

Aus dem
Kardiologie Zentrum München
Leiter: Prof. Dr. Dr. Sigmund Silber

**Sicherheit und Verträglichkeit der pharmakologischen
Belastung mit dem selektiven A_{2A}-Adenosin-
Rezeptoragonisten Regadenoson in der myokardialen
Ischämiediagnostik: Ergebnisse an 5780 Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manuela Rippel

aus

München

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Sigmund Silber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Guido Böning
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Miriam Keller
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
2.	Methodik.....	9
	2.1 Patientenpopulation.....	9
	2.2 Ablauf der Untersuchung.....	9
	2.3 Dokumentation und Auswertung.....	10
3.	Ergebnisse Gesamtpopulation.....	11
	3.1 Herzfrequenz vor und nach Injektion von Regadenoson.....	11
	3.2 Blutdruck vor und nach Injektion von Regadenoson.....	12
	3.3 Herzfrequenz und Blutdruck gemeinsam betrachtet.....	14
	3.4 Verträglichkeit.....	14
	3.4.1 Häufige unerwünschte Wirkungen der Regadenoson-Injektion.....	14
	3.4.2 Seltene unerwünschte Wirkungen der Regadenoson-Injektion.....	15
	3.4.3 Schwerwiegende Komplikationen.....	16
4.	Ergebnisse der Untergruppe der Patient*innen mit Asthma bronchiale/ COPD.....	18
	4.1 Herzfrequenz vor und nach Injektion von Regadenoson.....	18
	4.2 Blutdruck vor und nach Injektion von Regadenoson.....	19
	4.3 Verträglichkeit.....	21
	4.3.1 Häufige unerwünschte Wirkungen der Regadenoson-Injektion.....	21
	4.3.2 Seltene unerwünschte Wirkungen der Regadenoson-Injektion.....	22
	4.3.3 Schwerwiegende Komplikationen.....	23
5.	Diskussion.....	23
	5.1 Vergleich der Wirkungsweise von Regadenoson und Adenosin	24
	5.2 Ischämiediagnostik mit Adenosin.....	27
	5.3 Ischämiediagnostik mit Regadenoson.....	28
	5.4 Macht das Herz-CT heute eine Ischämiediagnostik überflüssig?.....	29
	5.5 Fazit.....	31

Zusammenfassung:

Das Medikament Regadenoson wurde 2010 in Deutschland erstmalig zum pharmakologischen Stresstest bei Radionukliduntersuchungen zur Myokardperfusion bei Erwachsenen zugelassen, die anders nicht belastet werden können oder sollen. Vor 2010 stand zu diesem Zwecke lediglich der wesentlich schlechter verträgliche Wirkstoff Adenosin zur Verfügung.

Da zur Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffes Regadenoson zum Zwecke der pharmakologischen Belastung bei Myokardszintigrafie unter Alltagsbedingungen nur limitierte Daten vorlagen, erfolgte im Zeitraum vom 27. 12. 2013 bis 30. 7. 2018 die Auswertung der Vitalparameter und Nebenwirkungsprofile von 5780 Patient*innen, die in der akademischen Lehrpraxis der LMU eine Myokardszintigrafie unter Regadenoson erhalten haben.

Es zeigte sich, dass nach der Injektion von Regadenoson ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen war. Der systolische und diastolische Blutdruckwert sanken nach der Gabe von Regadenoson ab. Das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz standen in keiner Relation zueinander. 86% der Patient*innen verspürten Nebenwirkungen nach der Gabe des Regadenosons. Dabei war die häufigste unerwünschte Wirkung Dyspnoe. In der Untergruppe der Patient*innen mit Asthma bronchiale/ COPD zeigte sich nach Injektion des Regadenosons ebenfalls ein Anstieg der Herzfrequenz und ein Absinken des Blutdrucks, in der Untergruppe traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf und das Nebenwirkungsprofil war ähnlich. Bei insgesamt 6 Patient*innen traten schwere Komplikationen auf, diese konnten sofort medikamentös unterbrochen werden. Es gab keine Todesfälle.

Insgesamt zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit des Regadenosons. Die Entwicklung des neuen selektiven A_{2A} Agonisten Regadenoson im Vergleich zum klassischen nicht-selektiven Adenosin stellt somit einen erheblichen Fortschritt in der nichtinvasiven bildgebenden Ischämiediagnostik mit der Myokard-SPECT-Szintigraphie und anderen Modalitäten der Ischämiediagnostik dar. Da das Adenosin bei Patient*innen mit Asthma bronchiale / COPD kontraindiziert ist,

stellt Regadenoson bei dieser Konstellation heute das diagnostische Mittel der Wahl dar, auch wenn hierbei Vorsicht geboten ist.

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Computer-Eingabemaske für die prospektiv erhobenen Daten mittels Filemaker Pro 16 Advanced®	Seite 11
Abbildung 2: Kurzdauernde Asystolie nach Injektion von Regadenoson, die durch Gabe von Theophyllin und Atropin (siehe Text) rasch behoben werden konnte.	Seite 17
Abbildung 3: Vergleich der chemischen Struktur von Adenosin und Regadenoson ⁵³	Seite 24
Abbildung 4: Die unterschiedlichen Subtypen der Adenosinrezeptoren, ihre aktivierenden und hemmenden Wirkungen sowie ihre unterschiedliche Stimulation durch Adenosin und Regadenoson (modifiziert nach44)	Seite 26

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland 2020	Seite 6
Tabelle 2: Vergleich der verschiedenen bildgebenden Verfahren im Rahmen der Diagnostik einer nichtstenosierenden oder stenosierenden koronaren Herzerkrankung	Seite 7
Tabelle 3: Herzfrequenz - alle Pat. vor und nach Injektion von Regadenoson	Seite 12
Tabelle 4: Blutdruck - alle Pat. - vor und nach Injektion von Regadenoson	Seite 13
Tabelle 5: Herzfrequenz/Blutdruck alle Pat. vor und nach Injektion von Regadenoson	Seite 14
Tabelle 6: Häufige unerwünschte Wirkungen der Regadenoson Injektion	Seite 15
Tabelle 7: Seltene unerwünschte Wirkungen der Regadenoson Injektion	Seite 16
Tabelle 8: Schwerwiegende Komplikationen der Regadenoson Injektion	Seite 18
Tabelle 9: Herzfrequenz bei Patienten mit Asthma Bronchiale / COPD vor und nach Injektion von Regadenoson	Seite 19
Tabelle 10: Blutdruck Patienten mit COPD/Bronchial Asthma (systolisch/diastolisch)	Seite 20
Tabelle 11: Häufige Nebenwirkungen bei Patienten mit Asthma bronchiale / COPD	Seite 21
Tabelle 12: Seltene Nebenwirkungen bei Patienten mit Asthma bronchiale / COPD	Seite 22
Tabelle 13: Vergleich der Eigenschaften von Adenosin und Regadenoson (modifiziert nach ⁵³)	Seite 25
Tabelle 14: Zugelassene Indikationen für Regadenoson im Vergleich zur Zulassung anderer diagnostischer Medikamente	Seite 28

1. Einleitung

Todesursache	Frauen	Todesursache	Männer
Chronisch ischämische Herzkrankheit	34,1	Chronisch ischämische Herzkrankheit	41,4
Demenz, nicht näher bezeichnet	30,4	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	27,7
Herzinsuffizienz	21,2	Akuter Myokardinfarkt	26,4
COVID-19	18,8	COVID-19	20,9
Bösartige Neubildung der Brustdrüse	18,4	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	16,0
Akuter Myokardinfarkt	18,1	Bösartige Neubildung der Prostata	15,4
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	17,1	Demenz, nicht näher bezeichnet	15,1
Hypertensive Herzkrankheit	16,3	Herzinsuffizienz	13,6
Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	13,4	Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursachen	13,3
Vorhofflattern / Vorhofflimmern	13,4	Bösartige Neubildung des Pankreas	9,4

Tabelle 1:
Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland 2020
 (Angaben in Tausend, modifiziert nach¹)

Auch im Jahre 2020 starben in Deutschland unverändert mehr Patient*innen an Herz-Kreislaufkrankungen als an Krebs¹. Hierbei ist die chronisch ischämische Herzkrankheit (= chronisches Koronarsyndrom, CCS der koronaren Herzkrankheit, KHK) sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Todesursache Nummer eins (Tabelle 1).

Dementsprechend spielt die Früherkennung der KHK eine zentrale Rolle. Diese kann durch Einleitung einer gezielten Therapie nicht nur zur Senkung der Morbidität, sondern auch der Mortalität führen. Heute unterscheidet man die Früherkennung der nicht-stenosierenden KHK von der Diagnostik der stenosierenden KHK². Erstere erfolgt im Wesentlichen durch kardiovaskuläre Risikoscores³ einschließlich der Bestimmung des koronaren Kalkscores⁴, sowie im Rahmen der myokardialen Ischämiediagnostik. Die klassische Methode der nichtinvasiven Ischämiediagnostik ist das Belastungs-EKG. Aufgrund seiner geringen Sensitivität von 58% und Spezifität von 62%⁵ wird das Belastungs-EKG in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) nicht, bzw. nur in Ausnahmefällen auf niedrigem Grad (IIb B) empfohlen, allerdings nur, wenn bildgebende Verfahren zur Ischämiediagnostik nicht zur

Verfügung stehen⁶. Da die bildgebende Ischämiediagnostik eine deutlich höhere Aussagekraft besitzt, wird dieser in den ESC-Leitlinien klar der Vorzug gegeben (Empfehlungsgrad I B)⁶. In der täglichen Praxis kommen hierzu drei bildgebende Verfahren in Betracht: die Stressechokardiographie, die Myokardszintigraphie (SPECT oder in seltenen Fällen PET) und die Kernspintomographie. Als Alternative zur bildgebenden Ischämiediagnostik wird zunehmend die nichtinvasive anatomische Diagnostik mittels Herz-CT eingesetzt. Alle diese Methoden haben ihre Vorteile und Limitationen (Tabelle 2).

	Anatomie	Wandbewegung, LV-EF, Ruhe und Belastung	Klappen	Koronarkalk	Koronarstenosen	Myokardperfusion Ruhe und Belastung	„Kontrastmittel“
Herz-CT: Koronarkalk	-	-	-	+	-	-	-
Herz-CT: Angiographie	(+)	(+)	((+))	+	+	(+)	+ Iod
Stressecho	+	+	+	-	-	(+)	(+)
SPECT	-	+	-	-	-	+ relativ	+ Tc
PET	-	(+)	-	-	-	+ absolut	+ FDG u.a.
MRT	+	+	+	-	-	+	+ Gd

CT = Computertomographie, SPECT = Single Photon Emissions Computertomographie, PET = Positronen-Emissions Tomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, Tc = Technetium, FDG = Fluorodesoxyglucose, Gd = Gadolinium

Tabelle 2:
Vergleich der verschiedenen bildgebenden Verfahren im Rahmen der Diagnostik einer nichtstenosierenden oder stenosierenden koronaren Herzerkrankung

Entsprechend den ESC-Leitlinien soll diejenige Methode bevorzugt werden, die lokal am besten verfügbar ist, und mit der vor Ort die größte Expertise besteht (Empfehlungsgrad I C)⁶. In der Kardiologischen Gemeinschaftspraxis im Tal ist dies die Myokardszintigraphie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung.

Bei einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung mit eingeschränkter körperlicher Mobilität sinkt die Wahrscheinlichkeit einer aussagefähigen körperlichen Belastung, so dass die zunehmende Notwendigkeit einer pharmakologischen Belastung gegeben ist. Hinzu kommt aktuell die Empfehlung der ESC, im Zeitalter der SARS-CoV-2 Infektionen zum Schutz des medizinischen Personals Aerosol- und Tröpfchen-generierende körperliche Belastungen möglichst zu vermeiden, und durch pharmakologische Belastungen zu ersetzen⁷. Hierzu werden weltweit im Wesentlichen folgende Substanzen verwendet: Dobutamin, Dipyridamol, Adenosin und Regadenoson.

Bei der Stressechokardiographie wird das Dobutamin verwendet, die Ergebnisse der Stressechokardiographie mit Regadenoson waren nicht sehr ermutigend^{8, 9}. Bei der Myokardszintigraphie steht Adenosin bzw. Regadenoson im Vordergrund, und bei der MRT kommen alle der genannten Substanzen in Betracht. Bei der MRT hat sich Regadenoson besonders schnell durchgesetzt, da - im Vergleich zu Adenosin - nicht mehr zwei venöse Zugänge, sondern nur noch ein einziger erforderlich ist^{10, 11}. Grundsätzlich bietet schon allein aus logistischen Gründen das Regadenoson Vorteile. Unabhängig davon wird Regadenoson auch im Herzkatheterlabor zur physiologischen Überprüfung von Koronarstenosen (z.B. FFR) eingesetzt¹²⁻¹⁶.

Bezüglich der Induktion einer koronaren Vasodilatation wird noch gelegentlich Dipyridamol (Persantin®) als kostengünstige Alternative empfohlen¹⁷⁻¹⁹, sollte aber schon aufgrund seiner langen Halbwertszeit von bis zu 45 Minuten²⁰ nicht mehr verwendet werden. Adenosin und Regadenoson sind hinsichtlich ihrer vasodilatierenden Eigenschaften gleichwertig²¹ und folglich auch in der Aussagekraft der Ischämiediagnostik²²⁻²⁶. Das Regadenoson wurde als selektiver A_{2A}-Adenosin-Rezeptoragonist entwickelt, um das zum Teil erhebliche Nebenwirkungsprofil des Adenosins weitgehend zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für die Anwendung bei Patient*innen mit Asthma bronchiale / COPD, bei denen das Adenosin kontraindiziert ist²⁷. Aus diesem Grunde wurden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für Patient*innen mit Asthma bronchiale / COPD in einer separaten Untergruppenanalyse betrachtet.

Da zum Thema der Sicherheit und Verträglichkeit der pharmakologischen Belastung mit Regadenoson im Alltag einer kardiologischen Praxis nur Fallberichte, beziehungsweise wenige Daten vorliegen²⁸, wurde dies in einer prospektiven Studie in der kardiologischen Praxis dokumentiert und ausgewertet.

2. Methodik

2.1 Patientenpopulation

Die Patientenpopulation generierte sich aus dem Patientenstamm und Zuweisungen der Kardiologischen Kassenarztpraxis von Prof. Dr. med. Sigmund Silber und Kollegen in München. Patient*innen, die aufgrund von körperlichen Einschränkungen vorhersagbar nicht aussagekräftig physikalisch belastet werden könnten, erhielten Regadenoson zur pharmakologischen Belastung im Rahmen der SPECT-Ischämiediagnostik.

Im Zeitraum vom 27. 12. 2013 bis 30. 7. 2018 wurde Regadenoson bei 5780 von insgesamt 28351 Patient*innen verabreicht, was einem Anteil von 20,4 % entspricht. Das mittlere Alter betrug $79,1 \pm 9,7$ (33 - 95) Jahre. 2576 Patienten waren männlich, 3204 Patientinnen weiblich. 395 Patient*innen hatten als Vordiagnose eine COPD, entsprechend 7 % der Patientenpopulation. Bei 113 Patient*innen (2 %) war ein Asthma bronchiale bekannt. Bei 1051 Patient*innen (18,2%) war ein vorbestehender AV-Block ersten Grades (PQ-Zeit > 200 ms) bekannt.

2.2 Ablauf der Untersuchung

Die Patient*innen willigten vor der Durchführung der Untersuchung schriftlich in diese ein. Die Patient*innen wurden gebeten, am Untersuchungstag mindestens 3 Stunden vor der Untersuchung nüchtern zu bleiben. 12 Stunden vorher sollte - um potenzielle Interaktionen mit dem Regadenoson zu vermeiden - auf Xanthinhaltige Medikamente, sowie Kaffee, schwarzen oder grünen Tee, Energiegetränke sowie Cola verzichtet werden. Zur Injektion des Regadenosons und des ^{99m}Tc-Tetrafosmins wurde den Patient*innen eine Venenverweilkanüle angelegt. Das Regadenoson wurde in der Standarddosis von 400 µg appliziert. Wenige Sekunden nach der Injektion, bei in der Regel deutlich sichtbarem

Anstieg der Herzfrequenz als Parameter des Wirkungseintritts, wurde das ^{99m}Tc-Tetrafosmin verabreicht (mittlere Dosis ca. 250 - 300 MBq, gewichtsadaptiert). Die Patient*innen befanden sich während der bildgebenden Diagnostik mittels Gammakamera in einer halbliegenden, entspannten Position. Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich, Blutdruck und EKG wurden in Ruhe sowie 5 und 10 Minuten nach der Injektion überwacht. Ebenso wurden die gegebenenfalls auftretenden Symptome und evtl. Komplikationen prospektiv dokumentiert. Im Falle auftretender schwerwiegender Komplikationen konnte ebenfalls durch das erfahrende Personal interveniert und medikamentös unter Überwachung der vor Ort befindlichen Ärzt*innen sofort gegengesteuert werden.

2.3 Dokumentation und Auswertung

Die bei der Untersuchung erhobenen Vitalparameter und EKG-Veränderungen sowie die gegebenenfalls aufgetretenen Symptome/Komplikationen wurden sofort schriftlich dokumentiert und zeitnah in eine Datenbank (Filemaker Pro 16 Advanced[®], Abbildung 1) eingegeben. Die Daten wurden mittels Student's t-Test als Mittelwerte mit Standardabweichung ausgewertet.

The image shows a web-based data entry form for ECG data. At the top, there are navigation buttons: 'Neuer Datensatz', 'Suchen', 'Alle', 'Export', and 'Datensatz löschen'. The form is divided into several sections:

- Patient Information:** Includes fields for 'Untersuchungsdatum', 'Medistar-Nr.', 'Name', 'Vorname', 'Geschlecht' (with radio buttons for 'm' and 'w'), 'Geburtsdatum', 'Alter', and 'Anzahl Untersuchungen'.
- Medical History:** Checkboxes for 'Asthma Bronchiale' and 'COPD'.
- EKG Ausgangswerte:** Fields for 'PQ-Zeit', 'LSB', 'RSB', 'AF', 'SM', 'AV-Block', and 'ST-Änderung'.
- HF/RR (Heart Rate/RR):** Fields for 'HF Ruhe', 'RRs Ruhe', 'RRd Ruhe', 'HF Max', 'RRs Min', 'RRd Min', 'HF 10'', 'RRs 10'', 'RRd 10'', 'Diff HF', 'Diff RRs', and 'Diff RRd'.
- Rhythmus während:** Checkboxes for 'normal', 'SVES', 'VES', 'Bradykardie', 'neuer AV-Block', and 'Asystolie'.
- ST während:** Checkboxes for 'Keine ST-Änderung', 'ST-Senkung', and 'ST nicht beurteilbar'.
- Szinti (Scintigraphy):** Includes 'Tc-Dosis' and checkboxes for 'Szinti normal', 'Szinti pathologisch', 'Ischämie', 'Infarkt', and 'Beides'.
- Verträglichkeit (Tolerance):** A list of symptoms with checkboxes, including 'Keine NW', 'Atemnot', 'Wärmegefühl', 'Kopfschmerzen', 'Enge im Hals', 'Enge im Thorax', 'Enge im Magen', 'Schwindel', 'Übelkeit', 'Unwohlsein', 'Schwere Beine', 'Komisches Körpergefühl', 'Ohnenrauschen / Ohrendruck', 'Schwächegefühl', 'Herzklopfen', 'Kribbeln Hände', 'Kribbeln Beine', 'Erbrechen', 'Trockener Hals', 'Schwitzen', 'Hustenreiz', 'Unruhe', 'Metallischer Geschmack', and 'Taubheitsgefühl'.
- Komplikationen:** A checkbox for 'ja' and a 'Kommentar' text field.

Abbildung 1:
Computer-Eingabemaske für die prospektiv erhobenen Daten
mittels Filemaker Pro 16 Advanced®

3. Ergebnisse der Gesamtpopulation

3.1. Herzfrequenz vor und nach Injektion von Regadenoson

Die Herzfrequenz ist bei einem Großteil der Patient*innen signifikant angestiegen (Tabelle 3). Bei einem mittleren Ausgangswert in Ruhe von $70,2 \pm 12,3$ Schlägen pro Minute (SpM) lag das Maximum der Herzfrequenz innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Injektion von Regadenoson bei $94,6 \pm 17,3$ SpM. Nach 10 Minuten Beobachtungszeit wurde der Ruheausgangswert nicht vollständig wieder erreicht, die Herzfrequenz stellte sich nach 10 Minuten bei durchschnittlich $79,4 \pm 13,2$ SpM ein. Somit zeigte sich nach der Regadenoson-Injektion ein Anstieg der Herzfrequenz von maximal 24,4 SpM, nach zehn Minuten war noch eine Erhöhung der Herzfrequenz von durchschnittlich 9,2 SpM im Vergleich zum Ruheausgangswert zu verzeichnen. In Relation zum mittleren Maximalwert nach der Regadenoson-Injektion war die mittlere Herzfrequenz nach 10 Minuten wieder um 15,2 SpM abgesenkt.

Ruhe (Ausgangsfrequenz)	70.2 ± 12.3 Schläge/Minute
Maximum	94.6 ± 17.3* Schläge/Minute (vs. Ruhe)
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	+24,4 Schläge/Minute
Nach 10 Minuten	79.4 ± 13.2* Schläge/Minute (vs. Ruhe)
<i>Differenz zum Maximum</i>	-15,2 Schläge/Minute
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	+9,2 Schläge/Minute
* p < 0.001 nach Student's t-Test	

Tabelle 3:
Herzfrequenz - alle Pat. vor und nach Injektion von Regadenoson

3.2 Blutdruck vor und nach Injektion von Regadenoson

Beim überwiegenden Anteil der Patient*innen nahm der systolische und in geringerem Maße auch der diastolische Blutdruck nach der Regadenoson-Injektion ab (Tabelle 4). Im Durchschnitt lag der systolische Ruheblutdruck bei $128,9 \pm 16,2$ mmHg. Als systolischer Minimalwert nach Injektion des Pharmakons konnte ein durchschnittlicher Wert von $123,3 \pm 20,3$ mmHg verzeichnet werden. Nach zehnmütiger Beobachtungsphase zeigte sich im Mittel lediglich ein geringer Wiederanstieg des systolischen Blutdruckwertes von nur 0,6 mmHg auf $123,9 \pm 15,5$ mmHg. Somit zeigte sich durchschnittlich eine maximale systolische Blutdruckabsenkung von 5,6 mmHg, nach zehn Minuten wurde der Ausgangswert noch nicht erreicht. Nach dem maximalen Absinken des Blutdruckes nach der Injektion von Regadenoson stieg dieser nach 10 Minuten lediglich um im Mittel 0,6 mmHg an. Insgesamt verblieb der systolische Blutdruckwert 10 Minuten nach der Injektion 5 mmHg unter dem systolischen Ruhewert.

Der diastolische Ruheblutdruck wurde bei einem mittleren Ausgangswert von $73,7 \pm 8,1$ mmHg erhoben. Der minimale diastolische Blutdruckwert lag innerhalb der 10 Minuten Beobachtungszeit nach der Regadenoson-Injektion bei durchschnittlich $69,3 \pm 9,0$ mmHg. Nach 10 Minuten konnte ein mittlerer

Wiederanstieg des diastolischen Blutdruckwertes in Relation zum durchschnittlichen Minimalwert um 1,5 mmHg auf $70,8 \pm 8,0$ mmHg beobachtet werden. Das heißt, dass die maximale Abnahme des diastolischen Blutdruckwertes nach der Injektion von Regadenoson bei 4,4 mmHg lag. Nach zehn Minuten war der durchschnittliche diastolische Blutdruckwert immer noch 2,9 mmHg unter dem mittleren Ausgangswert in Ruhe.

Systolischer Blutdruck	
Ruhe (Ausgangswert)	128.9 ± 16.2 mmHg
Minimum	123.3 ± 20.3 mmHg* (vs. in Ruhe)
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-5,6 mmHg
Nach 10 Minuten	123.9 ± 15.5 mmHg* (vs. in Ruhe)
<i>Differenz zum Minimum</i>	+0,6 mmHg
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-5 mmHg
Diastolischer Blutdruck	
Ruhe (Ausgangswert)	73.7 ± 8.1 mmHg
Minimum	69.3 ± 9.0 mmHg* (vs. in Ruhe)
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-4,4 mmHg
Nach 10 Minuten	70.8 ± 8.0 mmHg* (vs. in Ruhe)
<i>Differenz zum Minimum</i>	+1,5 mmHg
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-2,9 mmHg
* p < 0.001 nach Student's t-Test	

Tabelle 4:
Blutdruck - alle Pat. - vor und nach Injektion von Regadenoson

3.3 Herzfrequenz und Blutdruck gemeinsam betrachtet

Hier zeigte sich, dass der Anstieg der Herzfrequenz unabhängig vom Verhalten des systolischen Blutdrucks war, da bei separater Betrachtung sowohl bei Anstieg als auch bei Abnahme des systolischen Blutdruckes und auch bei gleichbleibenden systolischen Blutdruckwerten der Anstieg der Herzfrequenz annähernd gleich war (Tabelle 5). Der Anstieg der Herzfrequenz nach der Injektion von Regadenoson war somit unabhängig vom Verhalten des systolischen Blutdrucks.

	Systolischer Blutdruck <u>Absinken</u> > 5 mmHg	Systolischer Blutdruck <u>Keine Veränderung</u> ± 5 mmHg	Systolischer Blutdruck <u>Anstieg</u> > 5 mmHg
Prozentualer Anteil der Patienten	55.6%	30.5 %	13,9%
Systolischer Blutdruck	- 19.1 mmHg	- 0.2 mmHg	+ 16,7 mmHg
Diastolischer Blutdruck	- 7.6 mmHg	- 1.2 mmHg	- 0,3 mmHg
Herzfrequenz	+ 23.9 Schläge/Minute	+ 23.3 Schläge/Minute	+ 25,5 Schläge/Minute

Tabelle 5:
Herzfrequenz/Blutdruck alle Pat. vor und nach Injektion von Regadenoson

3.4 Verträglichkeit

812 der 5780 Patient*innen (14%) verspürten keine unerwünschten Wirkungen, dementsprechend 86% schon.

3.4.1 Häufige unerwünschte Wirkungen der Regadenoson Injektion

Als "häufig" wurde ein Auftreten mit zweistelligem Prozentwert definiert. Die mit Abstand häufigste unerwünschte Wirkung der Regadenoson-Injektion war

Dyspnoe, welche mit 64,2 % mehr als die Hälfte der Patienten*innen verspürte (Tabelle 6). 20,7 % der Patienten*innen klagten über Kopfschmerzen oder gaben Wärmegefühl (20,2 %) an. Ein thorakales Druckgefühl trat bei 16,8 % und ein abdominelles Druckgefühl bei 16,2% der Patient*innen auf.

Nebenwirkung	Anzahl der Patienten	Prozent
Kurzatmigkeit oder "Gefühl, intensiver zu atmen"	3709	64.2 %
Kopfschmerzen	1199	20.7 %
Wärmegefühl	1168	20.2 %
Thorakales Druckgefühl	971	16.8 %
Abdominelles Druckgefühl	935	16.2 %

Tabelle 6:
Häufige unerwünschte Wirkungen der Regadenoson Injektion

3.4.2 Seltene unerwünschte Wirkungen der Regadenoson Injektion

„Selten“ wurde dementsprechend als Auftreten im einstelligen Prozentbereich definiert. Schwindel (9,0 %), Übelkeit (5,9 %) und "Kribbeln" in den Beinen (4,6 %) waren bei den seltenen unerwünschten Wirkungen noch am häufigsten vertreten. Ein Engegefühl im Hals wurde von 3,5 % der Patient*innen angegeben, gefolgt von jeweils 3,0 % Schwächegefühl und Hustenreiz (Tabelle 7). 2,0 % der Patient*innen verspürten nach der Injektion des Regadenosons eine Trockenheit im Hals oder Mund, jeweils 1,7 % "Kribbeln" in den Händen sowie Palpitationen, und bei jeweils 0,7 % der Patient*innen kam es zum Erbrechen, beziehungsweise zu vermehrtem Schwitzen.

Nebenwirkung	Anzahl der Patienten	Prozent
Schwindel	519	9.0 %
Übelkeit	342	5.9 %
Kribbeln in den Beinen	266	4.6 %
Engegefühl im Hals	200	3,5 %
Schwächegefühl	176	3,0 %
Hustenreiz	173	3,0 %
Hals-/ Mundtrockenheit	116	2,0 %
Kribbelgefühl in den Händen	99	1,7 %
Palpitationen	102	1,7 %
Erbrechen	39	0,7 %
Schwitzen	43	0,7 %

Tabelle 7:
Seltene unerwünschte Wirkungen der Regadenoson Injektion

3.4.3 Schwerwiegende Komplikationen

Insgesamt gab es bei 6 Patient*innen schwerwiegende Komplikationen, sie verteilten sich mit jeweils 0,03 % gleichmäßig (Tabelle 8). Dazu gehörten eine Asystolie über ≥ 6 -10 Sekunden, welche in beiden Fällen bei Patient*innen mit vorbekanntem AV-Block ersten Grades auftrat (Abbildung 2). Ein intermittierender AV-Block zweiten bzw. dritten Grades mit Pause über einige Sekunden trat ebenfalls zweimal auf. Es kam zweimal zu einer symptomatischen Bradykardie mit einer Herzfrequenz unter 40 pro Minute, außerdem gab es zwei Fälle mit symptomatischem systolischem Blutdruckabfall und zwei zerebrale Krampfanfälle. Alle schweren Komplikationen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion von Regadenoson beobachtet, nach 10 Minuten traten keine schwerwiegenden Komplikationen mehr auf. Diese schweren und potenziell

lebensbedrohlichen Komplikationen konnten sofort mit intravenös verabreichtem Theophyllin (200mg langsam i.v.) und Atropin (in 0,5 mg Dosierungen) unterbrochen werden. Tödliche Komplikationen traten nicht auf.

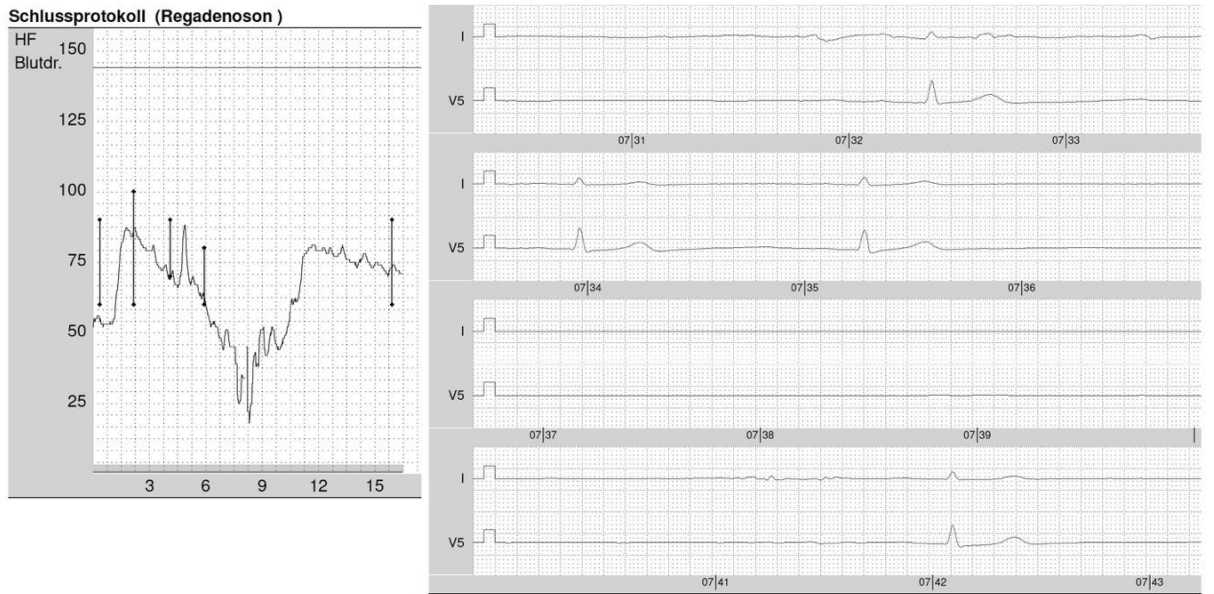


Abbildung 2:
Kurzdauernde Asystolie nach Injektion von Regadenoson, die durch Gabe von Theophyllin und Atropin (siehe Text) rasch behoben werden konnte.

Schwere Komplikationen	Anzahl der Patienten	Prozent
Asystolie (≥ 6 bis 10 Sekunden) (Bei beiden Patienten war ein erstgradiger AV-Block im Grundrhythmus zu sehen)	2	0,03 %
Intermittierender zweit- oder drittgradiger AV-Block (mit Asystolie von 3 bzw. 4 Sekunden)	2	0,03 %
Symptomatische Bradykardie (< 40 / Minute)	2	0,03 %
Symptomatischer Blutdruckabfall (auf ca. 60 mmHg)	2	0,03 %
zerebraler Krampfanfall	2	0,03 %

Tabelle 8:
Schwerwiegende Komplikationen der Regadenoson Injektion

4. Ergebnisse der Untergruppe der Pat. mit Asthma bronchiale / COPD

4.1. Herzfrequenz vor und nach Injektion von Regadenoson

Die mittlere Herzfrequenz der Untergruppe der Patient*innen mit Asthma bronchiale/ COPD lag in Ruhe bei $67,2 \pm 8,7$ SpM, 3,0 SpM weniger als in der Gesamtpopulation. Das Maximum wurde bei durchschnittlich $97,0 \pm 18,3$ SpM erreicht, 2,4 SpM mehr im Vergleich zur Gesamtpopulation. 10 Minuten nach der Gabe des Regadenosons lag die durchschnittliche Herzfrequenz bei $77,9 \pm 7,6$ SpM, 1,5 SpM weniger als in der Gruppe aller Patient*innen (vgl. Tabelle 9). Somit zeigte sich ein maximaler Anstieg der Herzfrequenz nach Injektion des Regadenosons um 29,8 SpM, also 5,4 SpM mehr als in der Gruppe aller Patienten. 10 Minuten nach der Injektion befand sich die mittlere Herzfrequenz 10,7 SpM über dem durchschnittlichen Ausgangswert in Ruhe, insgesamt eine um 1,5 SpM höhere Differenz zum Ausgangswert als bei allen Patient*innen zusammen. Die Differenz zur maximal angestiegenen durchschnittlichen

Herzfrequenz war nach zehn Minuten bei 19,1 SpM, 3,9 SpM mehr Differenz als in der Gesamtpopulation.

Ruhe (Ausgangswert)	67.2 ± 8.7 Schläge/Minute
Maximum	97.0 ± 18.3 Schläge/Minute* (vs. Ruhe)
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	+29,8 Schläge/Minute
Nach 10 Minuten	77.9 ± 7.6 Schläge/Minute* (vs. Ruhe)
<i>Differenz zum Maximum</i>	-19,1 Schläge/Minute
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	+10,7 Schläge/Minute
* p < 0.001 nach Student's t-Test	

Tabelle 9:
Herzfrequenz bei Patienten mit Asthma Bronchiale / COPD
vor und nach Injektion von Regadenoson

4.2 Blutdruck vor und nach Injektion von Regadenoson

In Ruhe wurde in der Untergruppe der Patient*innen mit Asthma bronchiale/ COPD ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck von 125,6 ± 13,3 mmHg ermittelt. Ein systolisches Blutdruckminimum nach der Injektion des Regadenosons konnte bei im Mittel 116,7 ± 28,6 mmHg verzeichnet werden, zehn Minuten nach der Injektion lag der Wert wieder bei durchschnittlich 125,0 ± 24,8 mmHg. Der diastolische Durchschnittswert in Ruhe lag bei 72,2 ± 9,7 mmHg, der mittlere Minimalwert nach der Injektion bei 68,9 ± 10,5 mmHg, zehn Minuten nach der Injektion wurde wieder einen durchschnittlicher Wert von 71,1 ± 10,5 mmHg erreicht (Tabelle 10). Insgesamt zeigte sich in der Untergruppe der Patient*innen mit Asthma bronchiale/ COPD in der Vorgeschichte nach der Injektion des Regadenosons ein maximaler systolischer Blutdruckabfall von im Mittel 8,9 mmHg, sowie ein maximales Absinken des diastolischen Blutdruckwertes um durchschnittlich 3,3 mmHg. Der systolische sowie der diastolische Blutdruckwert waren nach 10 Minuten Beobachtungszeit beide nicht wieder auf dem Ausgangsniveau in Ruhe. Der systolische mittlere Blutdruckwert nach 10 Minuten war 0,6 mmHg niedriger als der Durchschnittswert in Ruhe (vgl.

Gesamtpopulation: 5 mmHg Differenz nach 10 Minuten), der diastolische mittlere Blutdruckwert nach 10 Minuten lag 1,1 mmHg unter dem durchschnittlichen Ausgangswert in Ruhe (vgl. Gesamtpopulation: 2,9 mmHg Differenz nach 10 Minuten). Insgesamt zeigte sich somit auch in dieser Untergruppe 10 Minuten nach Injektion des Regadenosons ein niedrigerer Blutdruckwert als in Ruhe, die Differenz zum Ruheblutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch war im Vergleich zu der Differenz zum Ruheblutdruck aller Patienten jedoch geringer ausgefallen.

Systolischer Blutdruck	
Ruhe (Ausgangswert)	125.6 ± 13.3 mmHg
Minimum	116.7 ± 28.6 mmHg* (vs. Ruhe)
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-8,9 mmHg
Nach 10 Minuten	125.0 ± 24.8 mmHg
<i>Differenz zum Minimum</i>	+8,3 mmHg
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-0,6 mmHg
Diastolischer Blutdruck	
Ruhe (Ausgangswert)	72.2 ± 9.7 mmHg
Minimum	68.9 ± 10.5 mmHg* (vs. Ruhe)
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-3,3 mmHg
Nach 10 Minuten	71.1 ± 10.5 mmHg
<i>Differenz zum Minimum</i>	+2,2 mmHg
<i>Differenz zum Ruhewert</i>	-1,1 mmHg
* p < 0.001 nach Student's t-Test	

Tabelle 10:
Blutdruck Patienten mit COPD/ Asthma bronchiale (systolisch/diastolisch)

4.3 Verträglichkeit

In der Untergruppe der Patient*innen mit Asthma bronchiale oder COPD in der Vorgeschichte wurden keine schweren Komplikationen beobachtet, insbesondere trat kein Bronchospasmus auf.

4.3.1 Häufige unerwünschte Wirkungen nach der Injektion von Regadenoson

Wie in der Gesamtpopulation wurden auch in der Untergruppe der mit Asthma bronchiale oder COPD vorerkrankten Patient*innen die häufigen Nebenwirkungen definiert als im zweistelligen Prozentbereich auftretende Nebenwirkungen, die seltenen als im einstelligen Prozentbereich auftretend. Hier war ebenfalls die Dyspnoe die mit Abstand am häufigsten auftretende Nebenwirkung (Tabelle 11). Diese trat mit 73 % häufiger auf als in der Gesamtpopulation (64,2%). Auch Kopfschmerzen (23%) und Wärmegefühl (22%) ließen sich im Vergleich zur gesamten Patientenpopulation (20,7 % und 20,2 %) im Trend etwas häufiger beobachten. Thorakales Druckgefühl und abdominelles Druckgefühl waren in der prozentualen Häufigkeit in etwa gleichauf. Schwindel gehörte bei der Untergruppe der mit Asthma oder COPD vorerkrankten Patient*innen mit 10 % noch zu den häufigen Nebenwirkungen, während dieser bei der Gesamtheit der Patient*innen mit einem Prozentpunkt weniger unter den seltenen Nebenwirkungen an erster Stelle zu verzeichnen war.

Häufige Nebenwirkungen	Häufigkeit
Kurzatmigkeit („Gefühl, intensiver zu atmen“)	73%
Kopfschmerzen	23%
Wärmegefühl	22%
Abdominelles Druckgefühl	17%
Thorakales Druckgefühl	17%
Schwindel	10%

Tabelle 11:
Häufige Nebenwirkungen bei Patienten mit Asthma bronchiale / COPD

4.3.2 Seltene unerwünschte Wirkungen nach der Injektion von Regadenoson

Hier führt die Übelkeit die Liste der seltenen Nebenwirkungen mit 8 % an, in jeweils 4-prozentiger Häufigkeit trat ein Hustenreiz oder ein Engegefühl im Hals nach der Regadenoson-Injektion auf. Jeweils 3 % der Patient*innen mit Asthma oder COPD als Vorerkrankung gaben Missempfindungen in den Beinen oder ein allgemeines Schwächegefühl an. Missempfindungen in den Händen wurden, genauso wie Trockenheit im Hals oder auch Mund in je 2 % der Fälle verspürt. Jeweils 1 % der pulmonal vorerkrankten Patient*innen empfanden nach der Gabe des Regadenosons Palpitationen, schwitzten oder erbrachen sich. Die Untergruppe der Patient*innen mit Asthma oder COPD als Vorerkrankung verspürte somit häufiger als die Gruppe aller Patient*innen Übelkeit (vgl. 5,9 % in der Gesamtpopulation), Hustenreiz (vgl. 3,0 % in der Gesamtpopulation), und ein Engegefühl im Hals (vgl. 3,5 % in der Gesamtpopulation), dafür seltener ein Kribbeln in den Beinen (vgl. 4,6 % in der Gesamtpopulation) sowie Palpitationen (vgl. 1,7 % in der Gesamtpopulation).

Seltene Nebenwirkungen (<10%)	Häufigkeit
Übelkeit	8%
Hustenreiz	4%
Engegefühl im Hals	4%
Kribbelgefühl in den Beinen	3%
Schwächegefühl	3%
Trockenheit im Hals/ Mund	2%
Kribbelgefühl in den Händen	2%
Palpitationen	1%
Erbrechen	1%
Schwitzen	1%

Tabelle 12:
Seltene Nebenwirkungen bei Patienten mit Asthma bronchiale / COPD

4.3.3 Schwerwiegende Komplikationen

In der Untergruppe der Patient*innen mit Asthma oder COPD traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf.

5. Diskussion

Insgesamt konnte in der gesamten Kohorte eine sehr gute Verträglichkeit des Regadenosons festgestellt werden. Selbst die im Promillebereich liegenden schwerwiegenden Komplikationen konnten sofort mit Theophyllin und Atropin behoben werden. Keine Patient*innen verstarben im Zusammenhang mit der Untersuchung. Auch in einer kürzlich veröffentlichten Studie an 2104 Patient*innen trat kein Todesfall auf²⁹. Mit dem Risiko einer Asystolie muss aber in seltenen Fällen gerechnet werden, auch wenn keine vorbestehende AV-Blockierung vorliegt³⁰⁻³⁵. In einer großen Metaanalyse von 34 Studien kam es unter Adenosin bei 14672 Patient*innen in 5,2% zu einem höhergradigen AV-Block, dagegen unter Regadenoson bei insgesamt 8285 Patient*innen nur in 0,05%³⁶. Nitroglycerin sollte bei stärkeren unerwünschten Wirkungen als "Antidot" vermieden werden³⁷. Geringere unerwünschte Wirkungen könnten gelegentlich mit Coffein verringert werden^{38, 39}. Auch wurde zur Verringerung von unerwünschten Wirkungen die Vorabgabe von Aminophyllin empfohlen⁴⁰. In unserer Studie wurde dies nicht durchgeführt, weil Coffein und Aminophyllin die vasodilatierende Wirkung des Regadenosons aufheben können. Dementsprechend empfiehlt die kardiologische Praxis den Patient*innen, vor der Untersuchung auf Kaffee zu verzichten, und die Einnahme von "Lungenmedikamenten" vorab mit den Ärzt*innen abzusprechen.

In der Gruppe der Patient*innen mit schwerwiegenden Komplikationen befand sich keine Patient*in mit Asthma bronchiale / COPD und umgekehrt. Regadenoson induzierte in unserer Serie keinen einzigen Bronchospasmus. Unsere Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit anderen Studien, in denen weder bei Patient*innen mit COPD⁴¹⁻⁴⁴ noch bei Patient*innen mit Asthma bronchiale^{42, 45} eine klinisch relevante Abnahme des FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen) beobachtet wurde. Dennoch sollte zur Sicherheit Regadenoson bei Patient*innen mit Asthma bronchiale mit Vorsicht verabreicht

werden, da in kleineren Studien gelegentlich eine "Atemnot" unter Regadenoson bei dieser Gruppe beschrieben wurde.^{41, 42, 45}

Auch gab es bei uns keine durch Regadenoson hervorgerufenen Schlaganfälle, die - wenn auch selten - beobachtet wurden⁴⁶⁻⁴⁸ und zu einem Warnhinweis mittels "Rote Hand Brief" führten⁴⁹. Ferner wird von einer Anwendung des Regadenosons bei Patient*innen mit bekannter hemiplegischer Migräne abgeraten⁵⁰. Alle schwerwiegenden Komplikationen traten innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion auf, also im Intervall der strengen Nachbeobachtung. Nach den 10 Minuten gab es keine Komplikationen mehr, so dass die Patient*innen sicher unter die Gammakamera gelegt werden konnten.

5.1 Vergleich der Wirkungsweise von Regadenoson und Adenosin

Regadenoson ist als Weiterentwicklung des Adenosins anzusehen⁵¹, Abb. 3 zeigt den Vergleich der chemischen Struktur beider Substanzen. Die Wirkung des Regadenosons ist unabhängig von genetischen Polymorphismen⁵².

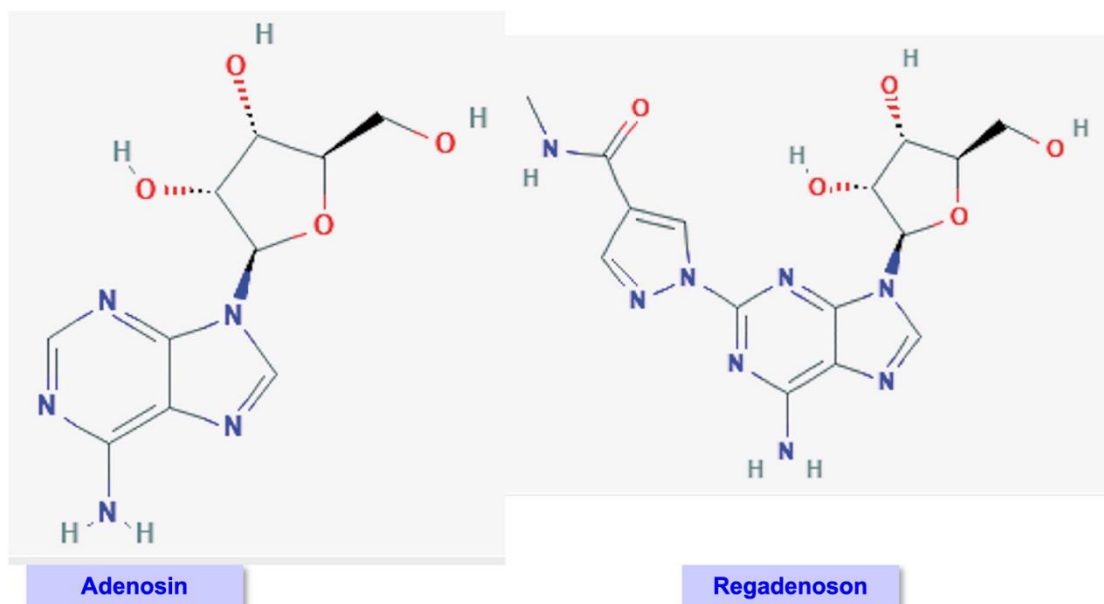


Abbildung 3:
Vergleich der chemischen Struktur von Adenosin und Regadenoson⁵³

Tabelle 13 verdeutlicht die pharmakologischen bzw. metabolischen Unterschiede der beiden Substanzen:

Parameter	Adenosin	Regadenoson
<i>Wirkstärke</i>	Weniger wirksam	10x potenter stärker wirksam als Adenosin
<i>Rezeptor Selektivität</i>	Nichtselektiver Agonist	Selektiver A _{2a} Adenosin-Rezeptor Agonist
<i>Dosis</i>	140 µg/kg/min	400 µg als Einzeldosis
<i>Dauer der Applikation</i>	4-6 Minuten Infusion	10 Sekunden Bolusinjektion
<i>Injektion des Radiopharmakons</i>	3 Minuten nach Infusionsbeginn	ca. 30 Sekunden nach dem Bolusinjektion
<i>Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration</i>	30 Sekunden	33 Sekunden
<i>Metabolisierung</i>	Deaminierung durch die Adenosin-Deaminase zu Inosin	Keine hepatische Metabolisierung
<i>Ausscheidung</i>	Zelluläre Aufnahme	57% wird unverändert im Urin ausgeschieden
<i>Halbwertszeit</i>	< 10 s	Erste Phase: 2-4 min Zweite Phase: 30 min Dritte Phase: 2 h
<i>Wirkdauer</i>	6 s	2-3 min*
<i>Koronarer Blutfluss</i>	Maximale Antwort 2-3 Minuten nach Infusionsbeginn	Gesteigert auf >2-fache Grundrate des Ausgangswertes in 30 s und heruntergefahren auf <2-fache Grundrate in 10 min
<i>Koronare Hyperämie</i>	Geringerer Effekt	2-5 min länger als Adenosin
<i>Herzfrequenz</i>	Langsamere Steigerung, geringere Spitzenfrequenz	Schnellere und größere Steigerung der Spitzenfrequenz
<i>Unerwünschte Wirkungen</i>	Hypotonie, AV-Block, Bronchiokonstriktion	Weniger Hypotonie / AV-Blöcke und sehr selten Bronchiokonstriktionen

Tabelle 13:
Vergleich der Eigenschaften von Adenosin und Regadenoson
 (modifiziert nach⁵³)

Die beiden nachfolgenden Grafiken veranschaulichen die grundsätzlichen Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe. Adenosin wirkt direkt (und das ältere Dipyridamol indirekt) auf den A_{2A} Rezeptor. Beide Substanzen sind jedoch unselektiv und aktivieren auch die anderen Adenosinrezeptor-Subtypen, was zu häufigen klinisch wichtigen Nebenwirkungen (z.B. atrioventrikulärer Block durch A₁-Aktivierung und Bronchokonstriktion durch A_{2B}- und A₃-Rezeptoraktivierung) sowie zu anderen weniger schwerwiegenden, aber oft unangenehmen Nebenwirkungen führt. Im Gegensatz dazu wirkt Regadenoson selektiv auf die A_{2A}-Rezeptoren und erzielt somit direkt die für die Ischämiediagnostik mit SPECT und MRT bzw. FFR gewünschte Koronardilatation mit weniger unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu Adenosin. Insbesondere können wir anhand unserer Ergebnisse die postulierte fehlende bzw. geringe Interaktion mit dem A_{2B} und A₃ Rezeptor bestätigen. Die von uns - wenn auch sehr selten - beobachteten AV-Blockierungen lassen allerdings doch eine geringe Interaktion mit dem A₁-Rezeptor vermuten.

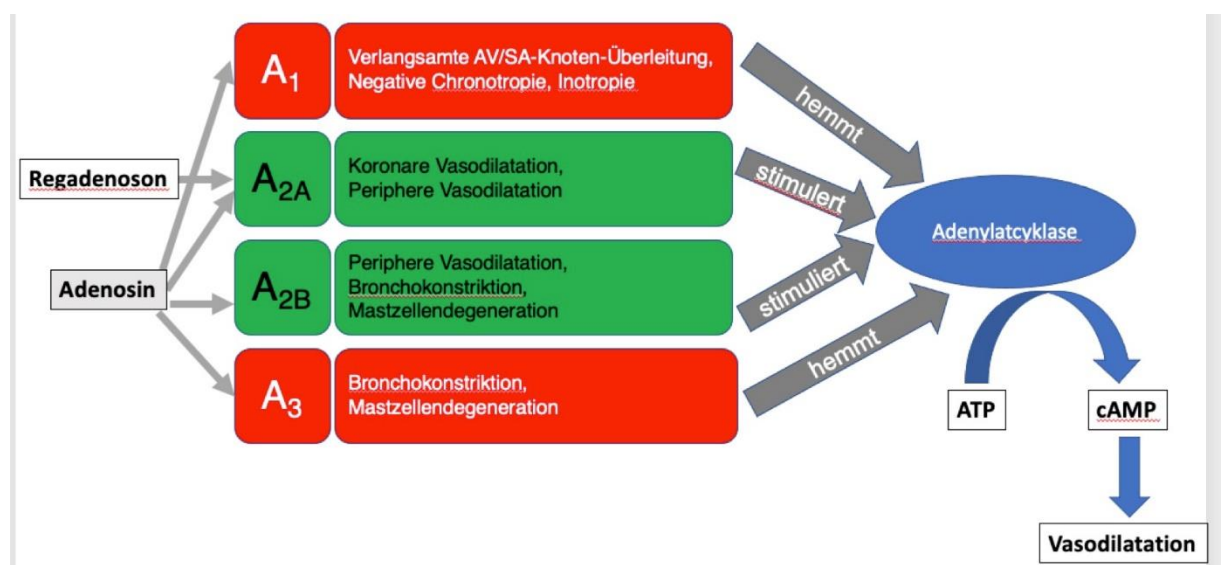


Abbildung 4:
Die unterschiedlichen Subtypen der Adenosinrezeptoren, ihre aktivierenden und hemmenden Wirkungen sowie ihre unterschiedliche Stimulation durch Adenosin und Regadenoson (modifiziert nach⁴⁴)

5.2 Ischämiediagnostik mit Adenosin

Adenosin aktiviert nichtselektiv vier Rezeptorsubtypen, nämlich A₁, A_{2A}, A_{2B} und A₃ (siehe Abb. 4). Die Aktivierung des Gi/o proteingebundenen A₁ und A₃ Rezeptors reduziert die Adenylatcyclase-Aktivität und vermindert somit das intrazelluläre zyklische Adenosinmonophosphat. Im Gegensatz hierzu verstärkt die Aktivierung des Gs proteingebundenen A_{2A} und A_{2B} Rezeptors die Adenylatcyclase-Aktivität und somit die Spiegel des zyklischen Adenosinmonophosphats^{54, 55}. Adenosin beschleunigt und bremst sozusagen gleichzeitig die in Abb. 4 beschriebenen Wirkungen. Eine Aktivierung der kardialen und peripheren A_{2A} und A_{2B} Adenosinrezeptoren bewirkt somit eine Dilatation des koronaren und peripheren arteriellen Gefäßsystems und erhöht den myokardialen Blutfluss. Die - an sich unerwünschte - Aktivierung der kardialen A₁ Rezeptoren vermittelt jedoch negativ chronotrope, dromotrope, inotrope und anti-betaadrenerge Effekte. Die Stimulation von A₃ und A_{2B} Rezeptoren ist zudem verantwortlich für das Auslösen einer Mastzelldegranulation und Bronchokonstriktion⁵¹. Die eigentliche Wirkung, die mit Adenosin für die Ischämiediagnostik erzielt werden soll, ist also der Effekt des erhöhten myokardialen Blutflusses, der allein durch die Stimulation von A_{2A} und A_{2B} Rezeptoren hervorgerufen wird, wobei A_{2B} Rezeptoren (leider) zusätzlich noch eine bronchokonstriktive Komponente mitbringen. Die Effekte der übrigen Rezeptoren gelten als unerwünschte Nebenwirkungen von Adenosin. Da Adenosin eine sehr kurze Halbwertszeit hat (Tabelle 13), muss es außerdem über eine kontinuierliche Infusion verabreicht werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Laut den Leitlinien der DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin) für die Myokard-Perfusions-SPECT geschieht dies über einen 6-minütigen Zeitraum und umständlich mittels eines Dreiwegehahnes.⁵⁶

Die Bildqualität der unter Adenosin-Belastung erhaltenen SPECT Aufnahmen können durch eine zusätzliche geringe ergometrische (20-40 W) Belastung verbessert werden. Hauptvorteil dieser Kombination sei eine geringere Anreicherung des Radiopharmakons im Magen-Darm-Trakt⁵⁷.

5.3 Ischämiediagnostik mit Regadenoson

Regadenoson ist ein selektiver A_{2A}-Adenosinrezeptor-Agonist und bietet im Vergleich zu Adenosin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil^{20, 58}. Als selektiver A_{2A}-Rezeptor-Agonist hat Regadenoson eine mehr als 13-fach geringere Affinität für den A₁-Rezeptor als für den A_{2A}-Rezeptor⁵⁹. Dies erklärt seine fehlende Empfindlichkeit und die geringeren negativen chronotropen und dromotropen Effekte im Vergleich zu Adenosin. Es wird als Einzelbolusinjektion verabreicht, hat eine längere Halbwertszeit und erzielt im Vergleich zu Adenosin eine ähnliche hyperämische Spitzenreaktion (Tabelle 13)⁶⁰.

Regadenoson ist unter dem Handelsnamen Rapiscan® seit 2010 in der EU zugelassen. In Deutschland ist das Präparat seit September 2011 im Handel und als rezeptpflichtiges Medikament zu beziehen. Initial war Regadenoson nur für die SPECT Myokardszintigraphie zugelassen, als Indikationsbereich wird in der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) die verbesserte Darstellung der Perfusion beim diagnostischen Myokard-Perfusions-SPECT genannt⁵⁶. In den Jahren darauf folgten weitere Zulassungen für andere Gebiete in der KHK-Diagnostik, so dass Rapiscan aktuell wie in Tabelle 14 aufgeführt zugelassen ist.

Bildgebendes Verfahren	Regadenoson	Adenosin	Dobutamin	Dipyridamol
Myokardszintigraphie (SPECT)	ja	ja	-	-
Kardiale Stress-PET	ja	-	-	-
Kardiale Stress-MRT	ja	-	-	-
Kardiale Stress-CT	ja	-	-	-
Stressechokardiographie	-	(ja)	ja	-
FFR (fraktionelle Flussreserve)	ja	-	-	-

Tabelle 14:
Zugelassene Indikationen für Regadenoson im Vergleich zur Zulassung anderer diagnostischer Medikamente

Im Gegensatz zu Adenosin stellen Grunderkrankungen wie Asthma bronchiale oder COPD keine Kontraindikationen für die Anwendung von Regadenoson dar.

Auch bei Regadenoson ist die Kombination mit einer geringen Ergometerbelastung von 20 bis 60 Watt möglich. Regadenoson wird als fünf Milliliter-Bolus (0,4 mg) über zehn Sekunden gewichtsunabhängig injiziert. Es wird empfohlen nach etwa einer halben Minute dann das Radiopharmakon zu applizieren.

Die häufigsten in der Literatur beschriebenen unerwünschten Wirkungen von Regadenoson (bei mehr als 10% der Pat.) sind Kopfschmerzen, Schwindel, Hautrötung, Dyspnoe (Atembeschwerden), Magen-Darm-Beschwerden und Brustschmerzen⁶¹⁻⁶⁴. Regadenoson sollte nicht bei Patient*innen mit Bradykardie angewendet werden, es sei denn, sie haben einen Herzschrittmacher. Weitere Kontraindikationen sind akutes Koronarsyndrom, eine schwere Hypotonie oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz. Unabhängig hiervon kommt dem Ergebnis des Regadenoson-SPECT eine große prognostische Bedeutung zu.^{65, 66}

5.4 Macht das Herz-CT heute eine Ischämiediagnostik überflüssig?

Nicht selten zeigt sich in der Ischämiediagnostik, wie auch in der Myokard-SPECT, ein pathologischer Befund, dem dann ein "Ausschluss KHK" folgt. War das nun ein "falsch positiver" oder doch ein "richtig positiver" Befund⁶⁷? Die Koronarangiographie - sei sie invasiv ("Herzkatheter") oder nichtinvasiv ("CCTA", = koronare CT-Angiographie) kann aufgrund ihrer physikalischen Limitationen lediglich die großen, epikardialen Koronargefäße (> 400 µm) bildlich darstellen⁶⁸. Der weitaus größte Teil des koronaren Gefäßbaums (Präarteriolen mit 100-400 µm, Arteriolen mit 40-100 µm und Kapillaren mit <10 µm) bleibt diesen Methoden aber verborgen⁶⁸. Wenn die großen Koronargefäße nicht verengt, aber der "unsichtbare" Teil des koronaren Gefäßbaums erkrankt ist, kann es trotzdem zu einer Belastungsischämie kommen, deren Ursache man in der Koronarangiographie nicht erkennen kann und daher INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Artery) genannt wird. INOCA ist nicht selten,^{69, 70} - und wird sogar mit zunehmender Tendenz beobachtet⁷¹. In der ISCHEMIA-Studie fand

sich eine INOCA bei 1218 der 5757 Patient*innen (21,2%)⁷². In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von 20 Studien lag die mediane Prävalenz einer mikrovaskulär bedingten Angina pectoris (MVA) bei 43 %⁷³. Bei Frauen war die Prävalenz der MVA 2,5 mal höher als bei Männern. Auch in anderen Studien sind überwiegend Frauen betroffen^{71, 74}.

Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse können als "mikrovaskuläre bzw. endotheliale Dysfunktion" oder "mikrovaskuläre Obstruktion" zusammengefasst werden, sind aber bei differenzierter Betrachtung sehr vielfältig⁷⁵. Sie reichen von mikrovaskulärer Obstruktion (fehlender Anstieg der koronaren Flussreserve, CFR, unter Adenosin/Regadenoson) bis zu nachweisbaren Spasmen der großen Koronararterien (Acetylcholin-Test). Die INOCA ist somit kein einheitliches Krankheitsbild. Dies wurde durch die Nachbeobachtung des oben genannten INOCA Teils der ISCHEMIA-Studie weiter bestätigt⁷⁶. Die Prognose von Patient*innen mit INOCA ist alles andere als "gutartig": Angina pectoris ohne obstruktive KHK ist mit einer reduzierten Lebensqualität und einer erhöhten Morbidität assoziiert⁷⁷. In der internationalen COVADIS-Studie kam es innerhalb von 1 Jahr bei 6,4% der Männer und bei 8,6% der Frauen zu einem kardiovaskulären Ereignis (MACE)⁷⁴. Eine Metaanalyse von 54 Studien an 35039 Patient*innen⁷⁸ sowie weitere Studien unterstrichen die prognostische Bedeutung der INOCA^{71, 79}. In diesem Sinne überraschen Studien nicht, in denen dem pathologischen Myokard-SPECT bei "Ausschluss KHK" eine prognostische Bedeutung zukommt⁸⁰.

Aufgrund der klinischen und prognostischen Bedeutung ist INOCA - sofern ein technisch bedingtes Artefakt des jeweiligen bildgebenden Verfahrens ausgeschlossen ist - nicht als "falsch positiver" Befund einzustufen. Ein "Ausschluss KHK" sollte noch nicht das Ende der Diagnostik sein - im Gegenteil, es muss dann noch eine weitere, differenzierte Diagnostik folgen⁸¹⁻⁸³, um diese Patienten - in Abhängigkeit vom jeweiligen Ergebnis - einer gezielten, leitlinienorientierten Therapie zuzuleiten⁸⁴.

5.5 Fazit

Die Entwicklung des neuen selektiven A_{2A} Agonisten Regadenoson stellt im Vergleich zum klassischen nicht-selektiven Adenosin einen erheblichen Fortschritt in der nichtinvasiven bildgebenden Ischämiediagnostik mit der Myokard-SPECT-Szintigraphie und anderen Modalitäten der Ischämiediagnostik dar. Zwar ist die Aussagekraft von Adenosin und Regadenoson hinsichtlich der Ischämiediagnostik vergleichbar, das Regadenoson ist aber dem Adenosin durch eine erheblich niedrigere Rate vor allem an schweren unerwünschten Wirkungen überlegen. Da das Adenosin bei Patient*innen mit Asthma bronchiale / COPD kontraindiziert ist, stellt Regadenoson bei dieser Konstellation heute das diagnostische Mittel der Wahl dar, auch wenn hierbei Vorsicht geboten ist.

Literaturverzeichnis

1. www.destatis.de. Todesursachen 2020, Statistisches Bundesamt. 2022
2. Silber S. Verdacht auf stabile KHK: Wann zum Herzkatheter überweisen ? MMW Fortschr. Med. 2017;159:46-48
3. Silber S, Jarre F, Pittrow D, Klotsche J, Pieper L, Zeiher AM, Wittchen HU, Studiengruppe D. Kardiovaskuläre Risikoabschätzung in der Hausarztpraxis (DETECT) Wie gut stimmt die Hausarzteinschätzung mit den etablierten Risikoscores überein? Medizinische Klinik. 2008;103:638-645
4. Silber S. Kennen Sie Ihr Herzinfarktrisiko? MMW Fortschr Med. 2018;160:38-41
5. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J. 2018;39:3322-3330
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41:407-477
7. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Eur Heart J. 2021
8. Iglesias-Garriz I, Vara-Manso J, Sevilla A, Corral F, Lastra JA, Rodriguez E, Garrote C, Del Castillo S, de la Fuente C, Fernandez-Vazquez F. Diagnostic accuracy of regadenoson stress echocardiography: concordance with gated-spect myocardial perfusion imaging. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37:509-515
9. Le DE, Bragadeesh T, Zhao Y, Wang YG, Zha D, Kaul S. Detection of coronary stenosis with myocardial contrast echocardiography using regadenoson, a selective adenosine A2A receptor agonist. European heart journal cardiovascular Imaging. 2012;13:298-308
10. Burrage MK, Shanmuganathan M, Masi A, Hann E, Zhang Q, Popescu IA, Soundarajan R, Leal Pelado J, Chow K, Neubauer S, Piechnik SK, Ferreira VM. Cardiovascular magnetic resonance stress and rest T1-mapping using regadenoson for detection of ischemic heart disease compared to healthy controls. Int J Cardiol. 2021;333:239-245

11. Bastarrika G, Ezponda A, Baizan AG, Calvo M, Pueyo JC, Gavira JJ, Caballeros M. Safety of regadenoson for vasodilation in cardiac MRI stress tests. *Radiologia (Engl Ed)*. 2020;62:213-221
12. Stolker JM, Lim MJ, Shavelle DM, Morris DL, Angiolillo DJ, Guzman LA, Kennedy KF, Weber E, Zareh M, Neumayr RH, Zenni MM. Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2015;16:266-271
13. van Nunen LX, Lenders GD, Schampaert S, van 't Veer M, Wijnbergen I, Brueren GR, Tonino PA, Pijls NH. Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. *EuroIntervention*. 2015;11:905-913
14. Hakeem A, Uretsky B. Regadenoson for FFR: time to say good-bye to adenosine? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:375-376
15. Prasad A, Zareh M, Doherty R, Gopal A, Vora H, Somma K, Mehra A, Clavijo LC, Matthews RV, Shavelle DM. Use of regadenoson for measurement of fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:369-374
16. Arumugham P, Figueredo VM, Patel PB, Morris DL. Comparison of intravenous adenosine and intravenous regadenoson for the measurement of pressure-derived coronary fractional flow reserve. *EuroIntervention*. 2013;8:1166-1171
17. Stavrou PZ, Polytarchou K, Giannopoulou C, Pantos K, Mourouzis I, Datselis I, Manolis AS. Safety and tolerability of regadenoson compared with dipyridamole in myocardial perfusion imaging in patients scheduled to undergo medium to high-risk noncardiac surgery: a randomized controlled study. *Nucl Med Commun*. 2021
18. Brana Q, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ, Angoulvant D, Bailly M. Regadenoson versus dipyridamole: Evaluation of stress myocardial blood flow response on a CZT-SPECT camera. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2020
19. Amer KA, Hurren JR, Edwin SB, Cohen G. Regadenoson versus Dipyridamole: A Comparison of the Frequency of Adverse Events in Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging. *Pharmacotherapy*. 2017;37:657-661
20. Palani G, Ananthasubramaniam K. Regadenoson: review of its established role in myocardial perfusion imaging and emerging applications. *Cardiol Rev*. 2013;21:42-48
21. Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY, Kellman P, Leung S, Mancini C, Shanbhag SM, Wilson J, Booker OJ, Arai AE. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:85

22. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, Lieu H, Mahmarian JJ, Olmsted A, Underwood SR, Vitola J, Wang W, Investigators AM. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2007;14:645-658
23. Frey SM, Honegger U, Clerc OF, Caobelli F, Haaf P, Zellweger MJ. Left ventricular ejection fraction, myocardial blood flow and hemodynamic variables in adenosine and regadenoson vasodilator 82-Rubidium PET. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2021
24. Mahmarian JJ, Peterson LE, Xu J, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, Thomas GS, Nabi F. Regadenoson provides perfusion results comparable to adenosine in heterogeneous patient populations: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI trials. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2015;22:248-261
25. Mahmarian JJ, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, Thomas GS, Hendel RC, Moya LA, Olmsted AW. Regadenoson induces comparable left ventricular perfusion defects as adenosine: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI 2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:959-968
26. Hendel RC, Bateman TM, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Leppo JA, Blackburn B, Mahmarian JJ. Initial clinical experience with regadenoson, a novel selective A2A agonist for pharmacologic stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2069-2075
27. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Adenosin_10221. Kontraindikation Adenosin.
28. Ahmad T, Linares J, Valencia DN, Agarwal A. Severe Shivering as an Adverse Effect of Regadenoson Myocardial Perfusion Imaging. *Cureus.* 2021;13:e14091
29. Ananthasubramaniam K, Saval M, Van Harn M, Kitt TM, Kristy RM, Xu Y, Spalding JR. Clinical experience with regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging: insights into patient characteristics, safety, and impact of results on clinical management. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021
30. Asif T, Lee Chuy K, Malhotra S. Asystole following Regadenoson administration: Review of literature, risk factors and management. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2021;28:2046-2055
31. Mustehsan MH, Gandhi H, Hasani A, Rashid SMI, Goldberg Y. Regadenoson-induced asystole and ischemic EKG changes in the setting of underlying coronary disease. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2020;27:698-701

32. Derbas LA, Thomas GS, Medina CA, Abdel-Karim AA, Saeed IM, Bateman TM. Severe Bradycardia and Asystole Following Regadenoson in Pharmacological Myocardial Perfusion Imaging: Cases and Treatment Recommendations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1288-1290
33. Rosenblatt J, Mooney D, Dunn T, Cohen M. Asystole following regadenoson infusion in stable outpatients. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2014;21:862-868
34. Underwood SR, Latus KA, Reyes E, Standbridge K, Walker S, Wechalekar K. Regadenoson-induced bradycardia and hypotension: possible mechanism and antidote. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2014;21:1040
35. Pandit A, Unzek Freiman S. Complete heart block associated with regadenoson: a real side effect. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2012;19:1236-1239
36. Andrikopoulou E, Morgan CJ, Brice L, Bajaj NS, Doppalapudi H, Iskandrian AE, Hage FG. Incidence of atrioventricular block with vasodilator stress SPECT: A meta-analysis. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2019;26:616-628
37. Agrawal V, Hosey C, Smith GT, Shah C. Detrimental effects of nitroglycerin use during regadenoson vasodilator stress testing: A cautionary tale. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2018;25:1718-1723
38. Doran JA, Sajjad W, Schneider MD, Gupta R, Mackin ML, Schwartz RG. Aminophylline and caffeine for reversal of adverse symptoms associated with regadenoson SPECT MPI. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2017;24:1062-1070
39. Jolly AF, Thomas GS. Intravenous caffeine: An alternative to aminophylline to reverse adverse effects during regadenoson myocardial perfusion imaging. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2017;24:1071-1074
40. Doukky R, Morales Demori R, Jain S, Kiriakos R, Mwansa V, Calvin JE. Attenuation of the side effect profile of regadenoson: a randomized double-blinded placebo-controlled study with aminophylline in patients undergoing myocardial perfusion imaging. "The ASSUAGE trial". *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2012;19:448-457
41. Thomas GS, Tammelin BR, Schiffman GL, Marquez R, Rice DL, Milikien D, Mathur V. Safety of regadenoson, a selective adenosine A2A agonist, in patients with chronic

obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RegCOPD trial). *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2008;15:319-328

42. Prenner BM, Bukofzer S, Behm S, Feaheny K, McNutt BE. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the safety and tolerability of regadenoson in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2012;19:681-692
43. Salgado-Garcia C, Jimenez-Heffernan A, Ramos-Font C, Lopez-Martin J, Sanchez-de-Mora E, Aroui T, Lopez-Aguilar R, Rivera-de-Los-Santos F, Ruiz-Frutos C. Safety of regadenoson in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35:283-286
44. Golzar Y, Doukky R. Regadenoson use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the state of current knowledge. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:129-137
45. Leaker BR, O'Connor B, Hansel TT, Barnes PJ, Meng L, Mathur VS, Lieu HD. Safety of regadenoson, an adenosine A2A receptor agonist for myocardial perfusion imaging, in mild asthma and moderate asthma patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2008;15:329-336
46. Radwan SS, Schwartz OG. Seizure: An Adverse Effect of Regadenoson in Myocardial Perfusion Imaging. *Case Rep Cardiol*. 2019;2019:6240605
47. Agarwal V, DePuey EG. Regadenoson and seizures: a real clinical concern. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2014;21:869-870
48. Page RL, 2nd, Spurck P, Bainbridge JL, Michalek J, Quaife RA. Seizures associated with regadenoson: a case series. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2012;19:389-391
49. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141222.pdf>. Rapiscan (Regadenoson) – Wichtige neue Hinweise zur Minimierung des Risikos eines Schlaganfalls und einer Verlängerung von Rapiscan-bedingten Anfällen nach der Anwendung von Aminophyllin. 2014
50. Elsadany M, McMahon SR, Mehla S, Duvall WL. Hemiplegic migraine episode triggered by regadenoson. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2021
51. Al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1123-1130

52. Berlacher M, Mastouri R, Philips S, Skaar TC, Kreutz RP. Common genetic polymorphisms of adenosine A2A receptor do not influence response to regadenoson. *Pharmacogenomics*. 2017;18:523-529
53. Elkholy KO, Hegazy O, Okunade A, Aktas S, Ajibawo T. Regadenoson Stress Testing: A Comprehensive Review With a Focused Update. *Cureus*. 2021;13:e12940
54. Olah ME, Ren H, Stiles GL. Adenosine receptors: protein and gene structure. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1995;329:135-150
55. Olah ME, Stiles GL. Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995;35:581-606
56. Lindner O, Bengel F, Burchert W, Dorr R, Hacker M, Schafer W, Schafers MA, Schmidt M, Schwaiger M, Vom Dahl J, Zimmermann R. [Myokard-Perfusions-SPECT. Myocardial perfusion SPECT - Update S1 guideline]. *Nuklearmedizin*. 2017;56:115-123
57. Pennell DJ, Mavrogeni SI, Forbat SM, Karwatowski SP, Underwood SR. Adenosine combined with dynamic exercise for myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1300-1309
58. Reyes E, Pennell DJ. Regadenoson for myocardial perfusion scintigraphy. *Expert Opin Med Diagn*. 2010;4:447-454
59. Gao Z, Li Z, Baker SP, Lasley RD, Meyer S, Elzein E, Palle V, Zablocki JA, Blackburn B, Belardinelli L. Novel short-acting A2A adenosine receptor agonists for coronary vasodilation: inverse relationship between affinity and duration of action of A2A agonists. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2001;298:209-218
60. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:613-623
61. Pape M, Zacho HD, Aaroe J, Eggert Jensen S, Petersen LJ. Safety and tolerability of regadenoson for myocardial perfusion imaging - first Danish experience. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50:180-186
62. Beslic N, Milardovic R, Sadija A, Ceric S, Raic Z. Regadenoson in Myocardial Perfusion Study - First Institutional Experiences in Bosnia and Herzegovina. *Acta Inform Med*. 2016;24:405-408

63. Koutsikos J, Angelidis G, Zafeirakis A, Mamarelis I, Vogiatzis M, Ilia E, Lazaridis K, Demakopoulos N. Performance and safety profile of regadenoson myocardial perfusion imaging: first experience in Greece. *Hell J Nucl Med.* 2017;20:232-236
64. Jager PL, Buiting M, Mouden M, Oostdijk AH, Timmer J, Knollema S. [Regadenoson as a new stress agent in myocardial perfusion imaging. Initial experience in The Netherlands]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33:346-351
65. Kattoor AJ, Kolkailah AA, Iskander F, Iskander M, Diep L, Khan R, Doukky R. The prognostic value of regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging: The largest cohort to date. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2020
66. Sidhu GS, Hendel RC. The evolution of the prognostic value of regadenoson SPECT myocardial perfusion imaging. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2020
67. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med.* 2000;41:1935-1940
68. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2625-2641
69. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation.* 2017;135:1075-1092
70. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362:886-895
71. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33:734-744
72. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, Boden WE, Stone GW, Goodman SG, Lopes RD, Lopez-Sendon J, White HD, Maggioni AP, Shaw LJ, Min JK, Picard MH, Berman DS, Chaitman BR, Mark DB, Spertus JA, Cyr DD, Bhargava B, Ruzyllo W, Wander GS, Chernyavskiy AM, Rosenberg YD, Maron DJ, Group IR. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4:273-286
73. Aribas E, van Lennep JER, Elias-Smale SE, Piek JJ, Roos M, Ahmadizar F, Arshi B, Duncker DJ, Appelman Y, Kavousi M. Prevalence of microvascular angina among

patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovasc Res.* 2021

74. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F, Escaned J, Ford T, Yii E, Kaski JC, Kiyooka T, Mehta PK, Ong P, Ozaki Y, Pepine C, Rimoldi O, Safdar B, Sechtem U, Tsujita K, Yasuda S, Beltrame JF, Merz CNB. 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;42:4592-4600
75. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, Cenko E, De Luca G, Duncker DJ, Eringa EC, Koller A, Tousoulis D, Trifunovic D, Vavlukis M, de Wit C, Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116:741-755
76. Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, Peteiro J, Lopez Sendon JL, Senior R, El-Hajjar MC, Celutkiene J, Shapiro MD, Pellikka PA, Kunichoff DF, Anthopolos R, Alfakih K, Abdul-Nour K, Khouri M, Bershtein L, De Belder M, Poh KK, Beltrame JF, Min JK, Fleg JL, Li Y, Maron DJ, Hochman JS. Natural History of Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: The CIAO-ISCHEMIA Study. *Circulation.* 2021;144:1008-1023
77. 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
78. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, Chang SM, Humphries KH, Marzilli M, De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:2135-2146
79. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2350-2360
80. Adamu U, Knollmann D, Almutairi B, Alrawashdeh W, Deserno V, Vogt F, Kleinhans E, Schafer WM, Hoffmann R. Stress/rest myocardial perfusion scintigraphy in patients without significant coronary artery disease. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2010;17:38-44
81. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2841-2855

82. Lee JM, Choi KH, Hwang D, Park J, Jung JH, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Hur SH, Koo BK. Prognostic Implication of Thermodilution Coronary Flow Reserve in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve Measurement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1423-1433

83. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, Widmer RJ, Montezano AC, Luscher TF, Schiffrin EL, Touyz RM, Paneni F, Lerman A, Lanza GA, Virdis A. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J.* 2021;42:2590-2604

84. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas A, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Louise Buchanan G, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott JD, Badimon L, Duncker DJ, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. 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;41:3504-3520

Danksagung

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

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Sigmund Silber für die ausgezeichnete Betreuung und die unermüdliche Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Martina Hübner bedanken, die mich auf meinem Weg durch das Studium stets mit viel Verständnis, Rat und lieben Worten begleitet hat.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Alexander Knagge Danke sagen, der meine Arbeit durch seine Unterstützung maßgeblich bewegt hat.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden danke ich ebenfalls für ihre Geduld, ihre Ermutigungen und Zusprüche während des gesamten Studiums und ebenso beim Anfertigen dieser Dissertation.

Eidesstattliche Versicherung

Rippel, Manuela

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Sicherheit und Verträglichkeit der pharmakologischen Belastung mit dem selektiven A_{2A}-Adenosin-Rezeptoragonisten Regadenoson in der myokardialen Ischämiediagnostik: Ergebnisse an 5780 Patienten

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Gröbenzell, 09.01.2024

Ort, Datum

Manuela Rippel

Unterschrift
Doktorandin/Doktorand