitationen, Hypotonie)	3	17%	2	11%
	Erkrankungen des Auges (Sehstörungen)	1	6%	1	6%
	Verstärkung der bestehenden AP-Symptomatik	4	22%	4	22%
Metoprolol (N=2)	Psychiatrische Erkrankungen (Schlafstörungen)	1	50%	1	50%
	Verstärkung der bestehenden AP-Symptomatik	1	50%	1	50%
Carvedilol (N=12)	Psychiatrische Erkrankungen (Benommenheit, Schlafstörungen)	2	17%	1	8%
	Erkrankungen des Nervensystems (Schwindel, Tremor)	5	42%	4	33%
	Herzerkrankungen (Hypotonie)	3	25%	1	8%
	Verstärkung der bestehenden AP-Symptomatik	3	25%	3	25%
Ranolazin (N=25)	Psychiatrische Erkrankungen (Nervosität, Schlafstörungen)	2	8%	1	8%
	Erkrankungen des Nervensystems (Schwindel, Tremor, Myoklonien)	3	12%	2	8%
	Gefäßerkrankungen (Hitzewallung)	3	12%	1	4%
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Obstipation)	1	4%	0	0%
	Herzerkrankungen (Palpitationen)	2	8%	1	4%

	Verstärkung der bestehenden AP-Symptomatik	5	20%	3	12%
Ramipril (N=12)	Erkrankungen der Atemwege (trockener Reizhusten)	1	8%	1	8%
Rosuvastatin (N=31)	Erkrankungen der Skelettmuskulatur (Rhabdomyolyse, Myalgie)	5	16%	2	6%
Simvastatin (N=3)	Erkrankungen der Skelettmuskulatur (Myalgie)	2	67%	0	0%
Fluvastatin (N=2)	Erkrankungen der Skelettmuskulatur (Myalgie)	1	50%	1	50%
Atorvastatin (N=7)	Erkrankungen der Skelettmuskulatur (Myalgie)	1	14%	1	14%

3.7 Zusammenfassung

Insgesamt konnten 50 Patienten (22 männlich, 28 weiblich) rekrutiert werden. Das Durchschnittsalter des eingeschlossenen Patientenkollektivs betrug 63 Jahre und arterielle Hypertonie (74%) sowie Hypercholesterinämie (80%) traten als häufigste begleitende, kardiovaskuläre Risikofaktoren auf.

Gemäß des ermittelten SAQ7-Gesamtscores verbesserten sich zum Zeitpunkt des letzten Kontrolltermins 70% der Patienten im klinisch relevanten Bereich (≥ 5 Punkte). Dabei erreichten 8% einen Punktwert von 100 im SAQ7-AF-Score, was einer Symptombefreiheit entspricht. Bei 14% der Studienteilnehmer zeigte sich keine Veränderung (< 5 Punkte) und 16% verschlechterten sich im klinisch relevanten Bereich (≥ 5 Punkte). Insgesamt kann eine klinisch relevante (≥ 5 Punkte) und signifikante ($p < 0,001$), durchschnittliche Gesamtverbesserung von 15,14 Punkten (33%) im SAQ7-Gesamtscore unter allen 49 berücksichtigten Studienteilnehmern verzeichnet werden. Auch die Unterkategorien zur Ermittlung des Ausmaßes der körperlichen Einschränkung (SAQ7-PL-Score) mit Verbesserung um 13,95 Punkte (28%, $p = 0,004$) sowie der Anginafrequenz und -intensität (SAQ7-AF-Score) mit

Verbesserung um 7,14 Punkte (12%, $p=0,007$) und nicht zuletzt der Lebensqualität (SAQ7-QL-Score) mit Erhöhung um 23,98 Punkte (70%, $p<0,001$) sind statistisch signifikant.

Der Mittelwertvergleich zwischen den einzelnen Tagebüchern hat ergeben, dass sich im Mittel das Stimmungsbild zwischen 1. und 3. Tagebuch signifikant um 0,47 Punkte (17%, $p<0,001$, $N=46$) verbessert. Außerdem ist die monatliche Anfallsanzahl um 4,39 Mal (-38%, $p=0,041$, $N=42$) und die monatliche Nitroglycerineinnahme um 1,84 Mal (-67%, $p=0,004$, $N=46$) gesunken.

Signifikante Unterschiede zwischen der Anfangs- und Endmedikation innerhalb des gesamten Patientenkollektivs zeigen sich in der Gruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten ($p<0,001$), insbesondere bei denjenigen, die den Wirkstoff Diltiazem eingenommen haben (Steigerung um 22% ($p=0,003$)). Ebenfalls signifikante Unterschiede konnten bei Patienten festgestellt werden, die Statine bzw. Ezetimib ($p=0,002$) oder Ranolazin ($p=0,001$) verordnet bekamen.

Die Gegenüberstellung der Anfangs- und Endmedikation innerhalb eines Endotyps ergab, dass bei den Patienten mit gesicherten Koronarspasmen ($N=30$) die Wirkstoffgruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten einen signifikanten ($p=0,004$) Einnahmeanstieg von 30% erfahren hatte. Innerhalb des Kollektivs der Patienten mit Mischtyp ($N=17$) zeigte sich hingegen, dass die Statine bzw. Ezetimib sowie Ranolazin mit einem Anstieg von jeweils 35% und einem p -Wert von 0,031 signifikant häufiger eingenommen wurden.

Der Vergleich zwischen den beiden gerade beschriebenen Endotypen bezüglich der Endmedikation ergab, dass Betablocker ($p=0,026$), Statine ($p=0,008$) sowie die Kombinationstherapie aus Betablocker und Kalziumkanalantagonist ($p=0,016$) von Patienten mit Mischtyp signifikant häufiger eingenommen wurden.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurde Diltiazem von 28 Patienten als medikamentöse Therapie eingenommen. Insgesamt 25% dieser Personen haben nach der Einnahme keine Nebenwirkungen verspürt, 46% hingegen hatten solche bemerkt. Diese traten allerdings nur bei der Eindosierung auf und/oder waren nicht so stark ausgeprägt, sodass sie von den Patienten toleriert wurden. Insgesamt 29%

der Verwender hatten Nebenwirkungen angegeben, die zu einer Absetzung dieses Medikaments führten. Ranolazin kam bei der Hälfte (N=25) des gesamten Patientenkollektivs zum Einsatz und wurde von der knappen Mehrheit (52%) nebenwirkungslos vertragen. Bei 48% traten Nebenwirkungen auf, wovon bei der Hälfte diese so geartet waren, dass die Substanz abgesetzt werden musste. Negative Auswirkungen auf das kardiale System (Palpitationen) wurden im Vergleich zu Diltiazem von nur 8% der Verwender empfunden.

Bei 74% der Patienten mit epikardialen Koronarspasmen (N=19) und 42% derjenigen mit mikrovaskulären Koronarspasmen (N=26) zeigte sich eine positive Reaktion auf die Verwendung von Nitroglycerin im Akutfall. Dieser Gruppenunterschied ist mit einem p-Wert von 0,067 knapp nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnis der Studie mit Begründung der Wichtigkeit

Die vorliegende Pilotstudie konnte insgesamt die Annahme bestätigen, dass eine Endotyp-basierte antianginöse Therapie zu einer Verbesserung des SAQ7 und damit der Lebensqualität bei ANOCA-Patienten führt. Nach einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten sowie durch eine an den jeweiligen Endotyp angepasste antianginöse Medikation konnte die im Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7) abgebildete Lebensqualität bei 70% des gesamten Patientenkollektivs signifikant verbessert werden.

Die durchschnittliche Gesamtverbesserung im Hinblick auf das ganze Studienkollektiv betrug 15,1 Punkte (33%). Dieser Anstieg von ursprünglich 46,5 Punkten auf 61,6 Punkte deutet nach Einschätzung von Thomas et al. unter Zusammentragung und Vergleich der Ergebnisse jener Studien, die den SAQ(7) als Erhebungsinstrument verwendeten, auf einen Klassenwechsel von einem schlechten bis moderaten (25-49 Punkte) zu einem moderaten bis guten Gesundheitszustand (50-74 Punkte) hin⁶¹.

Wie bereits in der Einleitung schon kurz erwähnt, ist die Inzidenz an ANOCA-Patienten hoch. Allein 2021 wurden in Deutschland zum Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit mehr als 700.000 Linksherzkatheteruntersuchungen durchgeführt³. Bei Patienten, die an AP-Beschwerden leiden, findet man bei über 50% allerdings keinen Anhalt für das Vorliegen einer relevanten Stenose⁶².

Zudem ist aufgrund der Ergebnisse aus bereits durchgeführten Studien anzunehmen, dass eine bestehende ANOCA-Erkrankung mit einer verminderten Lebensqualität⁶³⁻⁶⁵ sowie möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt sowie -insuffizienz einhergeht^{20,66}. Darüber hinaus ist die Prävalenz psychischer Erkrankungen wie z.B. von Depressionen und insbesondere Angststörungen bei diesem Patientenkollektiv nicht zu unterschätzen^{67,68}.

So hat eine 1988 durchgeführte Studie mit 74 Patienten und Thoraxschmerzen ergeben, dass die Kohorte mit angiographisch normalen Koronararterien signifikant häufiger von einer psychischen Erkrankung wie einer Angststörung oder Depression betroffen ist, als die Vergleichsgruppe mit KHK⁶⁹. Ob die psychischen Probleme einen Risikofaktor für die Entwicklung von AP-Beschwerden darstellen oder eher als eine Folge von unklaren Thoraxschmerzen zu sehen sind, bleibt bislang unklar. Kürzlich konnten diesbezüglich de Heer et al.⁷⁰ im Rahmen ihrer prospektiven Kohortenstudie mit 803 Patienten herausfinden, dass zumindest bei den an KHK-Erkrankten, klinisch signifikante, schwerere Symptome von Depressionen und Ängsten eher als eine Folge der Schmerzen, als deren Ursache zu sehen sind.

Neben den psychischen Aspekten sollte bei ANOCA-Patienten auch der negative Einfluss auf die physische Gesundheit nicht außer Acht gelassen werden^{31,48}. Aufgrund der meist erst späten Diagnostik nach vergleichsweise langem Leidensweg, besteht die Problematik der oft nicht auf den Endotyp abgestimmten, viele antianginöse Medikationsversuche umfassenden Therapie.

Ein weiterer nicht zu vernachlässigende Punkt ist die negative Auswirkung jener Erkrankung auf die Wirtschaftlichkeit unseres Gesundheitssystems^{31,48,64}. So konnte die WISE-Studie⁶⁴ mit 904 Studienteilnehmerinnen belegen, dass nach einem

Beobachtungszeitraum von fünf Jahren bei Frauen mit einer ANOCA-Diagnose (N=547) der Anteil jener Kosten, die für eine antianginöse Pharmakotherapie ausgegeben wurden (14,8%), in Relation zu den Gesamtausgaben, die in Verbindung mit der Erkrankung stehen, im Vergleich zu den Frauen mit diagnostizierter KHK (13,6% 1-Gefäß-KHK, 12,1% 3-Gefäß-KHK), am größten waren.

Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass nach einem Jahr bei ANOCA-Patientinnen im Vergleich zu Studienteilnehmerinnen mit einer 1-Gefäß-KHK, 1,8x häufiger wiederholte Herzkatheteruntersuchungen bzw. Wiedervorstellungen im Krankenhaus aufgrund von AP-Beschwerden verzeichnet wurden. Auch die Anzahl der Besuche eines Internisten waren bei jenen Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen mit relevanten Stenosen der Koronararterien höher.

Daneben scheint sich die ANOCA-Erkrankung auch negativ auf die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen auszuwirken. So hatte eine Studie mit 66 betroffenen Teilnehmern gezeigt, dass signifikante Arbeitseinschränkungen durch eine reduzierte körperliche oder mentale Leistungsfähigkeit bestehen. Arbeitsausfälle in Folge von Fehltagen wurden mit durchschnittlich 1,1 pro 14 Tage angegeben⁶⁵. Neben der daraus resultierenden wirtschaftlichen Belastung für unsere Gesellschaft ergibt sich durch eine mögliche Erwerbsminderung bis hin zur Arbeitsunfähigkeit für die Betroffenen aber auch eine ganz individuelle psychische und finanzielle Belastung⁷¹.

4.2 Literaturvergleich der einzelnen Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass neben einer durchschnittlichen Gesamtverbesserung des SAQ7-S-Scores um 15,1 Punkte des gesamten Patientenkollektivs auch innerhalb der einzelnen Unterkategorien eine signifikante Punktsteigerung verzeichnet werden konnte. So stieg nach dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum die Punktzahl in der Kategorie „körperliche Einschränkung im täglichen Leben“ (SAQ7-PL) um 14,0 Punkte, in der Rubrik „Anfallsanzahl und Nitroglycerineinnahme“ (SAQ7-AF) um 7,1 Punkte und die Kategorie „Lebensqualität“ (SAQ7-QL) um 24,0 Punkte.

Im Vergleich dazu zeigte das Studienkollektiv der bereits in der Einleitung erwähnten CorMicA-Studie⁴⁷, bestehend aus 151 ANOCA-Patienten, wovon 75 Patienten eine auf den jeweiligen Endotypen-angepasste Medikation erhielten, nach sechs Monaten eine durchschnittliche Gesamtverbesserung des SAQ-S-Scores um 14,4 Punkte. Die einzelnen Unterkategorien stellten sich mit einer Verbesserung um 12,6 Punkte in der Kategorie SAQ-PL, um 10,1 Punkte in der Rubrik SAQ-AF und um 19,5 Punkte in der Kategorie SAQ-QL dar.

So kommen sowohl der Gesamtscore, als auch die einzelnen Unterkategorien zu vergleichbaren Ergebnissen. Die etwas höheren Punktzahlen bezüglich der Verbesserung der Unterkategorien „körperliche Einschränkung im täglichen Leben“ sowie „Lebensqualität“ und damit letztendlich auch des Gesamtscores in der vorliegenden Studie im Vergleich zu CorMicA, könnte dem unterschiedlichen Studiendesign geschuldet sein. Darauf wird weiter unten im Abschnitt zu „Alleinstellungsmerkmale dieser Arbeit“ näher eingegangen.

Der SAQ7-AF stieg in der vorliegenden Studie entlang des Beobachtungszeitraums zwar signifikant um 7,1 Punkte, sank aber zunächst im Rahmen des 1. Kontrolltermins ab, was als kurzzeitige Verschlechterung der Anginafrequenz- bzw. Intensität zu werten ist. Dies könnte, bei den ansonsten stets steigenden Punktzahlen der anderen Kategorien, an der Verwendung des Tagebuchs liegen, das die Patienten während ihrer Studienteilnahme führten. Da Aufschriebe zum Anfallsgeschehen vor der Studienteilnahme nur von den wenigsten geführt wurden, ist durch die tägliche Dokumentation der Anfälle sowie Nitroglycerineinnahme von einem subjektiven Gefühl der Anfallszunahme bzw. durch die Neuverordnung von Nitroglycerin von einer zunächst höheren Verwenderanzahl auszugehen.

So wurden im SAQ7 vier Wochen nach Studieneinschluss von vermehrten Anfällen bzw. mehr Nitroglycerineinnahme berichtet und damit eine niedrigere Punktzahl erreicht, als zunächst zur Erstvorstellung angegeben wurde, obwohl im Mittel die körperliche Einschränkung im Alltag durch die AP-Beschwerden als weniger stark empfunden wurde und die Lebensqualität insgesamt angestiegen war. Eine subjektive Zunahme der Beschwerdehäufigkeit sowie -intensität unter täglicher

Dokumentation in Form eines Tagebuchs, konnte bereits eine randomisierte kontrollierte Studie von Ferrari et al.⁷² belegen. Die 35 grundsätzlich gesunden, weiblichen Studienteilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der Tagebuchgruppe oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Alle Teilnehmer füllten zu Beginn einen Übersichtsbogen über bestehende Beschwerden wie z.B. Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen aus. Beide Gruppen gaben dabei ihre Symptommhäufigkeit und -intensität in den letzten 14 Tagen an. Dabei konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Nach zweiwöchiger Dokumentation der Beschwerdesymptomatik der Tagebuchgruppe zeigte sich, dass jene Teilnehmer doppelt so häufig Beschwerden dokumentiert hatten, wie die Probandinnen der Kontrollgruppe sich an Symptome in den letzten 14 Tagen erinnern konnten. Die Beschwerdebhäufigkeit und -intensität war in der Kontrollgruppe konstant geblieben.

Das zeigt, dass Tagebücher -bei allen Vorzügen, die PROMS mit sich bringen- durchaus auch das Potential haben können, dass es zunächst zu einer subjektiven Zunahme der Häufigkeit und Intensität der Beschwerden kommt. Nimmt man unter diesem Hintergrund in der vorliegenden Studie den 1. Kontrolltermin als Ausgangswert und vergleicht ihn mit dem 3. Kontrolltermin am Ende des Beobachtungszeitraums, ergibt sich eine Punkteverbesserung von 9,1 Punkten. Dies erscheint unter Berücksichtigung der stets positiven Veränderung der übrigen Unterkategorien sowie der Gesamtverbesserung und der in CorMicA erzielten Punktzahl plausibler.

Der Baseline-SAQ(7)-Wert stellt sich bei dieser Studie mit 46,5 Punkten etwas niedriger dar, als jener der CorMicA-Studie mit 52,6 Punkten innerhalb der Endotyp-angepassten Therapiegruppe. Dies könnte auf ein in dieser Studie etwas morbideres Patientenkollektiv zurückzuführen sein. Bezüglich der Vergleichbarkeit der Lang- und Kurzform des SAQ konnte gezeigt werden, dass sowohl der ursprüngliche SAQ mit seinen 19 Fragen, als auch die auf 7 Fragen reduzierte Kurzversion (SAQ7) höchste Konkordanzen zeigen und damit als äquivalent anzusehen sind⁶⁰.

Die Kriterien, die auf der invasiven diagnostischen Prozedur (IDP) basierten Eingruppierung in den jeweiligen Endotyp, stimmen in dieser Studie mit jenen der CorMicA-Studie überein. In der CorMicA-Studie bildet die Gruppe der Patienten mit reiner Vasodilatationsstörung mit 43 Personen (57%) die größte Gruppe, während in der vorliegenden Studie jenes Kollektiv mit nur drei Personen (6%) die kleinste Untergruppe bildet. Koronarspasmen kamen bei der CorMicA-Studie in Kombination mit einer Vasodilatationsstörung oder allein hingegen nur in 43% der Fälle vor, in dieser Studie zu 94%. Der Anteil an Patienten mit Koronarspasmen ist in der vorliegenden Studie bei einem Vergleich mit der bestehenden Literatur bezüglich der Prävalenz etwas überrepräsentiert.

In der Literatur wird nach Auswertung von 56 Studien und rund 14.000 Patienten jene Prävalenz um die 50% innerhalb der ANCOA-Patienten angegeben⁷³. Eine mit 111 ANOCA-Patienten durchgeführte Studie aus den Niederlanden, konnte die in dieser Studie erhobenen Häufigkeiten der einzelnen Endotypen jedoch bestätigen. Eine reine Vasodilatationsstörung kam in jener Studie in nur 3% der Fälle vor, wohingegen die Gruppe der Koronarspasmen in Kombination mit einer Vasodilatationsstörung oder alleine mit 97% die größte Gruppe bildete⁷⁴. Dies deckt sich mit den Daten der vorliegenden Studie. Die Abweichung dieser Studie sowie der Studie aus den Niederlanden von der Metaanalyse könnte eventuell auf die vergleichsweise jeweils kleine Anzahl an Studienteilnehmern und die damit verbundene Selektion zurückzuführen sein.

Der in der vorliegenden Studie verwendete Therapiealgorithmus der einzelnen Endotypen gemäß der aktuell geltenden Leitlinienempfehlung und Evidenz fand auch in der CorMicA-Studie Anwendung. Die Medikationseinstellung bzw. -umstellung erfolgte bei CorMicA gemäß des Therapiealgorithmus durch die betreuenden Kardiologen bzw. Hausärzte und in der vorliegenden Studie im zweiwöchigen Rhythmus durch die an das Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK) angesiedelte Spezialsprechstunde für koronare Vasomotionsstörungen von Herrn Professor Ong.

In beiden Studien ist der Anteil an Frauen höher (56% vs. CorMicA 71%), als jener der Männer. Dies spiegelt auch in etwa die Verteilung der Geschlechter (knapp 2/3 weiblich, 1/3 männlich) wider, die eine große Kohortenstudie bezüglich ANOCA-Patienten ergeben hatte²⁰. Sowohl in der vorliegenden Studie ($p=0,006$) als auch bei CorMicA ($p=0,041$) ist unter den Patienten mit Koronarspasmen entlang des Beobachtungszeitraums ein signifikanter Anstieg der Einnahme von Kalziumkanalantagonisten (CCB) zu verzeichnen. Innerhalb des Kollektivs der Patienten mit Mischtyp (kombinierter Vasomotionsstörung aus Koronarspasmen und Vasodilatationsstörung) ist in der vorliegenden Studie ($p=0,031$) sowie bei CorMicA ($p=0,045$) ein signifikanter Anstieg der Einnahme von Statinen bzw. Ezetimib zu verzeichnen⁴⁸.

Der entscheidende Unterschied zwischen CorMicA und dieser Studie ist jedoch die unterschiedlich große Bedeutung, die Ranolazin innerhalb jener Gruppe einnimmt. Dazu wird weiter unten Bezug genommen.

Wie bereits oben beschrieben, sind die CCB derzeit als Medikament der Wahl in den aktuellen Leitlinien aufgeführt und lassen sich grundsätzlich in zwei Unterklassen (DHP(Dihydropyridin) und Nicht-DHP) einteilen. Beide CCB-Klassen verfügen über unterschiedlich starke vasodilatatorische Wirkungen auf das periphere arterielle Gefäßsystem sowie divergente negativ inotrope und chronotrope Effekte auf das Myokard. Dadurch kann der myokardiale Sauerstoffbedarf einerseits, sowie die Herzarbeit mittels herabgesetzter linksventrikulärer Kontraktilität und Nachlastsenkung andererseits verringert werden⁷⁵. Mehrere Studien konnten den großen therapeutischen Nutzen von CCBs bei ANOCA belegen.

Zu Amlodipin wurde in der Vergangenheit eine randomisierte, einfach verblindete Studie mit 52 Spasmuspatienten durchgeführt, die die Erkenntnis lieferte, dass bei einer vierwöchigen Einnahme von 10mg Amlodipin täglich, sich die Anfallshäufigkeit der Amlodipingruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verringerte und die Einnahme von Nitroglycerin, wenn auch nicht signifikant, geringer ausfiel⁷⁶.

Bezüglich Verapamil wurden kleine doppelblinde, randomisierte Crossover-Studien durchgeführt. Darin ließ sich belegen, dass sich die Einnahme von Verapamil

signifikant auf die Anfallshäufigkeit sowie Anzahl der Nitroglycerin-Tabletten pro Woche auswirkt, die Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen sowie die kurzzeitigen ST-Strecken-Abweichungen verbessert und nur begrenzt Nebenwirkungen zeigt⁷⁷. Eine andere Studie von Freedman et al.⁷⁸ konnte die positive Auswirkung auf die Anfallshäufigkeit ebenfalls belegen.

Bezüglich Diltiazem wurden u.a. kleine prospektive, randomisierte, doppelblinde Crossover-Studien durchgeführt, die ebenfalls eine signifikante Verringerung der Angina- und Nitroglycerinhäufigkeit und Zunahme der anginafreien Tage ergab. Dabei kamen Dosen von 240mg täglich zum Einsatz⁷⁹. Neuere Studien zu den CCBs, vorwiegend aus Japan, beschäftigen sich weniger mit der bereits mehrfach belegten guten Wirksamkeit bei Koronarspasmen, sondern mehr mit dem Vergleich zwischen den unterschiedlichen Wirkstoffen und deren Auswirkung auf die langfristige Prognose bezüglich schwerer kardialer Komplikationen (MACE).

Generell wird davon ausgegangen, dass sich CCBs positiv auf das MACE-Risiko auswirken. Zwischen den einzelnen Wirkstoffen hat sich insbesondere Benidipin in den letzten Jahren im Hinblick auf seine anti-anginöse Wirksamkeit und günstige, langfristige Prognose hervorgetan^{80,81}. Jener Wirkstoff ist als Medikament allerdings bislang nicht in Deutschland zugelassen, sondern kann nur in Einzelfällen aus Japan bzw. der Türkei importiert werden.

Während der therapeutische Nutzen von Statinen bzw. Ezetimib bei Spasmuspatienten aufgrund der bislang noch fehlenden, ausreichend großen Doppelblindstudien noch nicht hinreichend belegt ist und sich mehr auf theoretischen Überlegungen im Rahmen einer verbesserten endothelialen NO-Aktivität sowie Endothelfunktion und der damit einhergehenden abgeschwächten Vasokonstriktion stützt, ist der Nutzen bei einer vorliegenden Vasodilatationsstörung besser belegt.

Zu Simvastatin⁸² und Pravastatin⁸³ durchgeführte randomisierte, placebokontrollierte Studien konnten zeigen, dass sich die koronare Dilatationsfähigkeit in der Versuchsgruppe signifikant verbesserte und die Zeiten bis zu ST-Strecken negativierungen von 0,1 mm während des Stresstests signifikant

verlängert waren. Zhang et al.⁸⁴ und Pizzi et al.⁸⁵ fanden zudem heraus, dass Arzneimittelkombinationen aus z.B. Statin und CCB sowie Statin und ACE-Hemmer die positiven Effekte auf die koronare Flussreserve (CFR) und ST-Strecken negativierungen noch weiter verstärken können.

Anders als bei CorMicA ($p=0,452$) ist in der vorliegenden Arbeit ($p=0,031$) bei Patienten mit Mischtyp ein signifikanter Anstieg der Einnahme von Ranolazin zu konstatieren. In der CorMicA-Studie wurde Ranolazin von den behandelnden Hausärzten bzw. Kardiologen innerhalb des gesamten Studienkollektivs nur im Ausnahmefall verordnet⁴⁸. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Beobachtungszeit der CorMicA-Studie zwischen den Jahren 2016 und 2017 terminiert war, der Großteil der Studien zu Ranolazin und seinem Nutzen bei Patienten mit einer Vasodilatationsstörung aber erst ab 2016 und in den Jahren danach veröffentlicht wurden und dieses Präparat seitdem entscheidend an Bedeutung in der Therapie dieses Patientenkollektivs gewonnen hat.

Durch die wirkstoffinduzierte Blockade an den späten Natriumkanälen wird der späte Natriumeinstrom während der kardialen Repolarisation ischämischer Myokardzellen gehemmt und infolgedessen der intrazelluläre Kalziumeinstrom über die natriumabhängigen Kalziumkanäle verringert. Eine intrazelluläre Kalziumanreicherung hätte aufgrund der daraus resultierenden erhöhten Myofilamentaktivierung eine diastolische Dysfunktion bzw. weitere Verschärfung dieser zur Folge. Ein erhöhter diastolischer Tonus erhöht nicht nur den mikrozirkulatorischen Widerstand, sondern beeinträchtigt auch die kardiale Energiebilanz.

Der positive Effekt auf die pektanginöse Beschwerdesymptomatik dieses Patientenkollektivs lässt sich vermutlich auf eine verbesserte diastolische Funktion sowie eine Steigerung des koronaren Blutflusses zurückführen^{86,87}. Die genauen Wirkmechanismen sind allerdings bislang noch nicht abschließend geklärt. Ein Vorteil von Ranolazin gegenüber den übrigen Präparaten, die bei der Therapie der Patienten mit Vasomotionsstörungen zum Einsatz kommen, ist, dass es aufgrund seines Wirkmechanismus weder den Blutdruck noch die Herzfrequenz wesentlich

beeinflusst. Dies hat besonders bei Patienten, die eine große Blutdruck- und/oder Herzfrequenzvariabilität aufweisen, einen großen Stellenwert. So ist es auch gut als Komedikation in Verbindung mit anderen antianginösen Medikamenten geeignet (z.B. Betablocker, CCB).

In acht von zehn Studien bei Patienten mit bestehender mikrovaskulärer Dysfunktion konnte gezeigt werden, dass Ranolazin zu einer signifikanten Verbesserung in mindestens einer SAQ-Domäne und in sieben Studien in mindestens drei SAQ-Domänen führt⁸⁸⁻⁹⁵. Zudem konnte die aktuelle Datenlage^{93,96-98} zeigen, dass es insbesondere bei Patienten mit einer niedrigen CFR (<2,5) zu einer signifikanten Verbesserung jener kam, was darauf hindeutet, dass in diesem Kollektiv eine Therapie mit Ranolazin besonders hilfreich ist und seine Wirkung direkt an einem der Pathomechanismen der Vasodilatationsstörung entfalten kann. In der vorliegenden Arbeit hatten von den 36%, die am Ende der Studie Ranolazin als Dauermedikation einnahmen, knapp die Hälfte (44%) eine CFR <2,0.

Trotz der inzwischen breiten Studienlage zu dem positiven Effekt bei diesen Patienten fehlen bislang noch immer Studien, die Ranolazin als Monotherapie untersuchen. Auch in dieser Studie wurde Ranolazin innerhalb des Kollektivs mit einer kombinierten Vasomotionsstörung aus Koronarspasmen und einer Vasodilatationsstörung zu 100% in Verbindung mit Statinen bzw. Ezetimib, zu 66% in Kombination mit CCBs und zu 56% mit Betablockern eingenommen.

Im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil scheint Ranolazin gegenüber CCBs wie z.B. Diltiazem einen entscheidenden Vorteil zu bieten. Bei nahezu gleicher Verwenderanzahl (Diltiazem N=28 vs. Ranolazin N=25) erfolgte eine Absetzung aufgrund der Nebenwirkungen zwar bei beiden Präparaten bei annähernd gleich vielen Patienten (29% Diltiazem vs. 24% Ranolazin), Ranolazin wurde allerdings im Vergleich zu Diltiazem mit nur 25%, von über der Hälfte (52%) komplett nebenwirkungslos vertragen. Das geringe Nebenwirkungsprofil konnten vier der oben genannten Studien ebenfalls bestätigen^{88,96-98}.

Insgesamt 15 Patienten (30%) haben sich im Rahmen des dreimonatigen Beobachtungszeitraums im SAQ7-Gesamtergebnis nicht verbessert. Dies könnte

auf ein fehlendes Ansprechen der Medikation bzw. auf die möglichen Nebenwirkungen zurückzuführen sein. Bei Patienten mit drei oder mehr Medikationsversuchen und Nebenwirkungen bei mindestens drei Medikamenten, fiel die SAQ7-Verbesserung signifikant ($p=0,037$) geringer aus, als bei den übrigen Studienteilnehmern. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Verträglichkeit der Medikation und der erzielten SAQ7-Verbesserung hin. In der Literatur wird der Prozentsatz der therapierefraktären ANOCA-Patienten, wie bereits in der Einleitung erwähnt, ähnlich hoch (25%) angegeben³⁰.

In der vorliegenden Studie konnte darüber hinaus festgestellt werden, dass Nitroglycerin bei den Patienten mit epikardialen Koronarspasmen zu knapp 80% eine positive Wirkung auf die AP-Beschwerden bewirken konnte, wohingegen es bei denjenigen mit mikrovaskulären Koronarspasmen nur bei 42% zu einer Linderung der Beschwerdesymptomatik kam. Dieser Unterschied war zwar knapp statistisch nicht signifikant ($p=0,067$), lässt aber eine eindeutige Tendenz bezüglich der unterschiedlichen Ansprechbarkeit erkennen.

Zu dieser Thematik konnten in der kürzlich von Seitz et al.⁹⁹ veröffentlichten Studie weitere Erkenntnisse gewonnen werden. Darin wurde das Ansprechen von intrakoronarem Nitroglycerin bei insgesamt 95 Spasmuspatienten während eines wiederholten ACh-Tests im Herzkatheterlabor untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei 80-100% (je nach Typ des Spasmus: diffus bzw. fokal) aller Patienten mit epikardialen Koronarspasmen ein Spasmus unter vorheriger intrakoronarer Nitroglyceringabe ausblieb, während dies bei dem Kollektiv mit mikrovaskulären Koronarspasmen nur zu 20% der Fall war.

Dieses Ergebnis kann als Erklärung für die hier festgestellte Diskrepanz zwischen der Gruppe mit mikrovaskulären und epikardialen Koronarspasmen auf die Ansprechbarkeit auf orales Nitroglycerin dienen. Ganz ähnliche Ergebnisse zu Seitz et al. konnte eine ältere Studie an Schweinen detektieren¹⁰⁰. In dieser hatte Nitroglycerin auch hauptsächlich (90%) auf die Koronargefäße mit einem

Durchmesser von 191-300 μm gewirkt und nur zu einem geringen Anteil (20%) auf die Mikrozirkulation (60-100 μm).

Als Erklärung für diese unterschiedliche Wirksamkeit wird angenommen, dass das aus dem Endothel stammende NO zwar in größeren Koronararterien den Hauptfaktor für die Vasodilatation darstellt, mit abnehmender Gefäßgröße aber zunehmend der Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) für die Vasodilatation verantwortlich ist^{99,101}.

4.3 Alleinstellungsmerkmale dieser Arbeit

Vor CorMicA hatten die durchgeführten und in der Literatur dokumentierten Studien ausschließlich den Nutzen sowie das Ansprechen auf einzelne Wirkstoffgruppen bei ANOCA-Patienten betrachtet.

CorMicA war die erste, randomisierte kontrollierte Studie, die generell die Auswirkung einer stratifizierten Medizin auf die Lebensqualität bei jenem Kollektiv untersuchte. Unsere Studie unterschied sich von CorMicA in der intensiveren Betreuung der Studienpatienten. Dies konnte dadurch realisiert werden, dass dies in enger Absprache mit Herrn Professor Ong in der Spezialsprechstunde, grundsätzlich in meiner Verantwortung lag. So lässt es sich auch erklären, wie bereits bei der Hälfte der Beobachtungszeit aus CorMicA, vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Lebensqualitätsverbesserung erzielt werden konnten. Dadurch konnten auftretende Nebenwirkungen der antianginösen Medikation schon früh erkannt und eine verträglichere Alternative angestrebt werden.

Dies hatte einen erheblichen Einfluss auf die gute Compliance der Patienten. So wurden Medikamente bis auf Ausnahmefälle wie verordnet eingenommen und die pharmakologischen Wirkungen konnten zuverlässig dokumentiert werden. Zudem wurden nach der Verordnung der Medikation bei Erstkontakt alle weiteren Medikationsumstellungen fast ausschließlich mit einem einzigen Präparat vorgenommen. Dies erlaubte uns bei aufgetretenen Nebenwirkungen Rückschlüsse über das dafür verantwortliche Präparat.

Ein weiterer Unterschied liegt in der Zusammensetzung des Studienkollektivs. Anders als bei den 75 ANOCA-Patienten der CorMicA-Studie bestand die der vorliegenden Studie zugrundeliegende Kohorte zu einem Großteil aus Koronarspasmuspatienten. Dieser Umstand macht deutlich, dass sich eine Endotypen-angepasste Medikation nicht nur bei Patienten mit einer Vasodilatationsstörung lohnt, sondern genauso bei Patienten mit Koronarspasmen. Diese in der CorMicA-Studie mit dem großen Kollektiv an Patienten mit Vasodilatationsstörung (57%) und dem vergleichsweise kleinen Kollektiv an Patienten mit Koronarspasmen (16%) geschuldete Evidenzlücke konnte mit dieser Studie geschlossen werden.

Zusätzlich wurde in dieser Studie durch die Führung eines Patiententagebuchs über den gesamten Einschlusszeitraum eine enge Auseinandersetzung der Patienten mit der Beschwerdesymptomatik gefördert und die Chance auf eine möglichst wahrheitsgetreue Beantwortung der Fragen des SAQ7-Fragebogens maximiert. Auch in bereits durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung von PROMS (Patient-reported-outcome-measures) die Patienten zur Selbstreflexion motiviert werden und ein tieferes Verständnis ihrer Erkrankung entwickeln¹⁰²⁻¹⁰⁶.

4.4 Konsequenzen der Ergebnisse für den Klinikalltag und weitere Forschungsprojekte

Die auf der Endotyp-basierten antianginösen Therapie beruhende, signifikante Verbesserung der Lebensqualität von ANOCA-Patienten zeigt, dass eine medikamentöse Behandlung dieses Patientenkollektivs neben den bereits etablierten Therapieschemata bei einer bestehenden KHK oder arteriellen Hypertonie seine Berechtigung hat.

Der Weg hin zu einer besseren medizinischen Versorgung jener Patienten müsste im ersten Schritt damit realisiert werden, dass die IDP keine „Spezialuntersuchung“ weniger Krankenhäuser mehr sein darf, sondern ein fester Bestandteil bei Patienten mit AP-Beschwerden ohne hämodynamisch relevante Koronarstenosen werden

muss, um das Vorliegen einer Vasomotionsstörung als Ursache für die Beschwerden zu identifizieren.

Im zweiten Schritt müsste dann die Expertise und Anzahl der behandelnden Ärzte gesteigert werden. Dies könnte mit der klinikgebundenen Einrichtung mehrerer Spezialambulanzen für Vasomotionsstörungen und nicht zuletzt durch die im ambulanten Bereich breitere Aufklärung der niedergelassenen Hausärzte sowie Kardiologen über das Krankheitsbild und die medikamentösen Therapiemöglichkeiten umgesetzt werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt darüber hinaus wird sein, dass die Verwendung von PROMS auch im deutschen Gesundheitssystem zukünftig einen höheren Stellenwert erhält. Um dieses Vorhaben gut in den eng getakteten Klinikalltag zu integrieren und nicht zusätzlich die Patienten und v.a. das Klinikpersonal zu belasten, müssten bei der Umsetzung einige logistische sowie technologische Punkte berücksichtigt werden: Es könnten Apps bzw. Tools genutzt werden, die es den Patienten erlauben, beispielsweise Fragebögen bereits von zu Hause aus auszufüllen oder die Zeit in den Wartezimmern dafür zu nutzen. Gleichzeitig sollte es möglich sein, dass denjenigen, die sich mit digitalen Formaten nicht zurechtfinden, eine analoge Alternative (Telefon, Papierausdrucke) zur Verfügung steht⁴⁵.

Unter den antianginösen Medikamenten konnte besonders Ranolazin, neben seiner generellen guten Wirksamkeit bei AP-Beschwerden, insbesondere bei Patienten mit bestehender Vasodilatationsstörung durch sein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil und die lediglich geringfügige Auswirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck hervorstechen. Diese Beobachtung konnte durch die bereits bestehende Datenlage zu dem Wirkstoff bestätigt werden. Die untenstehende Abbildung zeigt den um die Erkenntnisse aus dieser Studie erweiterten sowie dahingehend modifizierten Therapiealgorithmus (Abb. 31), wie er sich aus den aktuellen Leitlinien ergibt (Abb. 30).

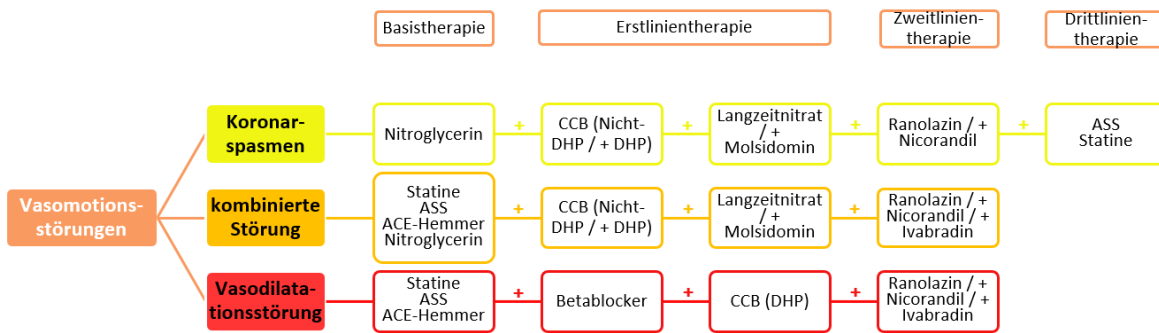


Abb. 30: Therapiealgorithmus auf Basis aktueller Leitlinien nach Kroll et al.⁵⁸
 CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionenzym, ASS=Acetylsalicylsäure

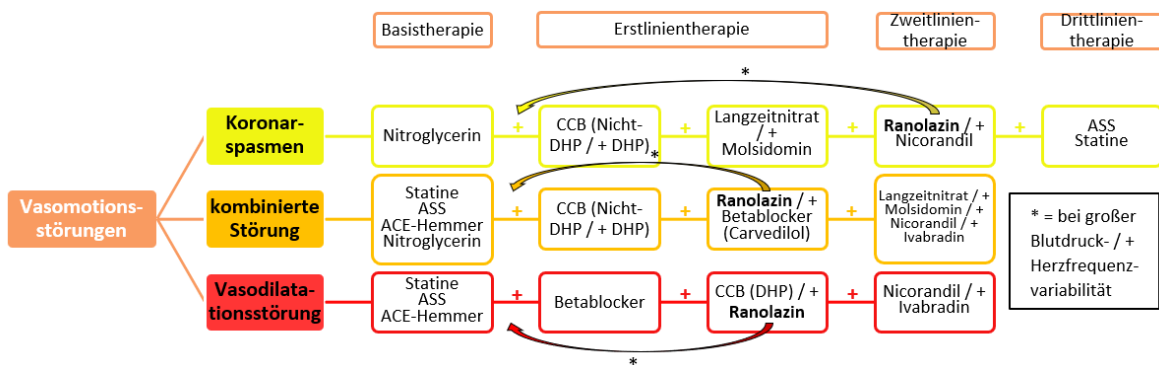


Abb. 31: Modifizierter Therapiealgorithmus auf Basis der Studienerkenntnisse in Anlehnung an Kroll et al.⁵⁸
 CCB=Kalziumkanalantagonist, DHP=Dihydropyridin, ACE=Angiotensinkonversionenzym, ASS=Acetylsalicylsäure,

Auch wenn die aktuell zur Therapie bei Angina Pectoris in Deutschland zugelassenen und angewandten Medikamente einen großen Nutzen bei der Symptomreduktion hervorbringen, wurden bzw. werden einige Studien¹⁰⁷⁻¹¹⁰ mit oft kleinen Fallzahlen zu neuartigen Wirkstoffklassen wie z.B. den Endothelin-1-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren oder Guanylatcyclase-Stimulatoren durchgeführt oder in individuellen Heilversuchen^{111,112} bereits erfolgreich dokumentiert.

Von diesen Präparaten verspricht man sich zukünftig eine noch bessere Wirksamkeit, da sie explizit an einzelnen Punkten der zugrundeliegenden Pathomechanismen ansetzen sollen, um so möglichst noch die verbliebenen 25%

der ANOCA-Patienten zu erreichen, die auf die aktuell zur Verfügung stehende Medikation nicht ansprechen.

So ist Endothelin-1 ein kleines Peptid, das hauptsächlich im Endothel produziert wird und insbesondere in den Koronararterien als einer der stärksten Vasokonstriktoren fungiert. Daher wird ihm neben der schädlichen Auswirkung auf die Funktion der Mikrozirkulation auch eine Beteiligung am Auslösen von Koronarspasmen zugeschrieben¹¹³⁻¹¹⁵. Auch Rho-Kinase und lösliche Guanylatcyclase (sGC) spielen als Mediatoren bei der Regulation des Gefäßtonus eine bedeutende Rolle. Für eine zukünftige Zulassung als antianginöse Therapieoption bei ANOCA-Patienten in Deutschland werden u.a. Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig sein.

Für den weiteren zukünftigen Fortschritt und die Erweiterung der Expertise bezüglich der pharmakologischen Therapieoptionen bei ANOCA-Patienten sind unter anderem diese Studien geplant: Die prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Crossover-Studie „EXAMINE-CAD“ (EudraCT-No: 2020- 004717-12, ClinicalTrials.gov Identifikationsnummer: NCT05294887) untersucht die unterschiedliche Wirksamkeit von β -Blockern (Bisoprolol) und Kalziumkanalantagonisten (Diltiazem) zur Verringerung von Angina pectoris-Symptomen bei ANOCA-Patienten. Im März 2022 wurde mit der Rekrutierung des Studienkollektivs an verschiedenen Zentren begonnen. Geplant ist die Studie für insgesamt zwei Jahre.

Eine weitere internationale klinische Studie namens „iCorMicA“ (ClinicalTrials.gov Identifikationsnummer: NCT04674449) zur stratifizierten Medizin bei ANOCA-Patienten baut auf dem Erfolg der Pilotstudie CorMicA auf. Die Forscher wollen herausfinden, ob eine stratifizierte medikamentöse Therapie die Symptomatik, die Lebensqualität, das kardiovaskuläre Risiko sowie die Prognose verbessern kann. Bisher wurden bereits mehr als 217 Patienten randomisiert. Es ist allerdings das Ziel, neben Großbritannien und Irland noch weitere Länder innerhalb Europas einzubeziehen.

Nicht zuletzt untersucht der Warrior-Trial¹¹⁶ (ClinicalTrials.gov Identifikationsnummer: NCT 03417388), ob bei von ANOCA betroffenen Frauen, die medikamentöse Therapie mit hochdosierten Statinen und Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-I) oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) den primären Endpunkt des ersten Auftretens von MACE bei einer Nachbeobachtungszeit von ca. 2,5 Jahren um 20% reduzieren kann. Zu den sekundären Endpunkten gehören die Lebensqualität, die Zeit bis zur Rückkehr in den Beruf, die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens, die Angina pectoris-Symptomatik, sowie der kardiovaskuläre Tod.

4.5 Limitationen

Die relativ kleine Kohorte mit 50 Studienteilnehmern sowie die fehlende Kontrollgruppe wirken sich limitierend auf die Stärke der Aussagekraft der vorliegenden Studie aus. Dies wurde im Rahmen der Studienplanung aber bereits berücksichtigt und daher auch als Pilotstudie geplant, die den Nutzen einer stratifizierten Therapie bei ANOCA-Patienten unterstreichen und einen Anreiz für die zukünftige Durchführung randomisierter, placebokontrollierter großer Kohortenstudien geben soll.

Ein weiterer Punkt, der angebracht werden könnte, ist, dass die Beobachtungszeit von drei Monaten eher kurzgehalten ist und keinen Rückschluss auf einen längerfristigen Nutzen zulässt. Hierzu konnte Ford et. al^{47,48} im Rahmen des CorMicA-Trials feststellen, dass in den ersten sechs Monaten der stratifizierten Therapie eine SAQ-Verbesserung von 14 Punkten zu beobachten war, wohingegen in den darauffolgenden sechs Monaten nur noch eine geringe SAQ-Verbesserung von 5 Punkten erreicht wurde.

Dies lässt die These zu, dass eine lebensqualitätsverbessernde, medikamentöse Therapie schon beim Großteil sehr zeitnah gefunden wird und sich im weiteren Verlauf nur noch geringfügigere Verbesserungen der Lebensqualität erzielen lassen. Dies zeigt ferner, dass ANOCA-Patienten nicht nur kurzfristig, sondern auch langfristig von einer Endotyp-angepassten Therapie profitieren. Darüber hinaus

stützt diese Erkenntnis die von meinen erhobenen Daten abgeleitete Hypothese, dass mit höheren Ausgangs-SAQ-Werten nur geringere Score-Verbesserungen möglich sind.

Ein weiterer zu erwähnender Punkt ist die Tatsache, dass in dieser Studie nur in Deutschland zugelassene, indikationsgemäße Medikamente verordnet wurden. Medikamente wie beispielsweise Nicorandil¹¹⁷, ein Kalium-ATP-Kanalöffner sowie NO-Donator, welches in den aktuellen Leitlinien^{30,118} bei ANOCA-Patienten aufgeführt ist und auch bei CorMicA zum Einsatz kam, wurde in dieser Studie nicht verordnet und daher kann keine Aussage bezüglich seines Nutzen zur Verbesserung der Lebensqualität dieses Kollektivs getroffen werden.

Abgesehen davon ist anzumerken, dass in dieser Studie zwar die international standardisierten Diagnosekriterien^{4,50} mit ihren eindeutigen Schwellenwerten bei der Diagnosestellung verwendet wurden, es aber gerade bei ermittelten Werten im Grenzbereich nicht auszuschließen ist, dass Testergebnisse falsch interpretiert und demzufolge die Patienten dann auch inadäquat medikamentös therapiert wurden. Bei insgesamt 13 Patienten wurde ausschließlich der ACh-Test durchgeführt, weshalb eine zusätzlich zu den Koronarspasmen bestehende Vasodilatationsstörung nicht auszuschließen ist.

Es erfolgte zudem keine Durchführung objektiver Messungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, wie z.B. kardiopulmonaler Belastungstests, was die subjektiv empfundene Verbesserung der „körperlichen Einschränkung im täglichen Leben“ (SAQ7-PL) objektiv belegen könnte. So hatte eine Studie an Patienten nach operativem Hüftgelenkersatz gezeigt, dass die mittels PROMS ermittelte Schmerzreduktion und vermeintliche Zunahme der Gehstrecken sich nicht in der tatsächlichen täglichen Schrittzahl, ermittelt mit Hilfe von Schrittzählern, widerspiegeln konnte⁴⁵.

Nicht zuletzt muss darauf hingewiesen werden, dass neben der eingenommenen Pharmakotherapie möglicherweise auch weitere zusätzliche Faktoren zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt haben könnten. Hierbei sind einerseits veränderte Lebensstilfaktoren zu nennen, die durch ein größeres

Krankheitsbewusstsein, hervorgerufen durch die Vergabe einer gesicherten Diagnose, getriggert werden^{119,120}. Andererseits könnte durch die Vergabe einer gesicherten Diagnose, die Krankheit auch als weniger bedrohlich empfunden werden. Dies wiederum könnte den Patienten zu einer frühzeitigeren Rückkehr an den Arbeitsplatz verhelfen und mit einer größeren körperlichen Belastbarkeit, einer abwechslungsreicheren Freizeitgestaltung sowie einer stärkeren sozialen Interaktion vergesellschaftet sein¹²¹.

Zudem könnte sich die Anwendung von PROMS, in diesem Fall des SAQ7, positiv auf die Lebensqualität auswirken, da die Patienten das Gefühl vermittelt bekommen, dass ihr Arzt an ihnen und der Verbesserung ihres Gesundheitszustands interessiert ist und sie sich dadurch verstanden und gut betreut fühlen^{103,106,122,123}. Wie groß der Einfluss dieser Kofaktoren auf die Verbesserung der Lebensqualität von ANOCA-Patienten wirklich ist, ist Gegenstand zukünftiger Studien.

4.6 Fazit

Die vorliegende Pilotstudie konnte zeigen, dass eine gezielte Endotypen-basierte medikamentöse Therapie bei ANOCA-Patienten mit koronaren Vasomotionsstörungen entscheidend zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität beitragen kann.

Darüber hinaus soll sie den Anstoß zur Durchführung größerer, multizentrischer Kohortenstudien zu dieser Thematik geben. Aufgrund der hohen Inzidenz und Morbidität der Betroffenen und des vergleichsweise noch geringen nationalen sowie internationalen Behandlungsangebots an nur wenigen Zentren des Gesundheitssystems besteht erheblicher Handlungsbedarf. Neben der Steigerung der Expertise sowie der weiteren Etablierung der Diagnostik und Therapie von Vasomotionsstörungen im klinischen Alltag ist die Weiterentwicklung der antianginösen Medikation essentiell. Die aktuell zur Verfügung stehenden Präparate tragen bereits zu einer erheblichen Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität bei. Darüber hinaus verspricht die Entwicklung von kausalen Wirkstoffen zukünftig eine noch gezieltere, wirksamere Therapie.

Die Verwendung von PROMs (Patient-reported-outcome-measures) zur besseren Beurteilbarkeit des Behandlungserfolgs hat sich in der vorliegenden Studie als sehr hilfreich erwiesen und wurde von den Studienpatienten dankend angenommen. Eine noch breitere Anwendung in unserem Gesundheitssystem nach dem Vorbild von Ländern wie Schweden, England und einigen Teilen der USA würde sicherlich viele Chancen bezüglich der Maximierung der Versorgungsqualität bieten.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Patienten mit Angina pectoris (AP) ohne relevante Koronarstenosen (ANOCA-Patienten) sind koronare Vasomotionsstörungen eine häufige Ursache für deren Beschwerden. Jedoch stellt das heterogene Krankheitsbild durch ein breites Spektrum an Unterformen (sog. Endotypen) eine große therapeutische Herausforderung dar. Zahlreiche Patienten leiden unter einer langjährigen therapierefraktären Beschwerdesymptomatik und stark eingeschränkten Lebensqualität.

Ziel: Mit dieser Beobachtungsstudie soll gezeigt werden, dass die Lebensqualität dieser Patienten durch eine Endotypen-angepasste medikamentöse Therapie verbessert werden kann.

Methoden: Im Rahmen unserer kardiologischen Facharztsprechstunde wurden von 50 konsekutiven ANOCA-Patienten (56% Frauen, mittleres Alter 63 ± 14 Jahre) mit gesicherter Diagnose einer koronaren Vasomotionsstörung die Patientencharakteristika und die verordnete Medikation im Zeitraum von 04/2021 bis 02/2022 systematisch erfasst und ausgewertet. Die Endotypeneinteilung erfolgte gemäß der diagnostisch unterscheidbaren Unterformen (Koronarspasmen: N=30; Vasodilatationsstörung: N=3; kombinierte Vasomotionsstörung/ Mischtyp: N=17). Basierend auf den Leitlinienempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurde unter Berücksichtigung der Anamnese eine individuelle Endotypen-angepasste Medikation verordnet. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente wurden über einen Zeitraum von drei Monaten durch die engmaschige Anbindung an die Sprechstunde überprüft und gegebenenfalls angepasst. Zusätzlich wurde die Lebensqualität mithilfe des Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7) zu Studienbeginn sowie nach 1, 2 und 3 Monaten quantitativ erfasst (Wert 0-100) und die häusliche Beschwerdesymptomatik mittels Patiententagebuch (PROM) wöchentlich dokumentiert.

Ergebnisse: Im untersuchten Patientenkollektiv gehörten die arterielle Hypertonie (74%) und Hypercholesterinämie (80%) zu den häufigsten begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren. Nach dreimonatiger Endotyp-basierter antianginöser Therapie konnte innerhalb des Gesamtkollektivs bei 70% der Patienten eine klinisch relevante und signifikante Verbesserung des SAQ7-Scores um 15 Punkte erreicht werden ($p < 0,001$), während bei 14% der Studienteilnehmer keine Veränderung (< 5 Punkte) und bei 16% eine Verschlechterung im klinisch relevanten Bereich (≥ 5 Punkte) verzeichnet wurde. In Übereinstimmung dazu zeigte sich auch im PROM-Stimmungsbild (Skala 1-5) eine signifikante Verbesserung um 0,5 Punkte ($2,7 \pm 0,8$ vs. $3,2 \pm 0,8$; $p < 0,001$) sowie eine signifikante Abnahme der monatlichen Anfallsanzahl um 38% ($11,7 \pm 13,6$ vs. $7,3 \pm 15,4$; $p = 0,041$) bzw. Nitroglycerineinnahme um 67% ($2,7 \pm 5,9$ vs. $0,9 \pm 2,6$; $p = 0,004$). Beim Vergleich der Anfangs- und Endmedikation konnte bei Patienten mit Koronarspasmen ein signifikanter Einnahmeanstieg in der Wirkstoffgruppe der Nicht-DHP-Kalziumkanalantagonisten von 30% verzeichnet werden ($p = 0,004$). Innerhalb des Patientenkollektivs mit kombinierter Vasomotionsstörung zeigte sich, dass Statine bzw. Ezetimib sowie Ranolazin um jeweils 35% signifikant häufiger am Ende des Beobachtungszeitraums eingenommen wurden ($p = 0,031$).

Fazit: Eine gezielte Endotypen-basierte medikamentöse Therapie kann bei ANOCA-Patienten mit koronaren Vasomotionsstörungen entscheidend zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität beitragen.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
ACS/ CCS	Akutes/ chronisches Koronarsyndrom
ANOCA	Angina pectoris ohne relevante Koronarstenosen
AP	Angina Pectoris
APV	Durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
A2AR	A2A-Rezeptor
CCB	Kalziumkanalantagonist
CFR	Koronare Flussreserve
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CT	Computertomographie
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DHP	Dihydropyridin
EDHF	Endothel-derived hyperpolarizing factor
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HMR	Hyperämischer mikrovaskulärer Widerstand
IDP	Invasive diagnostische Prozedur
IMR	Index des Mikrozirkulationswiderstands
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Linke Koronararterie
MACE	Major Cardiovascular Event
MINOCA	Myokardinfarkt ohne obstruktive Koronarsklerose
MPR	Myokardiale Perfusionsreserve
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid

(N)STEMI	(Nicht)-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
Pd	Distaler Koronardruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PREMs	Patient-reported-experience-measures
PROMs	Patient-reported-outcome-measures
PROs	Patient-reported-outcomes
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
RCA	Rechte Koronararterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SAQ (7)	Seattle Angina Questionnaire (7)
sGC	Lösliche Guanylatcyclase
Tmn	Mittlere Transitzeit

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zusammensetzung Patientenkollektiv	12
Abb. 2: Studienablauf	23
Abb. 3: Eingruppierung Patientenkollektiv in jeweiligen Endotyp	31
Abb. 4: Veränderung AP-Beschwerden entlang Beobachtungszeitraum	34
Abb. 5: Veränderung Dyspnoe entlang Beobachtungszeitraum	36
Abb. 6: Outcome Patientenkollektiv	37
Abb. 7: Mittelwertvergleich der SAQ7-Summary-Score-Entwicklung	38
Abb. 8: Mittelwertvergleich der SAQ7-Physical Limitation-Score-Entwicklung	39
Abb. 9: Mittelwertvergleich der SAQ7-Angina Frequency-Score-Entwicklung	40
Abb. 10: Mittelwertvergleich der SAQ7-Quality of Life-Score-Entwicklung	41
Abb. 11: Mittelwertvergleich einzelner Endotypen bezüglich SAQ7-Summary-Score-Entwicklung	42
Abb. 12: Korrelation zwischen SAQ7-Summary-Score-Entwicklung und -Erstvorstellung	43

Abb. 13: Wirkstoffverträglichkeit als Einflussfaktor auf SAQ7-Summary-Score- Verbesserung	44
Abb. 14: PROM-Stimmungsbild.....	46
Abb. 15: PROM-Anfallsanzahl.....	47
Abb. 16: PROM-Nitroeinnahme.....	48
Abb. 17: Antianginöse Medikation Patientenkollektiv	49
Abb. 18: Antianginöse Medikation Patientenkollektiv mit SAQ7-Summary-Score- Verbesserung ≥ 5 Punkte.....	50
Abb. 19: Gesteigerte Einnahme Kalziumkanalantagonisten.....	53
Abb. 20: Vergleich zwischen Anfangs- und Endmedikation bei Koronarspasmen.	54
Abb. 21: Vergleich zwischen Anfangs- und Endmedikation bei Mischtyp.....	55
Abb. 22: Vergleich zwischen Koronarspasmen und Mischtyp bezüglich Endmedikation (Wirkstoffgruppen).....	56
Abb. 23: Vergleich zwischen Koronarspasmen und Mischtyp bezüglich Endmedikation (Präparate)	57
Abb. 24: Vergleich zwischen Koronarspasmen und Mischtyp bei Kombinationstherapie aus Kalziumkanalantagonisten und Betablocker	58
Abb. 25: Zusätzlich zu Ranolazin eingenommene Endmedikation bei Mischtyp ...	59
Abb. 26: Zusätzlich zu Nicht-DHP-CCB eingenommene Endmedikation bei Koronarspasmen.....	60
Abb. 27: Vergleich zwischen epikardialen und mikrovaskulären Koronarspasmen bezüglich Nitratsensitivität.....	61
Abb. 28: Verträglichkeit antianginöse Medikation.....	63
Abb. 29: Dosisabhängige Nebenwirkungen antianginöse Medikation	65
Abb. 30: Therapiealgorithmus auf Basis aktueller Leitlinien	85
Abb. 31: Modifizierter Therapiealgorithmus auf Basis der Studienerkenntnisse	85

6.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Wirkstofftabelle mit Dosisempfehlung und Besonderheiten	18
Tab. 2: Leitliniengerechtes medikamentöses Therapiekonzept.....	20
Tab. 3: Klinische Charakteristika Patientenkollektiv	32
Tab. 4: Einflussgrößen auf SAQ7-Summary-Score-Erstvorstellung/ -Verbesserung	45
Tab. 5: Dosisanpassung einzelner antianginöser Wirkstoffgruppen.....	51
Tab. 6: Nebenwirkungsspektrum antianginöse Medikation	65

6.4 Literaturverzeichnis

1. Roguin A. Myron Prinzmetal 1908-1987: the man behind the variant angina. *Int J Cardiol* 2008;123:129-30.
2. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-88.
3. Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2021. George Thieme Verlag KG 2022:144-5.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
5. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, et al. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1847-64.
6. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101-11.
7. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol* 2020;2020.
8. Itoh T, Mizuno Y, Harada E, Yoshimura M, Ogawa H, Yasue H. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation. *Circ J* 2007;71:1074-8.
9. Lewis JR, Kisilevsky R, Armstrong PW. Prinzmetal's angina, normal coronary arteries and pericarditis. *Can Med Assoc J* 1978;119:36-9.
10. Hung MJ, Cherng WJ, Hung MY, et al. Increased leukocyte Rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity predicts the presence and severity of coronary vasospastic angina. *Atherosclerosis* 2012;221:521-6.
11. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:660-7.
12. Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006;92 Suppl 3:iii5-9.

13. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1442-52.
14. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1102-8.
15. Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, Theroux P. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med* 1981;304:763-6.
16. Nakamura Y, Shinozaki N, Hirasawa M, et al. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 2000;64:239-42.
17. Suda A, Seitz A, Odaka Y, et al. Assessment of coronary vasomotor responses to acetylcholine in German and Japanese patients with epicardial coronary spasm—more similarities than differences? *Heart Vessels* 2021;36:337-44.
18. Sueda S, Ochi N, Kawada H, et al. Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol* 1999;83:1186-90.
19. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM, et al. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:304-9.
20. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-44.
21. Nishi T, Kume T, Yamada R, et al. Layered Plaque in Organic Lesions in Patients With Coronary Artery Spasm. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024880.
22. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;254:1-9.
23. Hoshino M, Yonetsu T, Mizukami A, et al. Moderate vasomotor response to acetylcholine provocation test as an indicator of long-term prognosis. *Heart Vessels* 2016;31:1943-9.
24. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-32.
25. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:528-35.
26. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J* 2021;42:4592-600.

27. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:147-52.
28. Kim YH, Her AY, Rha SW, et al. Five-year major clinical outcomes according to severity of coronary artery spasm as assessed by intracoronary acetylcholine provocation test. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:144-54.
29. Seitz A, Morar N, Pirozzolo G, et al. Prognostic implications of coronary artery stenosis and coronary spasm in patients with stable angina: 5-year follow-up of the Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries (ACOVA) study. *Coron Artery Dis* 2020;31:530-7.
30. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504-20.
31. Gulati M, Khan N, George M, et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): A patient self-report quality of life survey from INOCA international. *Int J Cardiol* 2023;371:28-39.
32. Ong P, Sechtem U. Diagnostic work-up of patients with myocardial infarction with unobstructed coronary arteries (MINOCA) - Practical considerations. *Int J Cardiol* 2021;339:14-6.
33. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res* 2020;116:841-55.
34. Damman P, Piek JJ. The Coronary Sinus Reducer for refractory angina. *Neth Heart J* 2021;29:177-8.
35. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 2014;17:515-50; discussion 50.
36. Dawson J, Doll H, Fitzpatrick R, Jenkinson C, Carr AJ. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. *BMJ* 2010;340:c186.
37. Basch E, Spertus J, Dudley RA, et al. Methods for Developing Patient-Reported Outcome-Based Performance Measures (PRO-PMs). *Value Health* 2015;18:493-504.
38. van der Willik EM, Terwee CB, Bos WJW, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs): making sense of individual PROM scores and changes in PROM scores over time. *Nephrology (Carlton)* 2021;26:391-9.
39. Weldring T, Smith SM. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights* 2013;6:61-8.
40. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* 2013;346:f167.
41. Black N, Jenkinson C. Measuring patients' experiences and outcomes. *BMJ* 2009;339:b2495.

42. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J* 2014;35:2001-9.
43. Ekman I, Swedberg K, Taft C, et al. Person-centered care--ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011;10:248-51.
44. Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcome measures in practice. *BMJ* 2015;350:g7818.
45. Lavalley DC, Chenok KE, Love RM, et al. Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care. *Health Aff (Millwood)* 2016;35:575-82.
46. Alguren B, Coenen M, Malm D, et al. A scoping review and mapping exercise comparing the content of patient-reported outcome measures (PROMs) across heart disease-specific scales. *J Patient Rep Outcomes* 2020;4:7.
47. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841-55.
48. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:33-45.
49. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. *J Vis Exp* 2016.
50. Beck S, Pereyra VM, Seitz A, et al. Invasive Diagnosis of Coronary Functional Disorders Causing Angina Pectoris. *Eur Cardiol* 2021;16:e27.
51. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
52. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Patterns of coronary vasomotor responses to intracoronary acetylcholine provocation. *Heart* 2013;99:1288-95.
53. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-8.
54. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16-20.
55. Paganelli F, Gaudry M, Ruf J, Guieu R. Recent advances in the role of the adenosinergic system in coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 2021;117:1284-94.
56. Hartley CJ, Cole JS. An ultrasonic pulsed Doppler system for measuring blood flow in small vessels. *J Appl Physiol* 1974;37:626-9.
57. De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation* 2001;104:2003-6.
58. Kroll C, Hubert A, Fröbel S, et al. Therapieoptionen bei Patienten mit Angina pectoris infolge koronarer Vasomotionsstörungen. *Die Kardiologie* 2022;16:233-41.
59. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:333-41.

60. Chan PS, Jones PG, Arnold SA, Spertus JA. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:640-7.
61. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. *JAMA Cardiol* 2021;6:593-9.
62. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
63. Tavella R, Cutri N, Tucker G, Adams R, Spertus J, Beltrame JF. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2:117-24.
64. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute--sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2006;114:894-904.
65. Schumann CL, Mathew RC, Dean JL, et al. Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1369-79.
66. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:1754-63.
67. Potts SG, Bass CM. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long-term follow-up study. *Psychol Med* 1995;25:339-47.
68. Beitman BD, Mukerji V, Lamberti JW, et al. Panic disorder in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1989;63:1399-403.
69. Katon W, Hall ML, Russo J, et al. Chest pain: relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 1988;84:1-9.
70. de Heer EW, Palacios JE, Ader HJ, van Marwijk HWJ, Tylee A, van der Feltz-Cornelis CM. Chest pain, depression and anxiety in coronary heart disease: Consequence or cause? A prospective clinical study in primary care. *J Psychosom Res* 2020;129:109891.
71. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Symptoms of angina pectoris increase the probability of disability pension and premature exit from the workforce even in the absence of obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:3294-303.
72. Ferrari R, Russell AS. Effect of a symptom diary on symptom frequency and intensity in healthy subjects. *J Rheumatol* 2010;37:2387-9.
73. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023207.
74. Konst RE, Damman P, Pellegrini D, et al. Vasomotor dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is dominated by vasospasm. *Int J Cardiol* 2021;333:14-20.

75. Harris JR, Hale GM, Dasari TW, Schwier NC. Pharmacotherapy of Vasospastic Angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:439-51.
76. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365-70.
77. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med* 1981;304:862-6.
78. Freedman SB, Richmond DR, Kelly DT. Long-term follow-up of verapamil and nitrate treatment for coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1982;50:711-5.
79. Rosenthal SJ, Ginsburg R, Lamb IH, Baim DS, Schroeder JS. Efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1980;46:1027-32.
80. Kim SE, Jo SH, Han SH, et al. Comparison of calcium-channel blockers for long-term clinical outcomes in patients with vasospastic angina. *Korean J Intern Med* 2021;36:124-34.
81. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina--a meta-analysis. *Circ J* 2010;74:1943-50.
82. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004;94:652-5.
83. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005.
84. Zhang X, Li Q, Zhao J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis* 2014;25:40-4.
85. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53-8.
86. Kofler T, Hess S, Moccetti F, et al. Efficacy of Ranolazine for Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction-A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *CJC Open* 2021;3:101-8.
87. Sharp RP, Patatianian E, Sirajuddin R. Use of Ranolazine for the Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;5:513-21.
88. Rayner-Hartley E, Parvand M, Humphries KH, Starovoytov A, Park JE, Sedlak T. Ranolazine for Symptomatic Management of Microvascular Angina. *Am J Ther* 2020;27:e151-e8.
89. Pargaonkar VS, Tremmel JA, Schnittger I, Khandelwal A. Effect of ranolazine on symptom and quality of life in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease: A case control study. *Int J Cardiol* 2020;309:8-13.
90. Rambarat CA, Elgendy IY, Handberg EM, et al. Late sodium channel blockade improves angina and myocardial perfusion in patients with severe

- coronary microvascular dysfunction: Women's Ischemia Syndrome Evaluation- Coronary Vascular Dysfunction ancillary study. *Int J Cardiol* 2019;276:8-13.
91. Saha S, Ete T, Kapoor M, et al. Effect of Ranolazine in Patients with Chest Pain and Normal Coronaries- A Hospital Based Study. *J Clin Diagn Res* 2017;11:OC14-OC6.
 92. Ahmed B, Mondragon J, Sheldon M, Clegg S. Impact of ranolazine on coronary microvascular dysfunction (MICRO) study. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:431-5.
 93. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography* 2015;32:516-21.
 94. Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013;112:8-13.
 95. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:514-22.
 96. Shah NR, Cheezum MK, Veeranna V, et al. Ranolazine in Symptomatic Diabetic Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Impact on Microvascular and Diastolic Function. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
 97. Safdar B, D'Onofrio G, Dziura J, Russell RR, Johnson C, Sinusas AJ. Ranolazine and Microvascular Angina by PET in the Emergency Department: Results From a Pilot Randomized Controlled Trial. *Clin Ther* 2017;39:55-63.
 98. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J* 2016;37:1504-13.
 99. Seitz A, Feenstra R, Konst RE, et al. Acetylcholine Rechallenge: A First Step Toward Tailored Treatment in Patients With Coronary Artery Spasm. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:65-75.
 100. Sellke FW, Myers PR, Bates JN, Harrison DG. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am J Physiol* 1990;258:H515-20.
 101. Godo S, Takahashi J, Yasuda S, Shimokawa H. Endothelium in Coronary Macrovascular and Microvascular Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;78:S19-S29.
 102. Alves PC, Sales CM, Ashworth M. "It is not just about the alcohol": service users' views about individualised and standardised clinical assessment in a therapeutic community for alcohol dependence. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2016;11:25.
 103. Dowrick C, Leydon GM, McBride A, et al. Patients' and doctors' views on depression severity questionnaires incentivised in UK quality and outcomes framework: qualitative study. *BMJ* 2009;338:b663.
 104. Kettis-Lindblad A, Ring L, Widmark E, Bendtsen P, Glimelius B. Patients'and doctors' views of using the schedule for individual quality of life in clinical practice. *J Support Oncol* 2007;5:281-7.

105. Krawczyk M, Sawatzky R. Relational use of an electronic quality of life and practice support system in hospital palliative consult care: A pilot study. *Palliat Support Care* 2019;17:208-13.
106. Slater A, Freeman E. Patients' views of using an outcome measure in palliative day care: a focus group study. *Int J Palliat Nurs* 2004;10:343-51.
107. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, et al. Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:275-7.
108. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15-9.
109. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002;105:1545-7.
110. Morrow AJ, Ford TJ, Mangion K, et al. Rationale and design of the Medical Research Council's Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE) trial. *Am Heart J* 2020;229:70-80.
111. Martínez Pereyra V, Seitz A, Hubert A, et al. Repurposing Riociguat for Treatment of Refractory Angina Resulting From Coronary Spasm. *JACC: Case Reports* 2021;3:392-6.
112. Krishnan U, Win W, Fisher M. First report of the successful use of bosentan in refractory vasospastic angina. *Cardiology* 2010;116:26-8.
113. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016;68:357-418.
114. Toyo-oka T, Aizawa T, Suzuki N, et al. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991;83:476-83.
115. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:455-60.
116. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J* 2021;237:90-103.
117. Ahmed LA. Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions. *Indian J Pharmacol* 2019;51:296-301.
118. Group JCSJW. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014;78:2779-801.
119. Kirtane AJ. The Importance of Listening to Patients: The Seattle Angina Questionnaire. *JAMA Cardiol* 2018;3:1037.
120. Kirtane AJ. *Orbita*(2). *Circulation* 2018;138:1793-6.
121. Petrie KJ, Weinman J, Sharpe N, Buckley J. Role of patients' view of their illness in predicting return to work and functioning after myocardial infarction: longitudinal study. *BMJ* 1996;312:1191-4.

122. Nilsson E, Wenemark M, Bendtsen P, Kristenson M. Respondent satisfaction regarding SF-36 and EQ-5D, and patients' perspectives concerning health outcome assessment within routine health care. *Qual Life Res* 2007;16:1647-54.
123. Stasiak K, Parkin A, Seymour F, et al. Measuring outcome in child and adolescent mental health services: consumers' views of measures. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2013;18:519-35.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Ich, Corinna Kroll, erkläre, die vorgelegte Arbeit mit dem Thema „Analyse der Lebensqualität von symptomatischen Patienten mit koronaren Vasomotionsstörungen ohne epikardiale Stenosen unter antianginöser Therapie“ in der Abteilung Kardiologie und Angiologie des Robert-Bosch-Krankenhauses in Stuttgart unter Betreuung von Herrn Professor P. Ong durchgeführt zu haben.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor P. Ong, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie und Angiologie sowie Frau Dr. rer. nat. A. Hubert, wissenschaftliche Mitarbeiterin.

Die Durchführung der Studie erfolgte eigenständig durch mich nach Anleitung von Herrn Professor P. Ong.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Herrn Professor P. Ong sowie Herrn Dr. med. A. Seitz, Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 11.04.2023

Corinna Kroll

8 Anhang

8.1. Laufzettel

Patient: _____ Geburtsdatum: _____ Beruf: _____ KK: GKV GKV + PZV PKV

Endotyp: ACH Test: Risiko der Beschwerden CR < 2,3 Adrenalin Test: syst. diast. Blutdruck > 160 mmHg HR > 2,4 epik. Gefäßdiameterreduktion < 30% > 30%

Komorbiditäten: _____

CVRF: arterielle Hypertonie Hypercholesterinämie DM Nikotinabusus (in letzten 5 J.) familiäre Disposition (Mutter / Vater / Kinder, Herzinfarkt / Schlaganfall, w. < 65 J. / m. < 55 J.)

Kontaktadressen: _____ (Telefon) _____ (E-Mail)

Datum	Erstvorstellung	1. Kontrolltermin <input type="checkbox"/> TB	2. Kontrolltermin <input type="checkbox"/> TB	3. Kontrolltermin <input type="checkbox"/> TB
aktuelle Beschwerden (in letzten 4 Wochen)	Lufnot: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe Brustschmerzen – AP: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe	Lufnot: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe Brustschmerzen – AP: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe	Lufnot: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe Brustschmerzen – AP: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe	Lufnot: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe Brustschmerzen – AP: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe
aktuelle Medikation				
Dosisänderung				
Präparatwechsel				

Telefonische Visiten von Patient: _____

Datum	Nach 14 Tagen	Nach 6 Wochen	Nach 10 Wochen
aktuelle Beschwerden (in letzten 4 Wochen)	Lufnot: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe Brustschmerzen – AP: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe	Lufnot: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe Brustschmerzen – AP: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe	Lufnot: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe Brustschmerzen – AP: <input type="checkbox"/> erst bei starker körperlicher Belastung (Sport) <input type="checkbox"/> bereits bei mäßiger körperlicher Belastung (> 2 E) <input type="checkbox"/> bereits bei geringer körperlicher Belastung (< 2 E) <input type="checkbox"/> in Ruhe und bei jeglicher Art von Belastung <input type="checkbox"/> nur in Ruhe
aktuelle Medikation			
Dosisänderung			
Präparatwechsel			

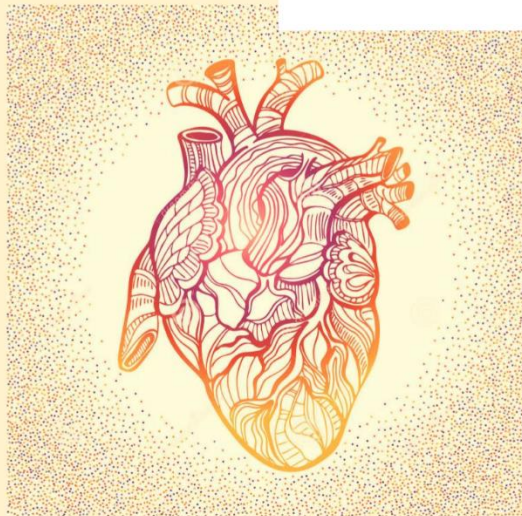
8.2. Studienbegleitheft (PROM)

Studienbegleitheft

von

RBK

Robert-Bosch-Krankenhaus



WOCHE 1: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 2: Telefonat am _____

Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 3: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😊 😊 😊 😊

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 4: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😊 😊 😊 😊

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

1. Kontrolltermin

WOCHE 1: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 2: Telefonat am _____

Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 3: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 4: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

2. Kontrolltermin

WOCHE 1: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 2: Telefonat am _____

Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😌 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 3: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😊 😊 😊 😊

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 4: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😊 😊 😊 😊

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

3. Kontrolltermin

8.3. Patiententagebuch (PROM)

Patiententagebuch

von

WOCHE 1: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😊 😊 😊 😊

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 2: Telefonat am _____

Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😊 😊 😊 😊

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 3: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😄 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

WOCHE 4: Aktuelle Medikation: _____ **Dosis:** _____

Einnahmerhythmus: ____ - ____ - ____ (morgens - mittags - abends)

Diese Woche ging es mir... 😊 😄 😐 😞 😡

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____	Datum: _____
Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr	Zeitangabe ○ 0-6Uhr ○ 6-12Uhr ○ 12-18Uhr ○ 18-24Uhr
Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____	Anfallsanzahl in Ruhe: _____
Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____	Anfallsanzahl unter Anstrengung: _____
Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____	Gesamtanzahl Verwendung Nitroglycerin: _____

8.4. Seattle Angina Questionnaire 7 (SAQ7)

Seattle Angina pectoris Fragebogen-7

1. Im Folgenden finden Sie eine Liste von Tätigkeiten, die man im Laufe der Woche oft ausführt. Obwohl es für Menschen mit mehreren gesundheitlichen Problemen manchmal schwierig ist, zu entscheiden, wodurch eine Einschränkung verursacht wird, möchten wir Sie bitten, die unten aufgeführten Tätigkeiten durchzugehen und anzugeben, wie sehr Sie **durch Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris in den vergangenen 4 Wochen** eingeschränkt wurden.

Kreuzen Sie bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen an.

Tätigkeit	Sehr eingeschränkt	Ziemlich eingeschränkt	Mäßig eingeschränkt	Ein wenig eingeschränkt	Überhaupt nicht eingeschränkt	Aus anderen Gründen eingeschränkt oder nicht ausgeführt
a. Im Hause auf ebennem Boden gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Gartenarbeit, Staubsaugen oder Einkaufstaschen tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Schwere Dinge wie z.B. Möbel heben oder bewegen oder Kinder hochheben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Wie oft hatten Sie **in den vergangenen 4 Wochen** im Durchschnitt **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris**?

Ich hatte **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris**...

4 mal am Tag oder häufiger	1-3 mal am Tag	3 mal pro Woche oder häufiger, aber nicht jeden Tag	1-2 mal in der Woche	Weniger als 1mal in der Woche	Nicht in den vergangenen 4 Wochen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Wie oft mussten Sie **in den vergangenen 4 Wochen** im Durchschnitt Nitroglycerin (Tabletten, -spray) nehmen, weil Sie **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfälle von Angina pectoris** hatten?

Ich musste Nitroglycerin ... nehmen

4 mal am Tag oder häufiger	1-3 mal am Tag	3 mal in der Woche oder häufiger, aber nicht jeden Tag	1-2 mal in der Woche	Weniger als 1mal in der Woche	Nicht in den vergangenen 4 Wochen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie sehr haben Ihre **Schmerzen in der Brust, Ihr Engegefühl in der Brust oder Ihre Anfälle von Angina pectoris in den vergangenen 4 Wochen** Ihre Lebensfreude eingeschränkt?

Es hat meine Lebensfreude stark eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude ziemlich eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude etwas eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude kaum eingeschränkt	Es hat meine Lebensfreude überhaupt nicht eingeschränkt
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie zufrieden wären Sie, wenn Sie in Ihrem weiteren Leben mit **Schmerzen in der Brust, Engegefühl in der Brust oder Anfällen von Angina pectoris**, so wie es jetzt ist, leben müssten?

Überhaupt nicht zufrieden	Größtenteils nicht zufrieden	Einigermaßen zufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9 Veröffentlichungen

Kroll C, Hubert A, Fröbel S, et al. Therapieoptionen bei Patienten mit Angina pectoris infolge koronarer Vasomotionsstörungen. Die Kardiologie 2022;16:233-41.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich abschließend allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen größten Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor P. Ong für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die unermüdliche Unterstützung und herausragende Betreuung. Ich bin sehr dankbar für die wertvollen Eindrücke und gesammelten Erfahrungen dieser, auf fachlicher sowie persönlicher Ebene, unglaublich bereichernden gemeinsamen Zeit.

Zudem danke ich dem gesamten Team der kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses für die tolle und wertschätzende Zusammenarbeit sowie insbesondere Frau Dr. rer. nat. A. Hubert für ihr außergewöhnliches Engagement und ihre großartige Unterstützung bei der Planung und Umsetzung meiner Dissertation.

Darüber hinaus möchte ich meinen lieben Eltern für die große emotionale und finanzielle Unterstützung danken, ohne die weder mein Medizinstudium noch diese Arbeit möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt bedanke ich mich aus tiefstem Herzen bei meinem Lebensgefährten Nikolas, der mir als fester Anker in jeder Lebenslage bestärkend und ermutigend zur Seite steht.