



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Langfassung

2. Auflage

**Version 2
Juli 2013**

Zuletzt geändert: September 2014

AWMF-Register-Nr.: nvl-004

**Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über
die Webseite <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de> zugänglich.**

Wichtiger Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

© äzq

Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, 2. Auflage



Bundesärztekammer



**Kassenärztliche
Bundesvereinigung**



**Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften**



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ)



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und
Familienmedizin (DEGAM)



Deutsche Gesellschaft für
Innere Medizin (DGIM)



Deutsche Gesellschaft für
Kardiologie- Herz- und
Kreislaufforschung (DGK)



Deutsche Gesellschaft für
Prävention und Rehabilitation
von Herz- und
Kreislauferkrankungen
(DGPR)



Deutsche Gesellschaft für
Thorax-, Herz- und
Gefäßchirurgie (DGTHG)



Deutsche
Röntgengesellschaft (DRG)



Deutsches Kollegium für
Psychosomatische Medizin
(DKPM)

HINWEIS

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische KHK befindet sich seit Oktober 2009 in kontinuierlicher Prüfung und modularer Überarbeitung.

In der vorliegenden zweiten Auflage der Langfassung der NVL Chronische KHK wurde das Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ der ersten Auflage durch das bisher separat publizierte „Modul Medikamentöse Therapie“¹ ersetzt und die übrigen Kapitel geprüft.

Die Kapitel zur Revaskularisationstherapie, Risikostratifizierung/Prognose und zur Diagnostik befinden sich derzeit in Überarbeitung.

¹ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, Modul Medikamentöse Therapie, 2. Auflage. Version 1.1, 2011. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/archiv#khk>

HERAUSGEBER

- Bundesärztekammer (BÄK) <http://www.baek.de>
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) <http://www.kbv.de>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften (AWMF) <http://www.awmf-online.de>

Sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) <http://www.akdae.de>
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und
Familienmedizin e. V. (DEGAM) <http://www.degam.de>
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) <http://www.dgim.de>
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und
Kreislaufforschung e. V. (DGK) <http://www.dgk.org>
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation
von Herz- und Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR) <http://www.dgpr.de>
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und
Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) <http://www.dgthg.de>

Ab der zweiten Auflage waren zusätzlich beteiligt:

- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG) <http://www.drg.de>
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) <http://www.dkpm.de>

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504
Fax: 030-4005-2555
Email: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de>

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Die erste Auflage dieser Leitlinie wurde am 22. Juni 2006 durch die Planungsgruppe des ÄZQ verabschiedet und am 25. August 2006 vom Vorstand der Bundesärztekammer als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen. Das aktualisierte Kapitel 11 Medikamentöse Therapie der 2. Auflage, wurde am 07.12.2011 durch die Planungsgruppe des ÄZQ verabschiedet.

Das vorliegende Dokument ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2016 gültig.

Bisherige Updates der NVL Chronische KHK:

2. Auflage

- **Version 2, September 2014:** Verlängerung der Gültigkeit bis 01. August 2016
- **Version 1, Juli 2013:** Das bislang separat veröffentlichte Modul „Medikamentöse Therapie“ wurde als aktualisiertes Kapitel 11 der zweiten Auflage in das Gesamtdokument der Langfassung integriert; Änderungen bei Gültigkeitsdauer und Fortschreibung sowie redaktionelle Überarbeitung

1. Auflage

- **Version 1.13, Juli 2012:** Ergänzung der DOI, Änderungen bei Gültigkeitsdauer und Fortschreibung sowie redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.12, März 2012:** Ergänzungen unter Gültigkeitsdauer und Fortschreibung und redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.11, März 2011:** Erscheinen der Konsultationsfassung des aktualisierten Kapitels 11 als Modul Medikamentöse Therapie
- **Version 1.10, Dezember 2010:** Verlängerung der Gültigkeit bis 31. Juli 2011
- **Version 1.9, September 2010:** Verlängerung der Gültigkeit bis 31. Dezember 2010, Korrekturen in Abbildung 2 und Tabelle 14
- **Version 1.8, April 2008:** Redaktionelle Überarbeitung, Empfehlungsgrad für „Empfehlung offen“ von „C“ in „0“ geändert
- **Version 1.7, Dezember 2007:** Verlängerung der Gültigkeitsdauer und redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.6, Oktober 2007:** Streichung der Literaturstelle 56 in Kapitel H 11 sowie redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.5, Juli 2007:** Redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.4, November 2006:** Aktualisierungsbedarf Kapitel 5, Tabelle Entscheidungshilfe: Umrechnung in relative Wahrscheinlichkeit: „=46“ statt „≥46“
- **Version 1.3:** nicht belegt
- **Version 1.2, September 2006:** Aktualisierung und Nachtragung des Methodikteils sowie redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.1, Juli 2006:** Aktualisierungsbedarf Kapitel 5 auf Grund neuerer Literatur; Ausarbeitung der Hintergrundtexte zu Kapitel 9 und 12, Überarbeitung der Kapitel 14 und 15

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin äzq gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der AWMF.

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale Versorgung Leitlinie Chronische KHK wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungs-Eckpunkte und graduierten Empfehlungen,
- NVL-Langfassung enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben,
- NVL-Leitlinien-Report,
- NVL-Patienten Leitlinie,
- NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms

<http://www.versorgungsleitlinien.de>.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt verändert: September 2014. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>; [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000210

AUTOREN

Die genannten Autoren nahmen als offizielle Vertreter der genannten Fachgesellschaften am Entstehungsprozess der **ersten Auflage** der NVL Chronische KHK teil.

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff*

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Klaus Held*

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DGPR)

PD Dr. med. Ulrich Laufs*

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Trappe*

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Karl Werdan*

Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski*

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

BETEILIGTE

Prof. Dr. med. Christoph Bode

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Emmeran Gams

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Dr. med. Simone Heinemann

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Eckart Fleck

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Dr. med. Christoph Klein

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

PD Dr. med. Brigitte Osswald

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Prof. Dr. med. Bernhard Rauch

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DGPR)

Dr. med. Martin Russ

Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

PD Dr. med. Ina Kopp

Moderation

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Monika Lelgemann MSc, Lothar Heymans

Redaktion

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger

Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

* Stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

An der Erstellung des Kapitels 11 (Medikamentöse Therapie) der zweiten Auflage waren beteiligt:

AUTOREN

Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen*

Deutsche Röntgengesellschaft

Prof. Dr. med. Jochen Cremer

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff*

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Christian Hamm*

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen*

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs*

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab*

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen (DGPR)

Prof. Dr. med. Sigmund Silber

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Karl Werdan*

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski*

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

BETEILIGTE

PD Dr. med. Hilmar Dörge

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Prof. Dr. med. Eckart Fleck

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Jörg Haasenritter

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Dr. med. Claudius Jacobshagen

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Dr. med. Christoph Klein

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Brigitte Osswald

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. med. Petra Thürmann

Philipp-Klee-Institut für klinische Pharmakologie am HELIOS Klinikum Wuppertal – ad personam

Dr. med. Hans Wille

Institut für Klinische Pharmakologie am Klinikum Bremen-Mitte - ad personam

Prof. Dr. med. Ina Kopp

Moderation – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH, Dipl.-Gesundheitswirtin Susann Conrad, Dipl.-Soz.Wiss.

Thomas Langer, Carmen Khan

Redaktion – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger

Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien –

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

* Stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung	13
II. Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich	14
Zielsetzung und Fragestellung	14
Adressaten	14
III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen	15
L. Literatur/Kapitel I, II, III	19
IV. Verwendete Abkürzungen	21
1. Hintergrund	24
2. Definition und Therapieziele	24
Definition	24
Therapieziele	24
3. Epidemiologie	25
4. Schweregrade und Klassifizierungen	26
Stabile Angina pectoris	26
Akutes Koronarsyndrom	27
5. Prognose und Risikostratifizierung bei KHK	28
Entscheidungshilfe: Prognose bei stabiler KHK	28
6. Basisdiagnostik bei KHK	29
Anamnese	29
Körperliche/technische Untersuchungen	29
Laboruntersuchungen	30
7. Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen	31
Algorithmus – V. a. Chronische KHK, Teil 1. Kardiologische Versorgungsebene	31
Algorithmus – V. a. chronische KHK, Teil 2. Kardiologische Versorgungsebene	32
Algorithmus bei bekannter KHK – Primär- bzw. hausärztliche Versorgungsebene	33
Algorithmus bei bekannter KHK – Kardiologische Versorgungsebene	34
Vortestwahrscheinlichkeit der chronischen koronaren Herzerkrankung	35
Bildgebende Verfahren	36
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK	37
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK	39
8. Differenzialdiagnose	41
9. Invasive Diagnostik: Indikationen	42
Risikostratifizierung	42
Invasive Diagnostik: Bedeutung der Koronarangiographie	42
10. Risikofaktoren-Management, Prävention	44
Fettstoffwechselstörungen	44
Hypertonie	44
Diabetes mellitus	45
Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität	45
Lebensstil: Ernährung, Rauchen, Training, Gewicht	45
11. Medikamentöse Therapie	48

Prognoseverbessernde Therapie	48
Thrombozytenaggregationshemmer	48
Kombinierte Antikoagulation	48
Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“	48
Lipidsenker	49
Betarezeptorenblocker	49
Hemmer des RAA-Systems	50
Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris	50
Betarezeptorenblocker	50
Kalziumkanalblocker	50
Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung	50
Weitere Maßnahmen	51
Gripeschutzimpfung	51
Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis	51
12. Revaskularisationstherapie	52
13. Rehabilitation	55
Definition und Phasen der Rehabilitation	55
Phase II der Rehabilitation (AHB; AR)	55
Reha-Inhalte	56
Phase III der Rehabilitation (Langzeitbehandlung)	57
14. Hausärztliche Langzeitbetreuung	58
Lebensqualität	59
KHK-Wahrscheinlichkeit und hausärztliche Aufgaben	59
15. Versorgungskoordination	60
Hausärztliche Versorgung	60
Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant): Indikationen	60
Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie	60
Einweisung in ein Krankenhaus	61
Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme	61
16. Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement	61
H 1. Hintergrund	63
H 2. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 2: Definition und Therapieziele	64
Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie	64
H 3. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 3: Epidemiologie	66
Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik	66
Epidemiologie und Risikofaktoren	68
H 4. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 4: Schweregrade und Klassifizierungen	71
Definition und Klassifikation	71
Klassifikation nach klinischer Symptomatik	71
A. Klassifikation	73
H 5. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 5: Prognose und Risikostratifizierung bei KHK	75
Definitionen	75
Empirische Daten zur Risikoprognose	75

Tabellen zu Kap. 5.....	77
Evidenztabelle (Tabelle 1): Absolutes Risiko für Erkrankungen und Tod	77
Evidenztabelle (Tabelle 2): Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren	79
Evidenztabelle (Tabelle 3): Prognostische Modelle für Patienten mit KHK.....	81
H 6. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 6: Basisdiagnostik bei KHK.....	85
Anamnese.....	85
Risikofaktoren	85
Technische Untersuchungen	85
Laboruntersuchungen	85
A. Verdacht auf akutes Koronarsyndrom	85
H 7. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 7: Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen.....	87
Quell-Leitlinien	87
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK	87
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK	91
H 8. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 8: Differenzialdiagnose.....	103
H 9. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 9: Invasive Diagnostik - Indikationen	105
Indikationsstellung	106
Abschätzung der Indikationsstellung (Prognosebewertung)	106
Spezielle Indikationen.....	107
Kontraindikationen	107
H 10. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 10: Risikofaktoren-Management, Prävention	115
Fettstoffwechselstörungen.....	115
A. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis.....	115
Hypertonie	120
Diabetes mellitus	121
Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität	121
Ernährung	122
Alkohol	122
Rauchen	122
Training	123
Übergewicht.....	123
H 11. Medikamentöse Therapie.....	137
I. Einführung	137
II. Verwendete Abkürzungen.....	139
III. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 11: Medikamentöse Therapie.....	140
Algorithmusverzeichnis	172
Tabellenverzeichnis.....	172
Anhang 1: Thrombozytenaggregationshemmer	174
Anhang 2: Lipidsenker	177
Anhang 3: Betarezeptorenblocker	181
Anhang 4: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien.....	183
Anhang 5: ACE-Hemmer	187

Anhang 6: AT1-Rezeptorantagonisten	190
Anhang 7: Kalziumkanalblocker	192
Anhang 8: Nitrate	194
Anhang 9: weitere Koronartherapeutika	196
Glossar	198
Literatur	200
H 12. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 12: Revaskularisationstherapie.....	224
Allgemeine Empfehlung	224
Spezielle Empfehlungen	224
Interventionen bei KHK-Patienten mit Diabetes mellitus.....	238
Sonderfall: Interventionen bei KHK-Patienten nach Herzstillstand	238
Systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Revaskularisationstherapie.....	239
H 13. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 13: Rehabilitation	248
Definition	248
Phasen der Rehabilitation	248
Zur Stellung der KHK-Rehabilitation im deutschen Gesundheitssystem	248
Phase II (Anschlussheilbehandlung, AHB; Anschluss-Rehabilitation, AR)	249
A. Schnittstellen-Management	249
B. Indikationen	249
C. Inhalte	250
Phase III (Langzeitbehandlung).....	251
H 14. Hintergrund und Evidenz zu Kap. 14: Hausärztliche Langzeitbetreuung	257
Studienevidenz zu den Schlüsselempfehlungen	257
Hintergrund: Hausärztliche Langzeitbetreuung	258
A. Ziel der hausärztlichen Langzeitbetreuung.....	258
B. Barrieren.....	258
C. Patient im Mittelpunkt: Selbstmanagement	259
D. Studien über tatsächliche Behandlung von KHK in der hausärztlichen Praxis.....	259
E. Qualitätsmanagement	260
F. Lebensqualität	260
H 15. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 15: Versorgungskoordination	267
Hausärztliche Versorgung	267
Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant)	268
Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie.....	268
Einweisung in ein Krankenhaus aus dem Bereich: Behandelnder Arzt/Facharzt/Reha	268
Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme.....	269
H 16. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 16: Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement	271
Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze	271
Interne und externe Qualitätssicherung.....	272
A. Spezielle Qualitätssicherungsprogramme in der Kardiologie	272
B. Qualitätssicherung im Rahmen der strukturierten Krankenversorgung nach SGB V.....	272

I. Einführung

Im Rahmen des Programms für VersorgungsLeitlinien **NVL** von Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) haben die zuständigen Fachgesellschaften **inhaltliche Eckpunkte für eine Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK konsentiert**.

Dieser Konsens kam zustande durch Einigung von Experten der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)**, der **Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)**, der **Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)** auf einheitliche, wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte der Versorgung vom Patienten mit chronischer KHK.

Bei der Formulierung der Schlüsselfragen und Eckpunkte der **NVL** chronische KHK orientierten sich die Experten an den Ausführungen des Leitlinien-Clearingberichtes KHK des deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens.

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin zwischen Herbst 2002 und Herbst 2005 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport beschrieben [1]. Zusätzlich wird zu jeder NVL ein eigener LL-Report erstellt.

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie **Chronische KHK**.

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

- I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungs-Eckpunkte und graduierten Empfehlungen,
- II. NVL-Langfassung enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben,
- III. NVL-Patientenversion,
- IV. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt,
- V. NVL-Leitlinienreport.

Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es:

- Schlüsselempfehlungen zu bestimmten, prioritären Versorgungsproblemen abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Behandlungsabläufe für spezielle Erkrankungen über die verschiedenen Versorgungsbereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- insbesondere Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- die Nahtstellen zwischen den verschiedenen ärztlichen Disziplinen und den verschiedenen Versorgungsbereichen zu definieren und inhaltlich auszugestalten;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Empfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu aktualisieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten, eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagement-Systemen hinzuwirken.

Bei einer **NVL** handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [2; 3].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

Die Erarbeitung der **Nationalen VersorgungsLeitlinien** erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [3], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [3; 4], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [5; 6] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI [7].

II. Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich

Zielsetzung und Fragestellung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patienten mit KHK. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik und Therapie, dieses entspricht dem Ziel der **NVL Chronische KHK**.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [2].

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der VersorgungsLeitlinie die breite Berücksichtigung der Empfehlungen zu folgenden Punkten:

- nichtinvasive Diagnostik;
- invasive Diagnostik;
- Risikomanagement;
- Pharmakotherapie;
- Revaskularisationstherapie;
- Rehabilitationsmaßnahmen;
- Vorschläge zu einer koordinierten Versorgung der Leistungserbringer der verschiedenen Sektoren.

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- Anhand welcher objektiven Messungen sollte die Diagnose gesichert werden?
- Wie ist die Abfolge nichtinvasiver diagnostischer Schritte?
- Wann kommen invasive diagnostische Maßnahmen in Betracht?
- Wie ist die Prognose von Patienten mit KHK und wie kann eine Risikostratifizierung durchgeführt werden?
- Welche konservativen Maßnahmen der Therapie sind anzuwenden?
- Welche Therapeutika sollten zur Symptomkontrolle und Sekundärprophylaxe eingesetzt werden?
- Wann und unter welchen Bedingungen sind dem Patienten Maßnahmen zur elektiven Revaskularisation anzuraten?
- Welche Besonderheiten sind bei der Abwägung konservativer Maßnahmen gegenüber interventioneller Therapie (PCI) oder Bypass-Operation (CABG) zu bedenken?
- Wann sind stationäre bzw. rehabilitative Maßnahmen indiziert?
- Wie sollte die Betreuung von Patienten mit chronischer KHK im deutschen Gesundheitswesen koordiniert und organisiert werden?

Adressaten

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);

- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

NVL richten sich weiterhin explizit

- an die Herausgeber von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“, da sie als deren Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ dienen, sowie
- an die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden.

III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im Programm für NVL und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinienentwicklung [8] entschloss sich die Leitliniengruppe **aufbereitete Evidenzdarlegungen aus internationalen evidenzbasierten Leitlinie aus dem In- und Ausland** zu nutzen, in denen konsentierende Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden. Inhaltliche Grundlage dieser Empfehlungen sind nachstehend genannte **Quell-Leitlinien**:

- ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [9-13].
- Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung (2003) der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauff Erkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) [14].
- Koronare Herzkrankheit - Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit in der Reihe Arzneiverordnungen in der Praxis 2004, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [15].

Auswahl der Leitlinien:

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf der Grundlage einer systematischen Leitlinien-Recherche. Die für den Clearingbericht KHK durchgeführte Recherche wurde analog der Vorgehensweise im Clearingverfahren aktualisiert [16].

Von der NVL-Gruppe wurden die Qualitätskriterien des Clearingverfahrens als Qualitätsmerkmale akzeptiert, welche eine Leitlinie erfüllen sollte, um als Quell-Leitlinie dienen zu können. Besonderer Wert wurde dabei auf eine systematische Entwicklung und nachvollziehbare Evidenzbasierung der abgegebenen Empfehlungen gelegt.

Adaptation der Quell-Leitlinie:

Die Methodik der Adaptation orientierte sich an der Vorgehensweise z.B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [17] und an weiteren Projekten zur Leitlinien Adaptation [18-20]. Entsprechend den inhaltlichen Anforderungen der einzelnen Kapitel der NVL KHK wurden die aufgeführten Leitlinien als Quell- und Referenz-Leitlinien verwendet. Wenn möglich wurde eine Gegenüberstellung der Empfehlungen und der begründenden Literatur in Form einer Leitlinien-Synopse erstellt. Wenn erforderlich, wurde eine zusätzliche Literaturrecherche und Auswertung der Literatur vorgenommen. Einzelne Kapitel wurden vollständig neu erstellt. Zur Vorgehensweise in den einzelnen Kapiteln s. Tabelle 1.

Bereits bei der ersten Durchsicht der Quell-Leitlinien waren folgende Punkte aufgefallen, die der Ergänzung bedurften:

- Epidemiologie der KHK-Problematik in Deutschland;
- Aussagekräftige Instrumente zur Prognoseermittlung bei der chronischen KHK;
- Deutsche Spezifika der (nichtinvasiven und invasiven) KHK-Diagnostik;
- Überprüfung der Empfehlungen hinsichtlich der interventionellen Therapie bzw. der operativen Revaskularisation;
- Aspekte des Risikomanagements und der Arzneimittelversorgung in Deutschland;
- Versorgungskoordination im deutschen Gesundheitssystem mit Berücksichtigung der Langzeitbetreuung;
- Aspekte des deutschen Rehabilitationssystems;
- Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement im deutschen Gesundheitssystem.

Tabelle 1: Kurzdarstellung Vorgehensweise/Empfehlungsbegründung

Kapitel-Nr.	Kapitel-Überschrift	Anzahl der graduierten Empfehlungen	Primärer Leitlinien-bezug	Besonderheiten
1	Hintergrund	0		
2	Definition und Therapiezeile	0	[15]	
3	Epidemiologie	0		
4	Schweregrade und Klassifizierung	0		
5	Prognose und Risikostratifizierung	0		Auswertung Primärstudien, Evidenztabelle
6	Basisdiagnostik	0	[13; 14]	
7	Spezielle Diagnostik - Nichtinvasive Verfahren – Indikationen	22	[9; 10; 12-14]	Algorithmus neu, Verknüpfung mit Empfehlungen, LL-Synopsen
8	Differenzialdiagnose	0	[14]	
9	Invasive Diagnostik: Indikationen	5	[13; 14]	LL-Synopsen
10	Risikofaktoren-Management, Prävention	20		Auswertung Primärstudien, Evidenztabelle, Darlegung kontroverser Interpretationen der Datenlage
11	Medikamentöse Therapie	15	[15]	Ergänzende Recherche SR;
12	Revaskularisations-Therapie	6		Auswertung Primärstudien, Evidenztabelle, Einbeziehung von Beobachtungsstudien
13	Rehabilitation	13		LL - Übersicht
14	Hausärztliche Langzeitbetreuung	9		Auswertung Primärstudien
15	Versorgungskoordination	0		
	Summe	90		

Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die vorliegende VersorgungsLeitlinie orientiert sich in der Vergabe von Empfehlungsgraduierungen am Schema des Scottish Intercollegiate Guidelines Network zur Graduierung der Evidenz [21] (<http://www.sign.ac.uk>).

Tabelle 2: Evidenzgraduierung der NVL KHK

Evidenz-grad	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1 +	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
2 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
3	Nicht analytische Studien, z.B. Fallstudien, Fallserien
4	Expertenmeinung

Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

Tabelle 3: Einstufung von Leitlinienempfehlungen in Empfehlungsgrade

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol	Evidenzgrad
A	starke Empfehlung	soll	positiv	1
			↑↑↑	
		soll nicht	negativ	
			↓↓↓	
B	Empfehlung	sollte	positiv	2
			↑↑	
		sollte nicht	negativ	
			↓↓	
0	offen	kann	↔	3/4*

*Auf eine explizite Darstellung der Evidenzgrade der zu Grunde liegenden Literatur wurde auf Grund der Heterogenität der in den Quell-Leitlinien verwendeten Hierarchiesysteme verzichtet. Das in Tabelle 2 dargestellte Grundprinzip fand jedoch, bis auf entsprechend gekennzeichnete Ausnahmen, Beachtung bei der Graduierung der Empfehlungen.

Die in der NVL KHK verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [1], an der Einteilung nach GRADE [22]. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz, z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

Auf Grund dieser Konsensusaspekte kann es zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen. Häufig mussten Empfehlungen aufgrund unzureichender und/oder widersprüchlicher Evidenzlage unter Nutzen-Schaden-Abwägungen abgewertet werden. Diese Gründe sind im Einzelnen als Kommentar unter der jeweiligen Empfehlung dargelegt. Auch Expertenmeinungen wurden im formalisierten Konsensverfahren gemeinsam formuliert und abgestimmt.

Die **NVL**-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Dementsprechend wurden mehrteilige Nominale Gruppenprozesse [23-25] unter Moderation der AWMF und des ÄZQ durchgeführt. An diesen Prozessen nahmen die benannten Vertreter aller an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Waren mehrere Vertreter einer Fachgesellschaft anwesend, war der Leitlinienautor stimmberechtigt, der sich nach eigenem Ermessen mit seinen Vertretern intern besprechen und vorabstimmen konnte.

Tabelle 4: Themen des strukturierten Konsensverfahrens

Kapitel	MODERATION	DATUM	ORT
Kap. 9 Invasive Diagnostik: Indikationen, Kap. 11 Medikamentöse Therapie, Kap. 13 Rehabilitation	Frau PD Dr. Kopp (AWMF)	22.03.2005	Frankfurt a.M.
Kap. 7 Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren Kap. 10 Risikofaktoren-Management, Prävention Kap. 14 Hausärztliche Langzeitbetreuung Kap. 15 Versorgungskoordination	PD Dr.rer.physiol. H. Sitter (AWMF) in Vertretung für Frau PD Dr. Kopp	17.05.2005	Frankfurt a.M.
Kap. 7 Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren Kap. 12 Revaskularisationstherapie Kap. 15 Versorgungskoordination	Frau PD Dr. Kopp (AWMF)	04.07.2005	Berlin

Der Ablauf erfolgte in 6 Schritten:

- Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzel-Umlaufverfahren durch die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein "starker Konsens" erzielt werden konnte;
- Endgültige Abstimmung.

Die Empfehlungen wurden ganz überwiegend im "starken Konsens" (mit einer Zustimmung von mehr als 90%) verabschiedet. Die Ergebnisprotokolle der Sitzungen können unter nvl@azq.de angefordert werden.

L. Literatur/Kapitel I, II, III

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report. 2nd ed. 2004 [cited: 2005 Jul 08]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de>
2. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96 Suppl III:1-60.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dt Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Februar 2000). 2000 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/metho.htm>
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dt Arztebl 1999;96:A-2105-6.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2004. 2004 [cited: 2005 Jul 28]. Available from: <http://www.leitlinienclearing.de>
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). 2005 [cited: 2005 Jul 20]. Available from: <http://www.delbi.de>
8. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60.
9. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Echocardiography, Cheitlin MD. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). 2003 [cited: 2006 Sep 14]. Available from: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/echo/index_clean.pdf
10. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). 2003 [cited: 2006 Sep 14]. Available from: <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/radio/index.pdf>
11. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Eagle KA. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). 2004 [cited: 2006 Sep 14]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/110/14/e340>
12. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002 [cited:

- 2006 Sep 14]. Available from:
http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/exercise_clean.pdf
13. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2005 [cited: 2006 Sep 14]. Available from:
http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf
 14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufrorschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from:
http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
 15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from:
http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
 16. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2002 [cited: 2005 Jun 23]. Available from:
<http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/khk/00khk/view>
 17. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington (NZ): NZGG; 2001 [cited: 2005 Jul 28]. Available from:
http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf
 18. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 2.01, Stand März 2004. 2004 [cited: 2005 Aug 22]. Available from:
http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf
 19. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sängers S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(1):7-13.
 20. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". 2004 [cited: 2005 Aug 22]. Available from:
<http://www.rheumanet.org/Uploads/content/m1/doc/Methodenreport.pdf>
 21. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323(7308):334-6.
 22. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7.
 23. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, Celik I, Lorenz W. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. Intensivmed Notfallmed 2000;37 Suppl. 2:30.
 24. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. Health Technol Assess 1998;2(3):i-88.
 25. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. 1998 [cited: 2005 Jul 28]. Available from:
<http://instruction.bus.wisc.edu/obdemo/readings/ngt.html>

IV. Verwendete Abkürzungen

ACB	Aorto-Coronarer Bypass, vormals ACVB, entspricht CABG
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (Arzneimittel)
ACS	Acute Coronary Syndrome/Akutes Koronarsyndrom
ACVB-Operation	Aorto-coronary Venous [Vein] Bypass Aorto/Coronarer Venenbypass
AHB	Anschlussheilbehandlung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
Angio	Angiographie
AP	Angina pectoris
AR	Anschlussrehabilitation
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Blocker	Angiotensin 1 Rezeptoren-Blocker (Arzneimittel)
AV-Überleitungsstörung	Artrioventrikuläre Überleitungsstörungen
BMI	Body Mass Index
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
BWS	Brustwirbelsäule
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting/Koronarer Bypass
CAD	Coronary Artery Disease/Koronare Herzkrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHF	Chronic Heart Failure/Herzinsuffizienz
CMR	Cardiovasculäre Magnetresonanztomographie
COPD	Chronic Obstructiv Pulmonary Disease / Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DASI	Duke Activity Score Index (Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität)
DES	Drug Eluting Stent/Medikamentenbeschichteter Stent
DMP	Disease Management Programm
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
Ges. Chol.	Gesamt-Cholesterin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTN	Glyceroltrinitrat (Arzneimittel)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDC	High Density Cholesterol/s. HDL
HDL	High-Density-Lipoprotein (Cholesterin)
HOCM	Hypertrophische Obstruktive Kardiomyopathie
HWS	Halswirbelsäule
HWS-BWS-Syndrome	Halswirbelsäulen-Brustwirbelsäulen-Syndrome
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision
INR	International Normalised Ratio (Laborwert)
ISA	Intrinsische sympathomimetische Aktivität
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbidmononitrat
ITT	Intention To Treat
J	Jahr
k. A.	Keine Angabe
KH	Krankheit
KHK	Koronare Herzkrankheit, synonym Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending/Hezkranzgefäß
Lbj.	Lebensjahr
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein (Cholesterin)
LQ	Lebensqualität
LSB	Linksschenkelblock
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebral Event
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MI	Myokardinfarkt

Mort.	Mortalität
MRT	Magnetresonanztomografie
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
NNT	Number Needed To Treat
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
paA	Partielle antagonistische Aktivität
Pat.	Patient
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention/Perkutane Koronarintervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PJ	Patienten-Jahre
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty/Perkutane transluminale Koronar-Angioplastie
QoL	Quality of Life / Lebensqualität
RCT	Randomised Controlled Trial
RIVA(-Stenose)	Ramus Interventrikularis Anterior/Herzkranzgefäß
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SF-36	Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität
SLE	Systemischer Lupus erythematosus
SM	Stimulation
Sog.	sogenannt
SR	Systematic Review/Systematische Übersichtsarbeit
STEMI	ST-Streckenhebungs-Infarkt
SVR	Sachverständigenrat im Gesundheitswesen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
u. E.	unseres Erachtens
V. a.	Verdacht auf
VF	Ventricular Flutter/Kammerflattern
VT	Ventricular Tachycardia/Ventrikuläre Tachykardie oder Ventricular Fibrillation/Kammerflimmern
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
Z. n.	Zustand nach

A. Empfehlungen und Stellungnahmen

1. Hintergrund

Die koronare Herzkrankung (KHK) ist die Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien. In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel noch keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in der Gefäßwand vorliegen. Im fortgeschrittenen Stadium entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel, welches sich klinisch in der Regel als Angina pectoris äußert. Die klinischen Manifestationen der KHK, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, und Herzrhythmusstörungen führen die Todesursachenstatistik in Deutschland an.

Grundsätzlich ist bei der koronaren Herzkrankung zwischen der chronischen KHK und akuten Ereignissen zu unterscheiden. Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden dabei die Phasen der koronaren Herzkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind, hierzu gehören die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Das Akute Koronarsyndrom ist nicht Gegenstand der vorliegenden NVL, hierzu wird im Text auf andere Leitlinien verwiesen.

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Angina pectoris Häufigkeit und der damit einhergehenden Beschwerden sowie eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit, die Prävention der klinischen Manifestation der KHK, insbesondere des Myokardinfarktes und der Herzinsuffizienz sowie die Reduktion der Sterblichkeit.

Dabei kommt neben den interventionellen Maßnahmen (Revaskularisation) der medikamentösen Sekundärprophylaxe große Bedeutung zu. Gleiches gilt auch für Maßnahmen, welche einer Verhaltensänderung und damit einer Modifikation der beeinflussbaren Risikofaktoren dienen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und eine genetische Disposition.

Gerade in der Betreuung von Patienten mit einer chronischen KHK spielt die Koordination der Versorgung auf allen Ebenen eine entscheidende Rolle, um die heutzutage vorhandenen therapeutischen Optionen optimal im Sinne des Patienten einsetzen zu können.

2. Definition und Therapieziele

Definition
Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Eine KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Bei häufigem Auftreten von Angina-pectoris-Beschwerden ist die Lebensqualität vermindert.
Therapieziele
Daraus ergeben sich folgende Therapieziele: - Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem durch - Vermeidung von Angina-pectoris-Beschwerden, - Erhaltung der Belastungsfähigkeit, - Verminderung von KHK assoziierten psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen); - Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz; - Reduktion der Sterblichkeit.

3. Epidemiologie

Die KHK gehört zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Die chronisch-ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt führen die Todesursachenstatistik in Deutschland (2003) mit 10,9 % und 7,5 % der registrierten Todesfälle an.

Männer weisen eine höhere Rate koronarer Ereignisse (Myokardinfarkt und kardialer Tod) auf als Frauen. Ein mehrfach demonstrierter Zusammenhang besteht auch mit der sozialen Schichtzugehörigkeit.

Für das Auftreten bzw. den Verlauf der KHK ist eine große Zahl von Risikofaktoren identifiziert worden. Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung, Übergewicht, genetische Faktoren, Bluthochdruck und Störungen des Lipidstoffwechsels sind für die Versorgung von größter Bedeutung.

In epidemiologischen Untersuchungen ist die Letalität (case-fatality-rate) beim akuten Herzinfarkt mit 51 % bei Frauen und 49 % bei Männern immer noch sehr hoch. Zwei Drittel dieser Todesfälle ereignen sich vor Klinikaufnahme.

4. Schweregrade und Klassifizierungen

Stabile Angina pectoris

Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Definition: Durch körperliche oder psychische Belastung reproduzierbarer Thoraxschmerz, verschwindet in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin.

Abbildung 1. Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [9; 10]

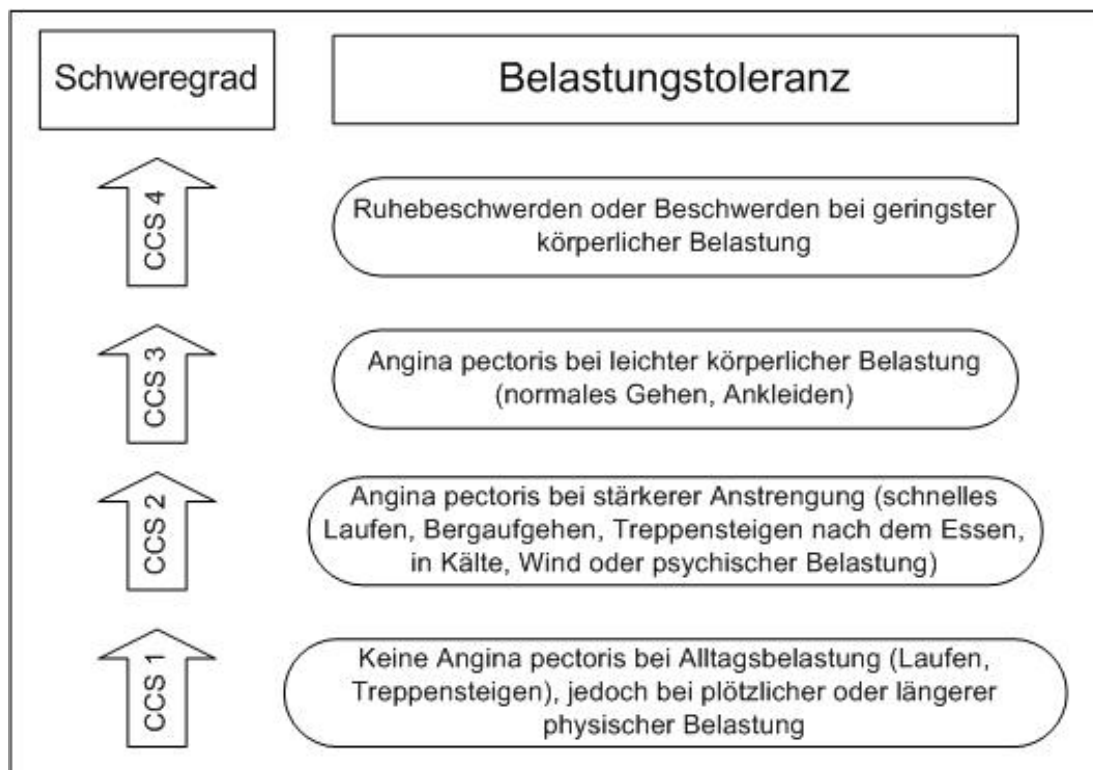


Tabelle 5: Klassifikation der instabilen Angina pectoris (AP)

		Klinische Umstände		
		Klasse A	Klasse B	Klasse C
Schweregrad	Klasse I Neu aufgetretene schwere oder zunehmende AP, keine Ruhe-AP	IA	IB	IC
	Klasse II Ruhe-AP im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48h (subakute AP)	IIA	IIB	IIC
	Klasse III Ruhe-AP innerhalb der letzten 48h (akute Ruhe-AP)	IIIA	IIIB Troponin neg. IIIB Troponin pos.	IIIC
Klasse A: Patienten mit einer extrakardialen Ursache (sekundäre AP)				
Klasse B: Patienten ohne extrakardiale Ursache (primär instabile AP)				
Klasse C: Patienten 2 Wochen nach Myokardinfarkt (postinfarzielle AP)				

Akutes Koronarsyndrom

Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Es hat sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI / instabile Angina) zu unterscheiden.

In der Symptomatik besteht zwischen instabiler Angina pectoris / NSTEMI und STEMI ein fließender Übergang. Leitsymptom ist der retrosternal betonte Brustschmerz, häufig mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arme oder Oberbauch, oft verbunden mit Luftnot, Schweißausbruch, Übelkeit oder anderen vegetativen Zeichen sowie dem Gefühl der Lebensbedrohung. Bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Diabetikern kann die Symptomatik auch stark atypisch bzw. maskiert sein. Charakteristisch für den ST-Streckenhebungsinfarkt ist eine länger anhaltende (> 20 min) und nitrorefraktäre Schmerzsymptomatik. Häufig sind dem eigentlichen Infarkt in den letzten Stunden oder Tagen kurze Schmerzattacken unter geringer Belastung oder sogar im Ruhezustand vorausgegangen.

Quelle:

DGK-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung

http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Akutes_Koronarsyndrom.pdf

DGK-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung

http://www.dgk.org/leitlinien/LL_ACS_Teil_2.pdf

- Weitere Leitlinien zum ACS s. Kapitel 8: Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom (Verweis).
- Zu Differentialdiagnosen der chron. KHK s. Kapitel 8: Differenzialdiagnose.

Bei Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom: Stationäre Einweisung !

(s. Verweis in Kapitel 8: Differenzialdiagnose)

5. Prognose und Risikostratifizierung bei KHK

Entscheidungshilfe: Prognose bei stabiler KHK

- Das unten genannte Instrument zur Prognoseabschätzung wurde an über 3000 Patienten entwickelt (58% Männer, 42% Frauen), die wegen neuer aufgetretener stabiler Angina Pectoris an eines von 156 kardiologischen Zentren bzw. Praxen in Europa überwiesen und ein Jahr später nachuntersucht wurden.
- Die einzelnen Risikofaktoren (linke Tabelle) erhalten Punktwerte gemäß ihrer prognostischen Relevanz.
- Die resultierende Punktsomme (rechte Tabelle) bezieht sich auf das Risiko von Tod jeder Ursache oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt innerhalb des nächsten Jahres.

Tabelle 6: Risikofaktoren mit Gewichtung als Punktwert gemäß ihrer prognostischen Relevanz

Risikofaktor	Punkte
Komorbidität ¹	
Nein	0
Ja	9
Diabetes mellitus	
Nein	0
Ja	6
Stärke der Angina pectoris (AP) ²	
I – normale Aktivität ohne Einschränkungen	0
II – normale Aktivität leicht eingeschränkt	5
III – normale Aktivität stark eingeschränkt	9
Dauer der Beschwerden ³	
≥6 Monate	0
<6 Monate	8
Ruhe-EKG: ST-Senkung oder T-Negativierung	
Nein	0
Ja	3
Linksventrikuläre Dysfunktion (Echo)	
Nein	0
Ja	11

Tabelle 7: Umrechnung der Punkte in die relative Wahrscheinlichkeit für Tod oder nicht-tödlichen Herzinfarkt (MI) im nächsten Jahr

Punktsumme	Relative Wahrscheinlichkeit für Tod oder MI [%]
0-10	1
11-20	2.5
21-25	5
26-30	9
31-35	14
36-40	23
41-45	35
= 46	45

Modifiziert nach Daly CA et al. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006; 332:262-7

Erläuterungen:

¹ Komorbidität: Eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen: zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Lebererkrankungen, manifeste pAVK, chronische Niereninsuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, chronisch-entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, SLE oder Misch-Kollagenose, Polymyalgia rheumatica usw.), Malignom (derzeit aktiv oder im letzten Jahr diagnostiziert)

² Stärke der Beschwerden (kanadische AP-Klassifikation):

I: normale Aktivität (z.B. Treppen steigen) verursacht keine Beschwerden, AP nur bei sehr starker, rascher oder ausgedehnter Aktivität

II: AP bei schnellen Gehen, Treppensteigen oder Steigungen, bzw. Gehen/ Treppensteigen nach Mahlzeiten, in Kälte, bei Wind oder unter emotionaler Belastung.

III: AP bei ein bis zwei Häuserblöcken (eben) oder einer Treppe (halbes Stockwerk)

³ Dauer der Beschwerden - beachte: je länger desto günstiger die Prognose

6. Basisdiagnostik bei KHK

Die Art und Intensität des diagnostischen Vorgehens richtet sich nach der Art der Beschwerden, der Versorgungsebene und der (Prätest-) Wahrscheinlichkeit für die KHK-Anamnese.

Anamnese

Das Symptom der „Angina pectoris“ zeichnet sich durch folgende Kriterien aus:

Lokalisation	Retrosternal, Ausstrahlung links > rechts, Kiefer, Nacken, Oberbauch, Rücken; in einigen Fällen komplett andere Region mit Ausstrahlung in den Thorax; Thorax manchmal überhaupt nicht betroffen.
Auslösemechanismen	Bei körperlicher oder emotionaler Belastung, Kälte, opulentem Essen etc.
Art	Enge / Druckgefühl, manchmal mit Brennen oder isoliert als Atemnot.
Dauer	Minutenlang im Zusammenhang mit Auslösemechanismus, nicht länger als 20 Minuten.

Die Wahrscheinlichkeit für eine KHK wird außerdem durch folgende Faktoren beeinflusst:

- Alter;
- Geschlecht;
- Hyperlipidämie;
- Diabetes mellitus;
- Arterielle Hypertonie;
- Rauchen;
- Adipositas;
- Bewegungsmangel;
- familiäre Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lbj. (Männer) / vor dem 65. Lbj. (Frauen) – Verwandte 1. Grades;
- psychosoziale Faktoren;
- früheres Inanspruchnahme-Verhalten (z. B.: Neigung zur Somatisierung).

Körperliche/technische Untersuchungen

Untersuchung von Herz- und Gefäßsystem	• Herz/Lunge – Auskultation (Aortenklappenstenose?); • Gefäßstatus (peripher, Carotis); • Größe/Gewicht (BMI).
Zeichen der Herzinsuffizienz	• Lunge, Lebergröße; • Einflußstauung, feuchte Rasselgeräusche, periphere Ödeme.
Technische Untersuchung	• Blutdruckmessung; • Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen.

Laboruntersuchungen

Laborchemische Untersuchungen leisten zur Diagnose einer chronischen KHK nur einen geringen Beitrag. Ein Kleines Blutbild kann helfen, eine Anämie festzustellen. Lipide und Blutzucker dienen der Erhebung des Risikostatus.

Lebensqualität
(s. Kapitel 14: Hausärztliche Langzeitbetreuung)

7. Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen

Algorithmus – V. a. Chronische KHK, Teil 1. Kardiologische Versorgungsebene

(verknüpft mit den Empfehlungen)^{*}

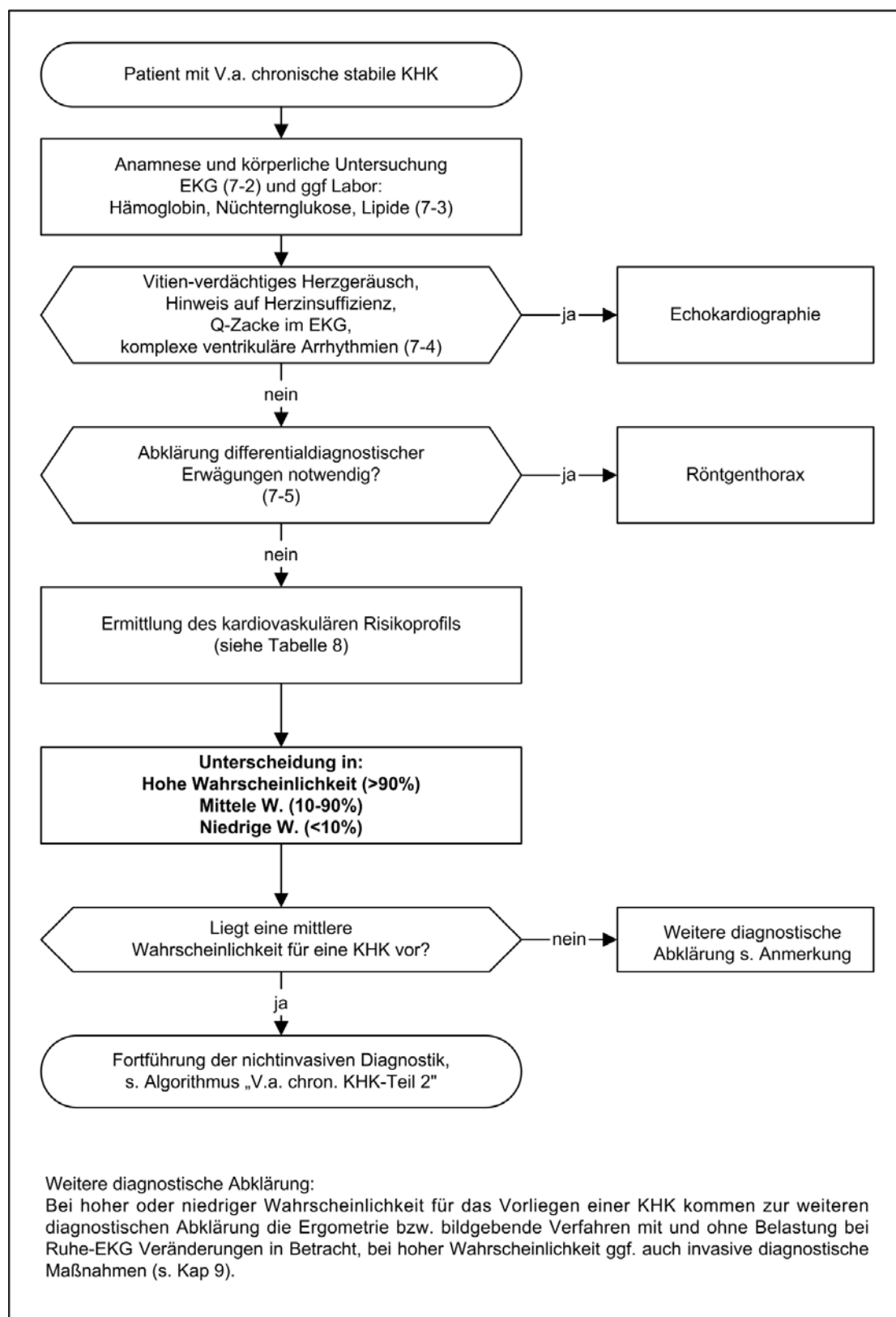


Abbildung 2: Algorithmus - V. a. Chronische KHK, Teil 1: Kardiologische Versorgungsebene

^{*} Die Algorithmen für die kardiologische Versorgungsebene sind mit den Empfehlungen verknüpft. Die Ziffern innerhalb der Aktions- und Entscheidungsknoten beziehen sich auf die entsprechenden Empfehlungen des Kapitels 7.

Algorithmus – V. a. chronische KHK, Teil 2. Kardiologische Versorgungsebene

(verknüpft mit den Empfehlungen)^x

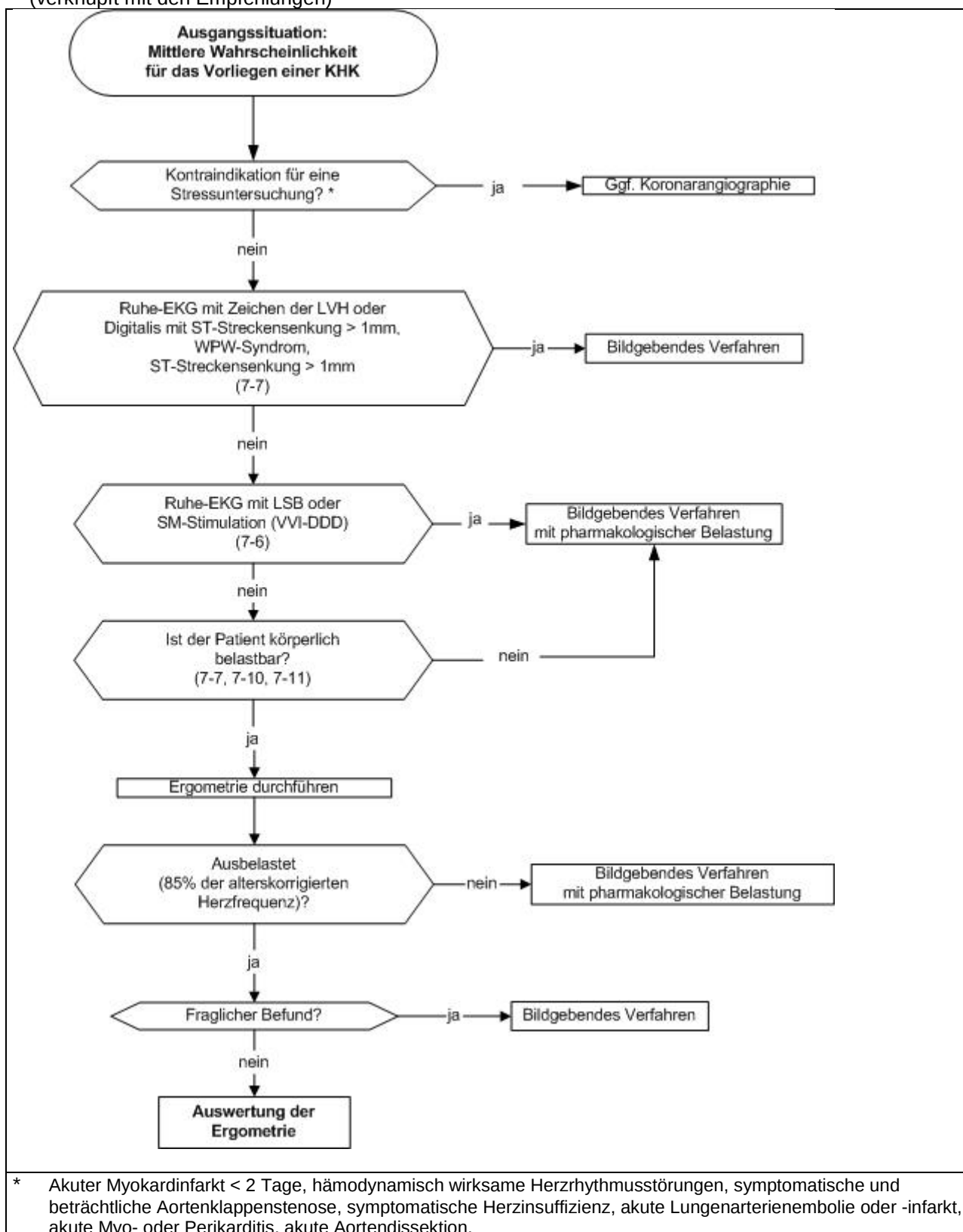


Abbildung 3: Algorithmus - V. a. Chronische KHK, Teil 2: Kardiologische Versorgungsebene

^x Die Algorithmen für die kardiologische Versorgungsebene sind mit den Empfehlungen verknüpft. Die Ziffern innerhalb der Aktions- und Entscheidungsknoten beziehen sich auf die entsprechenden Empfehlungen des Kapitels 7.

Algorithmus bei bekannter KHK – Primär- bzw. hausärztliche Versorgungsebene

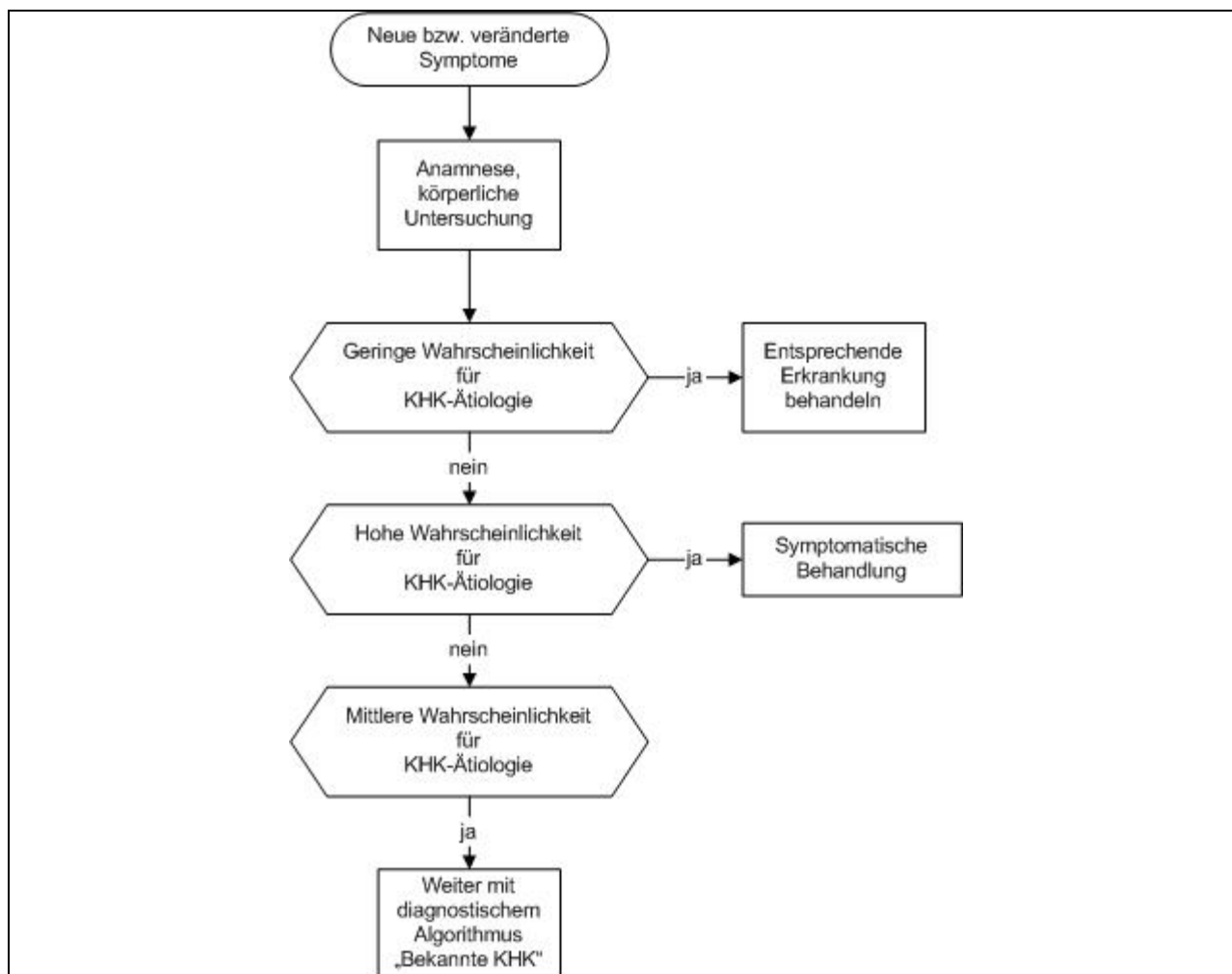


Abbildung 4: Algorithmus bei bekannter KHK - Primär- bzw. hausärztliche Versorgungsebene

Algorithmus bei bekannter KHK – Kardiologische Versorgungsebene

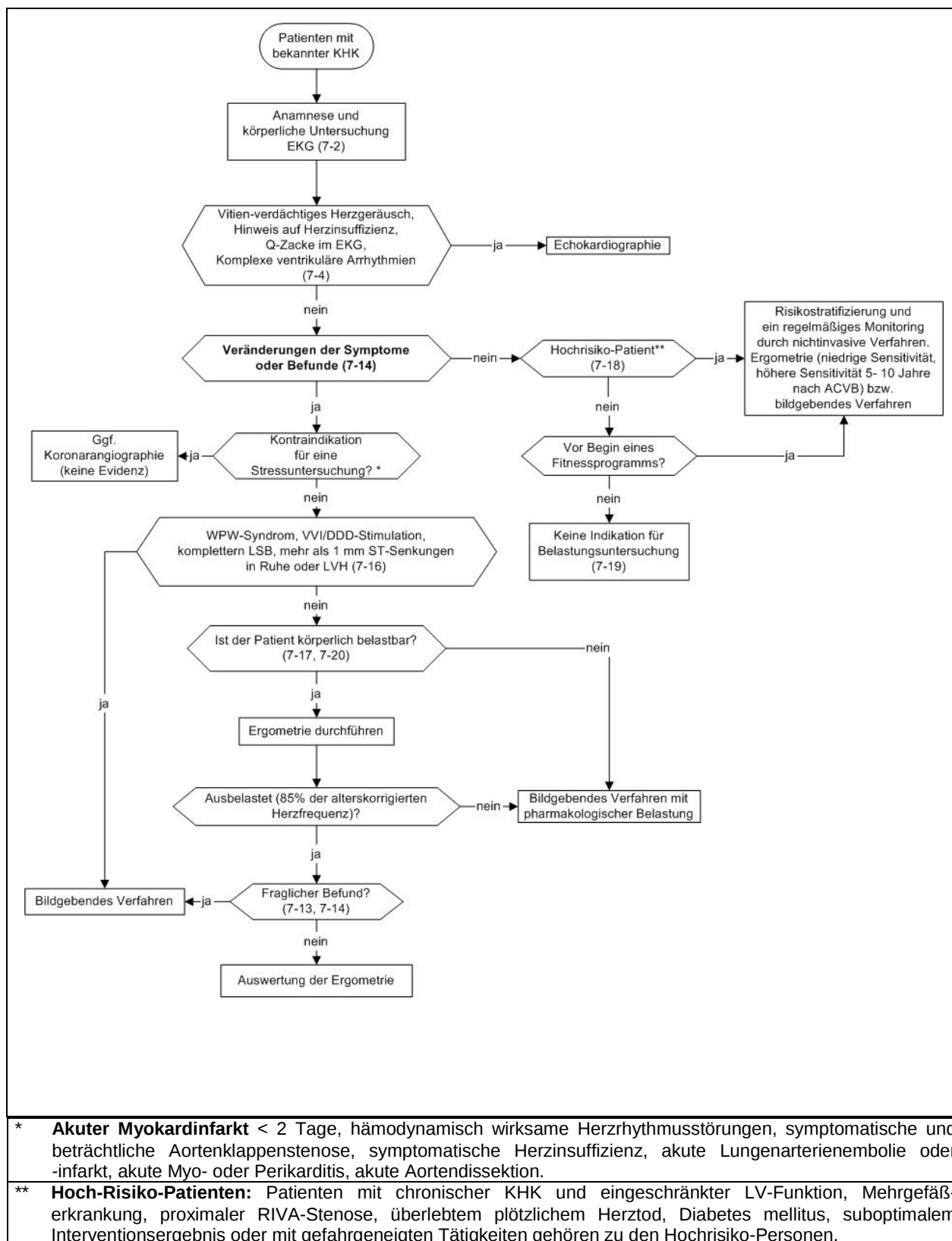


Abbildung 5: Algorithmus bei bekannter KHK - Kardiologische Versorgungsebene

Vortestwahrscheinlichkeit der chronischen koronaren Herzerkrankung

Die wesentlichen Ziele der Basisdiagnostik sind:

- die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit typischen und atypischen Angina-pectoris-Beschwerden als Grundlage für die Indikation zu einer weiterführenden Diagnostik,
- die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofils zur Planung der Therapie.

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK (s. Tabelle 8). Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle.

Tabelle 8: Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung aufgrund der Parameter Alter, Geschlecht und Symptome in Abhängigkeit des Vorliegens weiterer Risikofaktoren.

Alter [Jahre]	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	Nicht anginöse Brustschmerzen		Atypische Angina		Typische Angina	
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-25	45-79	10-47	80-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

Die erste Zahl steht für das Risiko für Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, die zweite Zahl für Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und Nikotinabusus.

Alle Aussagen gelten für Patienten mit unauffälligem Ruhe-EKG. Bei ST-Streckenveränderungen oder Q-Zacken steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK weiter.

Typische und atypische Angina-pectoris-Beschwerden

Typische Angina pectoris:

- 1) retrosternale Schmerzen oder Beschwerden;
- 2) durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress provozierbar;
- 3) Besserung durch Ruhe und/oder Nitro.

Atypische Angina pectoris:

Thorakale Schmerzen oder Beschwerden, die einen der o. g. Punkte nicht aufweisen.

Wichtige Anmerkung zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit

CAVE: Die zugrundegelegten Studien wurden in Universitätskrankenhäusern (tertiäre Institutionen) durchgeführt. Eine Überprediktion der KHK bei Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen. Im hausärztlichen Versorgungsbereich ist deshalb Vorsicht gegenüber der Anwendung der Tabellen angebracht.

Bildgebende Verfahren

- Stress-Echokardiographie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dobutamin);
- Myokardszintigraphie (alle gängigen Tracer) mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dipyridamol oder Adenosin);
- Dobutamin Stress Magnetresonanztomografie (DSMR);
- Myokard-Perfusions-MRT mit pharmakologischer Belastung (Dipyridamol oder Adenosin).

Wann immer möglich, sollte eine physiologische (körperliche) Belastung bevorzugt durchgeführt werden.

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK[*]	
7-1 Bei der Wahl der bildgebenden Verfahren soll die jeweilige Verfügbarkeit und Erfahrung der Einrichtung mit in Betracht gezogen werden. Die Wahl der bildgebenden Verfahren soll zur Erreichung der bestmöglichen Bildqualität an den jeweiligen Patienten angepasst werden.	↑↑
7-2 Bei allen Patienten ohne offensichtlich nicht-kardialen thorakalen Schmerz soll ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen angefertigt werden.	↑↑
7-3 Bei Patienten mit V.a. KHK sollen bei der initialen Vorstellung die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, positive Familienanamnese und Adipositas abgeklärt und ggf. folgende Blutuntersuchungen durchgeführt werden:· • Hämoglobin. • Nüchtern-glucose. • Nüchternfette (Gesamtcholesterin mit LDL und HDL-Fraktionen, Triglyzeride).	↑↑
7-4 Eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe sollen alle Patienten mit • Vitien-verdächtigen Herzgeräuschen; • Hinweisen für eine Herzinsuffizienz; • Zustand nach Myokardinfarkt oder Q-Zacken im EKG; • ventrikulären Arrhythmien erhalten. Regelmäßige echokardiographische Routineuntersuchungen bei stabiler Klinik und ohne geplante Therapieänderung sollen nicht durchgeführt werden.	↑↑
7-5 Ein Röntgen-Thorax kann zur Abklärung von differentialdiagnostischen Erwägungen eingesetzt werden.	↔
7-6 • Ein Belastungs-EKG soll bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit auf eine KHK aufgrund von Alter, Geschlecht und klinischer Symptomatik durchgeführt werden. • Aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit der ST Strecken, sollten Patienten mit WPW-Syndrom, Schrittmacher-Stimulation (VVI /DDD), ST Strecken-Senkungen in Ruhe >1mm oder Linksschenkelblock nicht ergometrisch untersucht werden. • Patienten mit Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie oder Digitalismedikation und ST-Strecken-Senkungen in Ruhe <1mm können eingeschränkt untersucht werden.	↑↑
7-7 Bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit oder bei Patienten, die nicht soweit belastungsfähig sind, dass sich im Belastungs-EKG ein relevanter Befund ergeben würde, soll ein bildgebendes Verfahren mit pharmakologischer Belastung durchgeführt werden.	↑↑

^{*} Die Empfehlungen sind verknüpft mit dem Algorithmus: Verdacht auf Chronische KHK, Teil 1 und 2 – Kardiologische Versorgungsebene

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK (Fortsetzung)	
7-8 Ein Belastungs-EKG kann bei Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK aufgrund von Alter, Geschlecht und klinischer Symptomatik zur Ischämiediagnostik durchgeführt werden.	↔
7-9 Bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen eine Ergometrie nicht sinnvoll ist, kann eine Untersuchung mit einem bildgebenden Verfahren unter körperlicher Belastung durchgeführt werden, wenn sie im Ruhe-EKG folgende Veränderungen aufweisen: • Präexzitations-Syndrom (WPW); • mehr als einen Millimeter ST-Senkung. oder es kann eine Myokardperfusions-Untersuchung mit Adenosin oder Dipyridamol durchgeführt werden bei: • Kammerrhythmus durch Schrittmacher; • Linksschenkelblock.	↔
7-10 Ein bildgebendes Verfahren unter körperlicher oder pharmakologischer Belastung (abhängig von den Ruhe-EKG Veränderungen) kann bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zur Bestimmung von Ausmaß, Schweregrad und Lokalisation von Ischämie durchgeführt werden.	↔
7-11 Ein Myokardperfusions-Untersuchung mit Adenosin oder Dipyridamol soll bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für KHK durchgeführt werden, wenn eine der folgenden EKG-Veränderungen vorliegt: • Kammerrhythmus durch Schrittmacher; • Linksschenkelblock.	↑↑
7-12 Bei Patienten mit folgenden Ruhe-EKG-Veränderungen soll eine bildgebende Belastungsuntersuchung als Alternative zum Belastungs-EKG bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt werden: • Präexzitations-Syndrom (WPW) ; • mehr als einem Millimeter ST-Senkung in Ruhe inklusive derer mit LVH/Digitalis-Medikation.	↑↑
7-13 Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und nicht aussagekräftiger Ergometrie soll eine bildgebende Belastungsuntersuchung durchgeführt werden.	↑↑

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK*	
7-14 Bei Patienten mit bekannter KHK und Veränderungen der Symptome und Befunde und Verdacht auf Progression soll ein Belastungs-EKG empfohlen werden.	↑↑
7-15 Vor Revaskularisation sollte ein Ischämienachweis vorliegen.	↑
7-16 - Ein Belastungs-EKG ist bei Patienten mit WPW-Syndrom, VVI/DDD-Stimulation, komplettem Linksschenkelblock, mehr als 1 mm ST-Senkungen in Ruhe oder Linksherzhypertrophie nicht ausreichend aussagefähig. - In diesen Fällen sollte ein bildgebendes Verfahren eingesetzt werden.	↑
7-17 Bei Patienten mit bekannter KHK und Veränderungen der Symptome und Befunde, die nicht soweit belastungsfähig sind, dass sich im Belastungs-EKG ein relevanter Befund ergeben würde, soll eine bildgebende Untersuchung mittels pharmakologischer Belastung als Alternative zum Belastungs-EKG durchgeführt werden.	↑↑
7-18 - Patienten mit chronischer KHK und eingeschränkter LV-Funktion, Mehrgefäßerkrankung, proximaler RIVA-Stenose, überlebtem plötzlichen Herztod, Diabetes mellitus, suboptimalem Interventionsergebnis oder mit gefahrgeneigten Tätigkeiten gehören zu den Hochrisiko-Personen. - Bei diesen sollte in enger Kooperation mit Kardiologen eine Risikostratifizierung und ein regelmäßiges Monitoring durch nichtinvasive Verfahren durchgeführt werden (s. auch Überweisungskriterien Kapitel 15).	↑
7-19 Die Ergometrie zur Risikostratifizierung bei asymptomatischen Patienten mit bekannter KHK nach Revaskularisation soll nicht durchgeführt werden, da das Untersuchungsergebnis keine sichere Vorhersage zulässt (insuffiziente Daten für definitive Empfehlungen hinsichtlich Testverfahren und Häufigkeit).	↓↓
7-20 Bei Patienten mit bekannter KHK, die trotz Therapie nach symptomfreiem Intervall erneut symptomatisch werden und bei denen die Ischämie-lokalisierung, die funktionelle Relevanz einer Stenose und/oder Vitalität von Bedeutung sind, sollte eine bildgebende Untersuchung unter körperlicher oder pharmakologischer Belastung als Alternative zum Belastungs-EKG durchgeführt werden.	↑
7-21 Bei asymptomatischen Patienten mit KHK kann vor Aufnahme eines Fitnessprogramms eine Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung durchgeführt werden. Dies darf keine Barriere darstellen zur Aktivität im Alltag.	↔

* Die Empfehlungen sind verknüpft mit dem Algorithmus bei bekannter KHK – Kardiologische Versorgungsebene.

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK (Fortsetzung)

7-22

- Zur Evaluierung von Vitalität in dysfunktionalem Myokard können eine Szintigraphie, eine Stress-Echokardiographie, eine Stress-MRT, eine kontrastmittelverstärkte MRT oder eine PET durchgeführt werden.
- Die Hauptindikation für die Vitalitätsdiagnostik sind Patienten mit stabiler chronischer KHK, myokardialer Dysfunktion und Luftnot als Hauptsymptom. Die Wahl des nichtinvasiven Verfahrens sollte anhand der Verfügbarkeit und Erfahrung des jeweiligen Zentrums erfolgen.
- Die meisten Daten liegen für die Szintigraphie und die Stress-Echokardiographie vor. In den letzten Jahren kommt die MRT mit Dobutamin und kontrastmittelverstärkt zum Einsatz und zeigt gute Ergebnisse im Vergleich mit den anderen Techniken und der kontraktile Erholung.



8. Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnosen der KHK ^x	
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Akuter oder subakuter Myokardinfarkt, Myokarditis, Perikarditis, Aortendissektion, Kardiomyopathie, Vitien (insbesondere Aortenklappenstenose), Mitralklappenprolaps, hypertensive Krisen, (supra-) ventrikuläre Tachykardien, Postkardiotomie-Syndrom (Dressler- Syndrom).
Mediastinale Erkrankungen	Tumor, Raumforderungen, Mediastinitis, Aortenaneurysma.
Pulmonale Erkrankungen	Lungenembolie, Pleuritis, Pneumonie, Pneumothorax, Tumor, Metastasen, Raumforderungen
Erkrankungen des Nervensystems und des Bewegungsapparates	HWS-BWS Syndrome, Interkostalneuralgien, Tietze-Syndrom (schmerzhafte Sternalansätze der 2. und 3. Rippe), Morbus Zoster, Myopathien, Metastasen.
Gastrointestinale Erkrankungen	Refluxösophagitis, Hiatushernie, Ösophagus-Divertikel, Ösophagus-Spasmen, Achalasie, Gastritis, Ulcuskrankheit, Gallen-, Pankreas- und Milzerkrankungen, Roemheld-Syndrom.
Vegetative und psychische Erkrankungen	Funktionelle Herzbeschwerden, Panikattacken, latente Depression, Hypertentions-Syndrom.

Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom (Verweis)
Die vorliegende VersorgungsLeitlinie bezieht sich ausschließlich auf die chronische KHK. Auf Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom gehen u. a. folgende Leitlinien ein: DGK-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Akutes_Koronarsyndrom.pdf DGK-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. http://www.dgk.org/leitlinien/LL_ACS_Teil_2.pdf Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Publication: European Heart Journal 24, 28–66 : 2003. Task force of the ESC. http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/18AB1C95-7959-4D2D-A40E-BA51DE4052FA/0/AMI_02.pdf The task force for PCI of the ESC: Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions (2005). http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/8A67A7F4-B954-4137-9E82-BA867FAB1320/0/PClehi138aheadofpringMarch152005.pdf ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf

^x Die vorliegende VersorgungsLeitlinie bezieht sich auf die **Chronische** KHK

9. Invasive Diagnostik: Indikationen

Risikostratifizierung

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK. Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle.

Abschätzung der Indikationsstellung (Prognosebewertung)

Gemeinsam mit dem Patienten ist die Entscheidung zur invasiven Diagnostik im Rahmen einer differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Nutzen- und Risikoabschätzung vorzunehmen. Dabei sind folgende, das individuelle Risiko des Patienten beeinflussenden Faktoren zu berücksichtigen:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • NYHA-Klasse; • Hypertonie-Anamnese; • Infarkt-Anamnese; • ST-Senkung im Ruhe-EKG; | <ul style="list-style-type: none"> • Alter; • Geschlecht; • Herzinsuffizienz; • sonstige Manifestationen der Arteriosklerose; • kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe oben). |
|--|---|

Invasive Diagnostik: Bedeutung der Koronarangiographie

Empfehlungen zur diagnostischen Koronarangiographie bei Patienten mit V.a. Angina, einschließlich der Patienten mit bekannter KHK und signifikanter Änderung der Angina-Symptome.

Quelle: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina
<http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>

9-1	Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom entwickelt haben, empfohlen werden (s. Verweis in Kapitel 8: Differenzialdiagnose).	↑↑
9-2	Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten mit unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie anhaltender Angina pectoris (CCS Klasse III und IV) empfohlen werden.	↑↑
9-3	Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten mit pathologischem Ergebnis der nichtinvasiven Untersuchungen (s. Kapitel 7: Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen), unabhängig von der Schwere der Angina pectoris, empfohlen werden.	↑↑

Die diagnostische Koronarangiographie kommt in Betracht für Patienten mit klinischem Risikoprofil (siehe Risikostratifizierung) und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen nichtinvasive Verfahren keine konklusiven Ergebnisse ergeben haben oder diese nicht anwendbar sind.	
9-4 Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben, empfohlen werden [×] .	↑↑
9-5 Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten mit Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz bei unbekanntem Koronarstatus bzw. V.a. Progression der KHK empfohlen werden [×] .	↑↑
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen für Patienten mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit nach nichtinvasiver Diagnostik [×] .	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen für Patienten mit stabiler Angina pectoris (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung, aber ohne nachweisbare Ischämie [×] .	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen nach Intervention (CABG oder PCI) ohne wieder aufgetretene Angina pectoris und ohne nichtinvasiven Ischämienachweis.	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG).	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer hohen Komorbidität, bei denen das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose.	

[×] Bei nachgewiesener Expertise und adäquater Ausstattung möglicherweise durch Schichtbildverfahren CMR (MSCT) mit hoher Genauigkeit diagnostizierbar (Kapitel 7).

10. Risikofaktoren-Management, Prävention

- Durch konsequente Umsetzung präventiver Maßnahmen wird die Prognose und die Leistungsfähigkeit der KHK-Patienten nachweislich und deutlich verbessert.
- Nichtmedikamentöse Therapiestrategien (Lebensstiländerungen) sind als Grundlage des Risikofaktoren-Managements unverzichtbar.
- Kontinuierliche Aufklärung, Beratung und Schulung sind wesentliche Elemente des Risikofaktorenmanagements.

Fettstoffwechselstörungen	
Die LDL-Cholesterinsenkung ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung der Atherosklerose und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Letalität verbunden.	
10-1 Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sollen die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie darstellen, sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend.	↑↑
10-2 Im Rahmen einer medikamentösen Lipid-Senkung stellen aufgrund der überlegenen Datenlage Statine die Medikamente der ersten Wahl dar.	↑↑
10-3 Alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen ein Statin erhalten, da bei ihnen Statine auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen.	↑↑
s. auch Kapitel 11: Medikamentöse Therapie, cholesterinsenkende Medikamente	

Hypertonie	
10-4 Bei allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie soll der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und behandelt werden.	↑↑
10-5 Bei Patienten mit KHK und Blutdruckwerten > 140/90 mmHg (Behandlungsziel) ist eine medikamentöse Behandlung indiziert.	↑↑
10-6 Hierbei sollten prioritär Antihypertensiva zum Einsatz kommen, deren Wirksamkeit zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse belegt ist (Diuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, langwirksame Kalziumantagonisten, Angiotensin1-Blocker).	↑↑

Diabetes mellitus	
Patienten mit KHK und Diabetes gehören zu einer Hochrisikogruppe, die ein besonders strenges Risikofaktoren-Management erfordern. Die Therapieziele sind:	
10-7 Normoglykämische Blutzuckereinstellung.	↔
10-8 Blutdrucksenkung < 130 / 80 mmHg.	↑↑
10-9 Senkung der Blutfette, Gewichtsreduktion.	↑↑
s. auch: Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, http://www.versorgungsleitlinien.de	

Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität	
Psychosoziale Risikofaktoren tragen zur Entstehung der KHK bei und beeinflussen deren Prognose negativ.	
Betroffen sind vor allem Patienten mit Depression, fehlendem sozialem und emotionalem Rückhalt.	
10-10 Beim Risikofaktoren-Management sollten die individuellen psychosozialen Risikofaktoren des KHK-Patienten berücksichtigt werden.	↑
10-11 Dazu sind ggf. geeignete unterstützende, psychotherapeutische und/oder medikamentöse Maßnahmen einzuleiten.	↔

Lebensstil: Ernährung, Rauchen, Training, Gewicht	
Ernährung	
10-12 Im Rahmen der Therapie soll der behandelnde Arzt den Patienten über eine KHK-spezifische gesunde Ernährung beraten.	↑
10-13 Es wird eine kaloriengerechte, fettarme, ballaststoffreiche Ernährung empfohlen, die reich an Früchten, Gemüse und Kohlenhydraten ist und wenig gesättigte Fette enthält.	↑

10-14	Moderater Alkoholgenuss ist – sofern keine Kontraindikationen existieren – in Grenzen erlaubt: Männer < 30 g/Tag, Frauen < 20 g/Tag (1 g Alkohol = 7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100 ml: Bier 2-5; Wein 6-11; Sekt 7-10; Branntwein 32-50). Alkoholgenuss soll mit dem Arzt besprochen werden.	↑
--------------	---	---

Rauchen		
10-15	Die vollständige Beendigung des Rauchens (Abstinenz) ist die wichtigste therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen.	↑↑
10-16	Der behandelnde Arzt soll den Patienten über die besonderen Risiken des Rauchens für die KHK aufklären, spezifisch beraten und dringlich empfehlen, das Rauchen aufzugeben.	↑
10-17	Es ist festzustellen, ob der Raucher zu dieser Zeit bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen. Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.	↑
Für die Wirksamkeit einiger nichtmedikamentöser Verfahren zur Raucherentwöhnung wie z. B. für die ärztliche Beratung, für Selbsthilfeinterventionen, aber insbesondere auch für verhaltenstherapeutische Methoden gibt es gute Belege.		
Die Wirksamkeit von Nikotin hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen.		
s. auch: AkdÄ-Therapieempfehlungen Tabakabhängigkeit, http://www.akdae.de		

Training		
Durch regelmäßiges körperliches Training kann die Morbidität von KHK-Patienten gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.		
10-18	Als Anhalt wird ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (3-7 x pro Woche, je 15-60 Minuten) bei 40-60 % der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämiefreien Bereich empfohlen.	↑

Übergewicht	
Body Mass Index und Taillenumfang korrelieren mit der Häufigkeit von KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ-2, arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Störungen der Hämostase.	
10-19 Patienten mit einem Body Mass Index von 27-35 kg/m ² und einer KHK ist nahe zu legen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um 5-10 % zu reduzieren.	↑
10-20 Patienten mit einem Body Mass Index > 35 kg/m ² wird empfohlen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um mehr als 10 % zu reduzieren.	↑

Das Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ der ersten Auflage wurde durch die 2011 aktualisierte Version dieses Kapitels ersetzt, welche bislang als „NVL Chronische KHK – Modul Medikamentöse Therapie“ separat veröffentlicht war.

Weitere Informationen siehe im Kapitel H 11.

11. Medikamentöse Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Prognoseverbessernde Therapie	
Thrombozytenaggregationshemmer	
11-1 Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.	↑↑↑
11-2 Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.	↑
Kombinierte Antikoagulation	
11-3 Bei Patientinnen/Patienten mit chronisch stabiler KHK und einer Indikation zur oralen Antikoagulation ist eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung nicht sinnvoll. Die folgenden Empfehlungen behandeln Ausnahmen, die sich durch koronare Interventionen und/oder das akute Koronarsyndrom (< 12 Monate) ergeben.	Statement
Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“	
11-4 Bei Patientinnen/Patienten nach koronarer Stentimplantation und Indikation zur oralen Antikoagulation sollte eine Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) durchgeführt werden.	↑↑
11-5 Um die Dauer der Triple-Therapie möglichst kurz zu halten und damit die Gefahr schwerwiegender Blutungen zu verringern, sollten bei oral antikoagulierten Patientinnen/Patienten Bare Metal Stents (BMS) eingesetzt werden.	↑
11-6 Nach koronarer Stentimplantation mit einem BMS sollte mit der Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) für 4 Wochen behandelt werden.	↑↑
11-7 Bei Patientinnen/Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und Implantation eines BMS ist nach Abschluss der 4-wöchigen Triple-Therapie postinterventionell die alleinige Gabe der oralen Antikoagulation ausreichend.	↔
11-8 Bei Patientinnen/Patienten unter oraler Antikoagulation kann die Durchführung der Koronarangiographie und der perkutanen Koronarintervention (PCI) über den Radialiszugang Vorteile bieten.	↔
11-9 Für die Dauer der Triple-Therapie sollte ein INR im unteren therapeutischen Zielbereich gewählt werden (z. B. 2 – 2,5).	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-10 Nach aortokoronarer Bypassoperation und Notwendigkeit zur Antikoagulation soll postoperativ die alleinige Antikoagulation fortgeführt werden.	↑↑
11-11 Bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne Stentimplantation und ohne aortokoronare Bypassoperation kann bei geringem Blutungsrisiko für 1 Jahr die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich zur oralen Antikoagulation sinnvoll sein.	↔
11-12 Bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom und BMS-Implantation kann nach 4 Wochen Triple-Therapie bei geringem Blutungsrisiko für 1 Jahr die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich zur oralen Antikoagulation sinnvoll sein.	↔
11-13 Bei akutem Koronarsyndrom und aortokoronarer Bypassoperation soll bei Notwendigkeit zur Antikoagulation postoperativ die orale Antikoagulation ohne Thrombozytenaggregationshemmung fortgeführt werden.	↑↑
Lipidsenker	
11-14 HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.	↑↑
11-15 Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.	↑↑
11-16 Bei Nebenwirkungen unter Statinen sollte durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.	↑
11-17 Bei Unverträglichkeit von Statinen kann zur Lipidsenkung ein anderes Medikament in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer).	↔
Betarezeptorenblocker	
11-18 Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).	↑↑
11-19 Patientinnen/Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat).	↑↑

11-20	Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten Betablocker als blutdrucksenkendes Medikament der ersten Wahl angewendet werden, da eine günstige sekundärpräventive Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos und gegebenenfalls der KHK-Symptomatik zu erwarten ist.	↑
11-21	Die Dosierung kann für Personen nach aktuellem Herzinfarkt so titriert werden, dass eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf < 70 Schläge pro Minute (Sinusrhythmus) erreicht wird.	↔
Hemmer des RAA-Systems		
11-22	Alle Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.	↑↑
11-23	Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung sowie Reduktion der Morbidität und Sterblichkeit eingesetzt werden.	↑
11-24	Bei allen Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, sollen AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden.	↑↑
Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris		
Betarezeptorenblocker		
11-25	Betarezeptorenblocker sollen zur Verminderung von Angina-pectoris-Symptomen und/oder dadurch zur Verbesserung der Belastungstoleranz angewendet werden. Sie sind wegen der gleichzeitigen Prognoseverbesserung Medikamente der ersten Wahl.	↑↑
Kalziumkanalblocker		
11-26	Langwirksame Kalziumkanalblocker können nachrangig zu Betarezeptorenblockern zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.	↔
11-27	Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind als Monotherapie im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.	Statement
Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung		
11-28	Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.	↑↑
11-29	Nitrate und Nitratanaloga sollten nur zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.	↑
11-30	Der If-Ionenkanalblocker Ivabradin kann zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Therapie mit Betarezeptorenblockern eingesetzt werden.	↔

11-31 Das Piperazinderivat Ranolazin kann alternativ zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern eingesetzt werden. Ranolazin kann – bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Betarezeptorenblocker – in Kombination mit diesen eingesetzt werden.	↔
Weitere Maßnahmen	
Gripeschutzimpfung	
11-32 Bei Patientinnen/Patienten mit symptomatischer KHK sollte die jährliche Gripeschutzimpfung durchgeführt werden.	↑
Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis	
11-33 Eine Hormontherapie soll zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht angewendet werden.	↓↓
11-34 Chelattherapie, Phytotherapie und Vitaminsupplementierung sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.	↓↓

12. Revaskularisationstherapie

Einführung, allgemeine Empfehlung und Tabelle

Die Therapie der Patienten mit KHK ist einem ständigen Wandel unterworfen. Dies trifft für alle Behandlungsoptionen medikamentös, interventionell oder chirurgisch zu.

Die kontinuierliche Fortentwicklung der Revaskularisationstechniken zusammen mit der Einführung innovativer Technologien macht deutlich, dass vergleichende Studien das Risiko beinhalten, dass Behandlungsstrategien sich wesentlich (besonders zutreffend für interventionelle Techniken) ändern, noch bevor die randomisierten Studien abgeschlossen und publiziert sind.

Die vorliegenden Empfehlungen begründen sich aus prospektiv-randomisierten Vergleichsstudien und Risiko-adjustierten Analysen großer Behandlungskohorten, untersetzt von Meta-Analysen. Die Behandlungsempfehlungen beruhen auf kontrollierten Studien, Metaanalysen und Registerdaten.

Differenzierende Empfehlungen für Patienten mit Diabetes mellitus und/oder reduzierter Ventrikelfunktion können derzeit noch nicht gemacht werden.

12-1

Vor einer Revaskularisation sind Patienten über die Wirksamkeit konservativer, interventioneller und chirurgischer Maßnahmen in Bezug auf die Therapieziele Symptomatik/Lebensqualität und Prognose zu informieren.



Tabelle 9: Konservative Behandlung versus PCI und CABG bei Chronischer KHK

Option	konservative Behandlung	PCI	CABG
Definition	Gabe von antianginösen (Nitrate usw.) und prognoseverbessernden Medikamenten (ASS, Betablocker usw.), Modifikation von verhaltensbezogenen Risikofaktoren.	Schnelle Entwicklung von PTCA→Stent→ Stent mit Beschichtung (DES). Konservative Behandlung als Begleittherapie eingeschlossen.	Schnelle Entwicklung zu mehr - A.thorac.int. (Mammaria) - OPCAB ect. Konservative Behandlung als Begleittherapie eingeschlossen.
Therapieziel Prognose	Wirksamkeit von Thrombozyten-Aggregationshemmern, Betablockern, Statinen in Plazebo-kontrollierten Studien mehrfach nachgewiesen.	Bisher keine Überlegenheit für Tod/MI im Vergleich zu konservativer Behandlung bei stabiler KHK nachgewiesen.	Überlegenheitsnachweis im Vergleich zu konservativer Behandlung beruht auf älteren Studien (allerdings Fortschritte bei medikamentöser und chirurgischer Therapie); Überlegenheit gegen PCI bisher bei 3-Gefäßerkrankung, reduzierter Kammerfunktion bewiesen.
Therapieziel Symptomatik, Quality of Life	Studienlage weniger eindeutig.	Wirksamer als konservativ.	Effekt nachhaltiger als PCI (auch neue Studien, auch DES, auch im Alter).
bevorzugter Einsatz („Stärken“)	Gut kontrollierte/ kontrollierbare Symptomatik. Patient lehnt invasives Vorgehen ab.	Angina pectoris medikamentös nicht beherrschbar.	Angina pectoris medikamentös nicht beherrschbar. Mehrgefäß-Erkrankung, linke Hauptstamm-Stenose.
Abzuratende Indikation („Schwächen“)		Konservativ gut kontrollierte Symptomatik bei Niedrig-Risiko.	Konservativ gut kontrollierte Symptomatik bei Niedrig-Risiko.

Spezielle Empfehlungen

Die folgenden Empfehlungen gelten für die klinische Situation:

Diagnose einer chronischen KHK mit stabiler Angina pectoris/Anginaäquivalent und planbarer Revaskularisation (unabhängig von der Ventrikelfunktion).

Koronare Herzkrankheit mit signifikanter ($\geq 50\%$) linkskoronärer Hauptstammstenose

12-2

- Bei linkskoronärer signifikanter Hauptstammstenose soll die operative Revaskularisation (ACB) angestrebt werden. Sie ist in Bezug auf Überleben, MACE und Lebensqualität der PCI und der konservativen Therapie überlegen.
- Inoperablen Patienten und Patienten, die nach sorgfältiger Aufklärung eine operative Revaskularisation ablehnen, kann alternativ die PCI empfohlen werden. Dies gilt für die Therapieziele Verbesserung der Prognose und Lebensqualität.

↑↑

Koronare Mehrgefäßerkrankung mit hochgradigen proximalen Stenosen ($> 70\%$)

12-3

- Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung sollen revaskularisierende Maßnahmen empfohlen werden, da dadurch die Lebensqualität erhöht werden kann und sie – nach Expertenmeinung und Registerdaten – auch zu einer Verbesserung der Prognose führen.
- Bei Mehrgefäßerkrankung soll eine komplette Revaskularisation angestrebt werden.
- Bei 3-Gefäßerkrankung ist der ACB das primäre Vorgehen und die PCI das sekundäre Vorgehen.

↑↑

12-4

Patienten mit proximaler RIVA-Stenose ($\geq 70\%$) sollten unabhängig von der Symptomatik einer revaskularisierenden Maßnahme zugeführt werden.

↑

12-5

Alle anderen Patienten ohne RIVA-Stenose mit symptomatischer, medikamentös nicht adäquat beherrschbarer Eingefäßerkrankung sollen mit einer revaskularisierenden Maßnahme (in der Regel PCI) aus antianginöser Indikation behandelt werden.

↑↑

12-6

- Älteren Patienten (> 75 Jahre) mit ausgeprägter, persistierender, trotz medikamentöser Therapie bestehender Symptomatik soll die Revaskularisation empfohlen werden.
- PCI und ACB führen im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung der KHK, ohne eine erhöhte Sterblichkeit zu bedingen. Sie sollten auch bei alten Patienten mit ausgeprägter persistierender Symptomatik trotz medikamentöser Therapie empfohlen werden.

↑↑

13. Rehabilitation

Definition und Phasen der Rehabilitation	
Definition und Zielsetzung	
Die kardiologische Rehabilitation ist der Prozess, bei dem herzkranken Patienten mit Hilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration wieder zu erlangen und langfristig aufrecht zu erhalten.	
13-1 Die kardiologische Rehabilitation soll ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten sein.	↑↑
13-2 Individuell angepasste Trainingsprogramme sollen die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation bilden.	↑↑
Phasen	
Phase I umfasst die Frühmobilisation der Patienten bereits im Krankenhaus.	
Phase II umfasst die Rehabilitation (ambulant oder stationär), die unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung erfolgt (Anschlussheilbehandlung (AHB), Anschlussrehabilitation (AR)).	
13-3 Phase III sollte als lebenslange Nachsorge und Betreuung am Wohnort in der Regel von niedergelassenen Ärzten ggf. in Verbindung mit ambulanten Herzgruppen geleistet werden.	↑

Phase II der Rehabilitation (AHB; AR)	
Reha-Schnittstellenmanagement	
Nach akutem Koronarsyndrom (ACS) oder Bypass-Operation mit unkompliziertem Verlauf kann die Phase II-Rehabilitation ohne zusätzliches Risiko bereits nach einer Woche begonnen werden.	
Es wird empfohlen, den Übergang von Phase I in Phase II ohne Unterbrechung der Behandlungskette zu gewährleisten.	
13-4 Die Entscheidung, ob die Phase II-Rehabilitation ambulant oder stationär erfolgt, sollte medizinische und psychosoziale Gesichtspunkten den Wunsch des Patienten und die Verfügbarkeit von geeigneten Rehabilitationseinrichtungen berücksichtigen.	↑

Reha-Indikationen	
Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation	
13-5 soll nach ST-Hebungsinfarkt empfohlen werden.	↑↑
13-6 sollte auch nach einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non-STEMI) empfohlen werden.	↑
13-7 soll nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) empfohlen werden.	↑↑
13-8 - sollte in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI empfohlen werden - bei ausgeprägtem Risikoprofil, - bei besonderem Schulungsbedarf, - bei Compliance-Problemen.	↑

Reha-Inhalte	
Die Inhalte der multidisziplinären kardiologischen Rehabilitation umfassen im Wesentlichen vier Bereiche: - somatischer Bereich; - edukativer Bereich; - psychologischer Bereich; - sozialer Bereich.	
Somatischer Bereich	
13-9 Zu den Aufgaben der Phase II-Rehabilitation sollten die Risikostratifizierung, medizinische Überwachung, Betreuung und Mobilisierung der Patienten, die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention (einschließlich körperlichem Training) gehören.	↑↑
Edukativer Bereich	
Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten werden folgende Programme und Schulungsinhalte nach Verfügbarkeit und individuellem Bedarf empfohlen:	
Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen.	
Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren und Risikoerkrankungen.	

Bestandteil und Bedeutung eines gesundheitlich günstigen Lebensstils (z. B. gesunde Ernährung, individuell angepasstes körperliches Training).	
Verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Übergewichtige und Raucher.	
Stressbewältigung und/oder Entspannungstraining.	
Spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutzuckerselbstkontrolle, Blutdruckselbstkontrolle, INR-Selbstkontrolle).	
13-10	
Auch Angehörige betroffener Patienten sollen in die Beratungen und Schulungen einbezogen werden, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (Partnerprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung).	↑↑↑
Psychologischer Bereich	
Zu Beginn einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme wird ein validiertes psychologisches/psychiatrisches Screening empfohlen.	
Psychologische und psychoedukative Maßnahmen sind fester Bestandteil einer multidisziplinären Rehabilitation.	
13-11	
Bei schweren oder zeitlich andauernden Depressionen sollte eine adäquate Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.	↑
Sozialer Bereich	
13-12	
In der kardiologischen Rehabilitation sollte eine bedarfsgerechte, individuelle soziale Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen. Dabei sollte die enge Kooperation mit den nachsorgenden Hausärzten, Betriebsärzten sowie ambulanten sozialen Einrichtungen (ältere Patienten) und Kostenträgern empfohlen werden.	↑

Phase III der Rehabilitation (Langzeitbehandlung)	
Bei allen Patienten mit KHK werden regelmäßige Kontrollen der Risikofaktoren sowie kontinuierliche und individuelle Beratung in Bezug auf die notwendigen Maßnahmen zur Sekundärprävention empfohlen (Hausarzt, Kardiologe, Rehabilitationsarzt, Herzgruppenarzt).	
Für Patienten mit KHK (insbesondere nach ACS und/oder nach Bypass-Operation) ist die Teilnahme in einer ambulanten Herzgruppe zur Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und anderer risiko-reduzierenden Lebensstiländerungen empfehlenswert.	
13-13	
Bei KHK-Patienten mit limitierender Symptomatik trotz Standardtherapie, ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil, ausgeprägter psychosozialer Problematik sowie bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit sollte eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) empfohlen werden.	↑

14. Hausärztliche Langzeitbetreuung

Empfehlungen	
14-1 Patienten mit KHK werden von Ihrem Hausarzt zu regelmäßigen Untersuchungen in die Praxis eingeladen (viertel- bis halbjährlich), die unabhängig von Kontakten geplant werden, die z. B. wegen Verschlechterung, notwendiger Abklärung oder Komorbidität erforderlich sind.	↑
14-2 Bei der regelmäßigen Untersuchung wird eine Anamnese in Bezug auf aktuelle Beschwerden (spezifisch kardiale, aber auch Müdigkeit, Leistungsknick), Belastbarkeit, funktionellen Status (Auswirkungen auf Familie, Beruf, Alltagsaktivitäten, Sport, Sexualleben) erhoben.	↑
14-3 Emotionale Aspekte (Depression, Angst, Sorgen, Enttäuschung), psychosoziale Situation, Krankheits-Vorstellungen und Verhaltensweisen (z. B. übertriebene Schonung) werden erfragt. Im hausärztlichen Gespräch wird eine optimistische Grundeinstellung bzgl. der therapeutischen Möglichkeiten vermittelt.	↔
Im Gespräch sollte dem Patienten eine optimistische Grundeinstellung vermittelt werden, da die Prognose der meisten Patienten mit KHK heute günstig ist.	
14-4 Raucherstatus, körperliche Aktivität, Ernährung, regelmäßige Medikamenten-Einnahme werden evaluiert; ggf. wird der Patient zu einer Verhaltensänderung motiviert, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst.	↑↑
14-5 Der Informationsstand des Patienten in Bezug auf Prognose, die Bedeutung und Behandlung von Beschwerden, Alarmsymptome und Konsequenzen daraus ist regelmäßig zu überprüfen und mit entsprechenden edukativen Angeboten zu verbinden.	↑
14-6 Der Patient wird dazu angeregt, individuelle Therapieziele zu formulieren, welche vom Hausarzt dokumentiert werden. Bei der Untersuchung wird die Umsetzung besprochen.	↔
14-7 Die Abläufe der Praxis sind auf die Durchführung der periodischen Untersuchung einzurichten (Schulung des Praxisteam, Terminplanung, Dokumentation).	↑
14-8 Die körperliche Untersuchung schließt Herz, Lunge, Extremitäten (periphere Pulse, Ödeme), Gewicht (bzw. BMI), Blutdruck und Puls ein.	↑
14-9 Im Herbst wird jedem KHK-Patienten die Grippeimpfung angeboten.	↑↑

Lebensqualität

- Lebensqualität als Ziel präventiver und therapeutischer Maßnahmen (s. auch Kapitel 13: Rehabilitation) ist definiert als der subjektiv wahrgenommene Gesundheitsstatus im physischen, psychischen und sozialen Bereich.
- Bei der KHK ist die Lebensqualitäts-Diagnostik wegen der Risiken „Depression“, „soziale Isolation“, „Fehlen qualifizierter sozialer Unterstützung“ für Morbidität und Mortalität besonders relevant.
- Die Erfassung der Lebensqualität sollte anhand zuverlässiger, krankheitsspezifischer Messinstrumente (Fragebögen) erfolgen, die geeignet sind, Veränderungen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Rahmenbedingungen und im Therapieverlauf quantitativ abzubilden.

Geeignete
Fragebögen

s. auch SF 36 in Kombination mit Seattle Angina Questionnaire (SAQ)
www.sf-36.com, <http://www.outcomes-trust.org/instruments.htm#saq>

KHK-Wahrscheinlichkeit und hausärztliche Aufgaben

Die hausärztliche Arbeitsmethodik berücksichtigt die Niedrigprävalenz-Situation im unselektierten Krankenkollektiv der Praxis: höchstens 20 % der Patienten mit thorakalen Beschwerden haben eine KHK.

Bei Patienten mit einer nach dem ersten Eindruck niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine KHK (z. B. pleuritische Beschwerden bei akutem Atemwegsinfekt) wird nach Anamnese und körperlicher Untersuchung die KHK-Hypothese nicht weiter verfolgt.

Aufgabe des Hausarztes ist es, eine weiterführende Diagnostik nur ab einem mittleren Wahrscheinlichkeitsbereich durchzuführen bzw. zu veranlassen. In Zusammenhang mit der KHK ergeben sich für den Hausarzt bei Symptompräsentation Thoraxschmerz die folgenden Aufgaben:

- ätiologische Klärung (KHK ja/nein; akutes Koronarsyndrom);
- prognostische Stratifizierung;
- Weiterbehandlung oder Überweisung/Weiterleitung.

15. Versorgungskoordination

Die Betreuung des chronischen KHK-Patienten erfordert die Zusammenarbeit aller Sektoren (ambulant und stationär) und Einrichtungen. Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein.

Hausärztliche Versorgung

Die Langzeit-Betreuung des Patienten und deren Dokumentation sowie die Koordination diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen, z. B. im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms, erfolgen grundsätzlich durch den Hausarzt.

Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollte der Patient gemeinsam mit einem Facharzt für Kardiologie betreut werden.

Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant): Indikationen

Symptome, die mit der KHK in einem engen Zusammenhang stehen können und hausärztlich nicht befriedigend zu klären sind.

Befriedigende symptomatische Behandlung ist auf der hausärztlichen Versorgungsebene nicht möglich (Verschlimmerung – Therapieziel „Lebensqualität“ gefährdet).

Medikamentöse und sonstige Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose sind unzureichend umsetzbar (z. B. Unverträglichkeiten, Interaktionen, Non-Compliance, die durch Facharztbeurteilung optimierbar erscheint – Therapieziel „Verbesserung der Prognose“ gefährdet).

Deutliche Verschlechterung einer bekannten bzw. Verdacht auf neue Herzinsuffizienz, neu aufgetretene, klinisch relevante Rhythmusstörungen (Sicherung der Diagnose und Prognose, ggf. Therapie).

Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie

- Patienten, bei denen ein akutes Koronarsyndrom oder eine Revaskularisations-Maßnahme weniger als ein Jahr zurück liegen.
- Patienten mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz (mindestens Stadium III/IV NYHA, auch anamnestisch).
- Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen (VT, VF, ICD).
- Patienten mit Klappenvitien.

Einweisung in ein Krankenhaus

aus dem Bereich: Behandelnder Arzt / Facharzt / Reha

Indikationen zur stationären Behandlung von Patienten mit chronischer KHK in einer qualifizierten stationären Einrichtung sind insbesondere

- akutes Koronarsyndrom;
- Verdacht auf lebensbedrohliche Dekompensation von Folge- und Begleiterkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus);

Die Indikationsstellung zur invasiven stationären Diagnostik und Therapie muss stufengerecht und risikoadaptiert erfolgen.

Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

- nach akutem ST-Hebungsinfarkt und Nicht-ST-Hebungsinfarkt;
- nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation);
- in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI (z.B. bei ausgeprägtem Risikoprofil, bei besonderem Schulungsbedarf, bei Compliance-Problemen).

16. Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement

- Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet.

- Dabei haben sie die in der Berufsordnung festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen.

H. Hintergrund und Evidenz

H 1. Hintergrund

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien. Die klinischen Manifestationen der KHK, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, und Herzrhythmusstörungen führen die Todesursachenstatistik in Deutschland an.

Grundsätzlich ist bei der koronaren Herzerkrankung zwischen der chronischen KHK und akuten Ereignissen zu unterscheiden. Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden dabei die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind; hierzu gehören die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Das Akute Koronarsyndrom ist nicht Gegenstand der vorliegenden NVL, hierzu wird im Text auf andere Leitlinien verwiesen.

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Angina pectoris Häufigkeit und der damit einhergehenden Beschwerden sowie eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit, die Prävention der klinischen Manifestation der KHK, insbesondere des Myokardinfarktes und der Herzinsuffizienz sowie die Reduktion der Sterblichkeit.

Dabei kommt neben den interventionellen Maßnahmen (Revaskularisation) der medikamentösen Sekundärprophylaxe große Bedeutung zu. Gleiches gilt auch für Maßnahmen, welche einer Verhaltensänderung und damit einer Modifikation der beeinflussbaren Risikofaktoren dienen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und eine genetische Disposition.

Gerade in der Betreuung von Patienten mit einer chronischen KHK spielt die Koordination der Versorgung auf allen Ebenen eine entscheidende Rolle, um die heutzutage vorhandenen therapeutischen Optionen optimal im Sinne des Patienten einsetzen zu können.

H 2. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 2: Definition und Therapieziele

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

[1]

Ausgangspunkt der Atherogenese ist die geschädigte Funktion des Gefäßendothels durch die koronaren Risikofaktoren. In der Folge kommt es zur Invasion von Monozyten in die Gefäßwand, zu einer pathologischen Lipidablagerung und zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques.

In den Frühstadien der Erkrankung sind noch keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand vorliegen [2; 3].

Im fortgeschrittenen Stadium entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel mit der Folge einer Myokardischämie, welche sich klinisch häufig als Angina pectoris äußert. Nach aktueller Vorstellung wird der Übergang der stabilen KHK in ein instabiles Koronarsyndrom durch Ruptur einer atherosklerotischen Plaque getriggert, welche den Fokus für eine lokale Thrombose mit nachfolgender distaler Embolisierung bis hin zum Gefäßverschluss darstellen kann [1; 4; 5].

Bei älteren Patienten oder Diabetikern kann die myokardiale Ischämie klinisch stumm bleiben („stumme Myokardischämie“) [6].

Krisenhafte akute Myokardischämien in Ruhe sind in der Regel Folge einer Plaqueruptur bzw. Plaqueerosion mit nachfolgender Bildung eines Thrombus, der das betroffene Gefäß ganz verschließt (*Akutes Koronarsyndrom*) oder zu einer hochgradigen Reduktion des Blutflusses führen kann (*Akutes Koronarsyndrom: Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI), ohne ST-Hebung (NSTEMI)*) [7]. Neben der Plaqueruptur können Vasospasmen [8] und koronare Entzündungsvorgänge [5; 9] eine myokardiale Ischämie triggern.

Literatur Kapitel H 2.

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
2. Guyton JR. Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows. *Circulation* 2002;106(11):1308-9.
3. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
6. Davies SW. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. *Br Med Bull* 2001;59:17-27.
7. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83(3):361-6.
8. Tousoulis D, Davies GJ, Crake T, Toutouzas PC. Vasomotion and nitric oxide bioactivity in diseased coronary arteries. *Heart* 2002;87(4):320-1.
9. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 2003;91(4A):4B-8B.

H 3. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 3: Epidemiologie

Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik

Nahezu jeder zweite Gestorbene erlag 2003 einer Herz-Kreislauf-erkrankung. Wie das Statistische Bundesamt (Wiesbaden) mitteilt, starben nach den Ergebnissen der Todesursachenstatistik im Jahr 2003 in Deutschland insgesamt 853 946 Personen (396 270 Männer und 457 676 Frauen); dies waren 12 260 Sterbefälle oder 1,5 % mehr als im Vorjahr. Dieser Anstieg ist in erster Linie durch den größer werdenden Anteil der älteren Bevölkerung zu erklären. Rechnet man diesen Effekt heraus, ist die Sterblichkeit gegenüber dem Jahr 2002 nur um 0,3 % angestiegen. Bei nahezu jedem zweiten Verstorbenen (162 210 Männer und 234 412 Frauen) wurde der Tod durch eine Erkrankung des Kreislaufsystems ausgelöst. Infolge von Kreislauf-erkrankungen starben insbesondere ältere Menschen, ca. 90 % der Verstorbenen waren über 65 Jahre alt. Frauen starben entsprechend häufiger an einer Kreislauf-erkrankung, weil sie im Durchschnitt älter werden als Männer. Am Herzinfarkt, der zur Gruppe der Kreislauf-erkrankungen gehört, verstarben 69 362 Personen, davon 54,7 % Männer (37 956 Verstorbene) und 45,3 % Frauen (31 406 Verstorbene) [1].

Tabelle 10: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Sterbefälle (ab 1998, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10)

Region: Deutschland	Beide Geschlechter; alle Nationalitäten					
	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Alle Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen (A00-T98)	852 382	846 330	838 797	828 541	841 686	853 946
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	178 715	175 081	167 681	165 069	164 801	163 445
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	94 932	96 715	93 040	92 775	94 166	92 673
I21 Akuter Myokardinfarkt	75 924	70 149	67 282	65 228	64 218	64 229

Legende zu Tabelle 10

Datenerheber: Grundlage der Erhebung sind die von den Ärzten ausgestellten Leichenschauscheine sowie die von den Standesämtern ausgestellten Sterbefallzählkarten.

Vollständigkeit, Erfassungsgrad und Repräsentativität: Vollerhebung.

Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4 (jährlich).

Dokumentationsstand: 01.01.2004

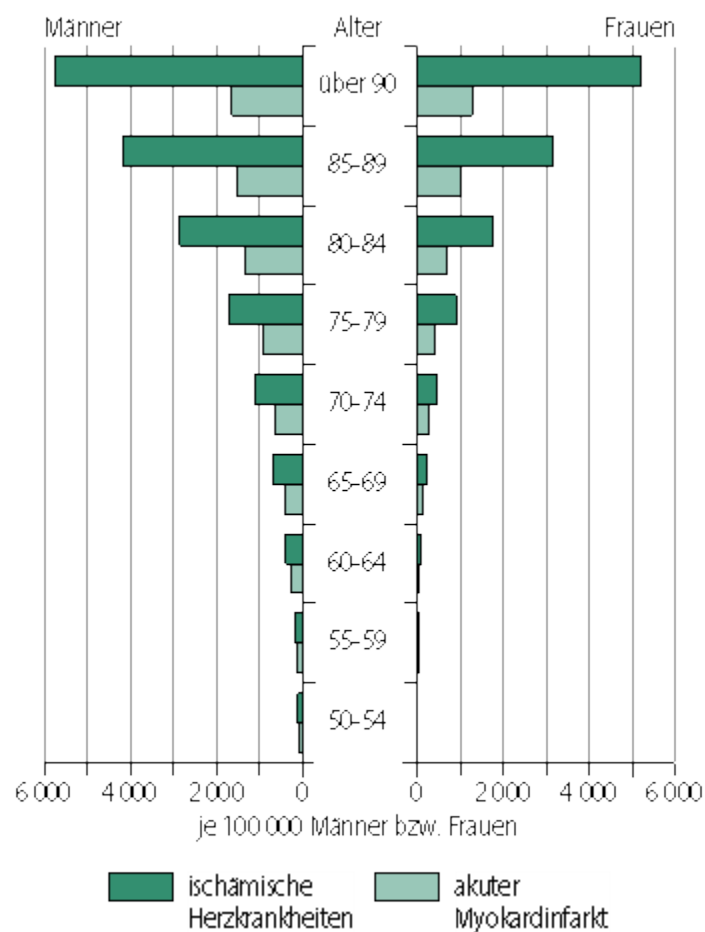
Anteil I25 an Sterbefällen in 2003: 92 763 von 853 946 = 10,87 %

Anteil I21 an Sterbefällen in 2003: 64 229 von 853 946 = 7,51 %

Tabelle 11: Statistisches Bundesamt, Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Jahren [1]

Region: Deutschland	ab 1998, Nationalität, Region, Geschlecht, ICD-10					
	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Alle Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen (A00-T98)	75,2	75,3	75,5	75,6	75,9	76,0
Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99)	79,8	80,0	80,3	80,4	80,5	80,6
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	78,5	78,8	79,0	79,2	79,4	79,5
I21 Akuter Myokardinfarkt	75,1	75,1	75,3	75,5	75,7	76,0
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	81,6	81,7	82,0	82,1	82,2	82,3

Abbildung 6: Ischämische Herzkrankheiten und akuter Myokardinfarkt, Sterblichkeit altersspezifisch (1995)
[Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998] Statistisches Bundesamt.



Epidemiologie und Risikofaktoren

Männer weisen eine höhere Rate koronarer Ereignisse (Myokardinfarkt und kardialer Tod) auf als Frauen: 434 vs. 102 pro 100 000 Personen (Alter 35-64) im Jahr [2].

International vergleichende Daten zeigen eine deutliche geografische Variation, wobei Deutschland eine mittlere Position einnimmt. Ein mehrfach demonstrierter Zusammenhang besteht auch mit der sozialen Schichtzugehörigkeit [3; 4].

Für das Auftreten bzw. den Verlauf der KHK ist eine große Zahl von Risikofaktoren identifiziert worden. Das Rauchen [2; 5], die Bewegungsarmut [6; 7], Fehlernährung (hier allerdings v. a. für Fette widersprüchliche Daten [8-12], Übergewicht [13; 14], genetische Faktoren, der Bluthochdruck und Störungen des Lipidstoffwechsels [15] sind für die Versorgung von größter Bedeutung.

In entwickelten Ländern nimmt die Sterblichkeit an KHK säkular ab, was in erster Linie auf das verminderte Auftreten koronarer Ereignisse zurückzuführen ist, erst nachrangig auf die verminderte Letalität (case-fatality-rate) [16]. Der Trend zu einem verminderten Auftreten Ersterer kann nur teilweise mit Veränderungen der klassischen Risikofaktoren erklärt werden [17]. Auch die Prävalenz eines Zustandes nach Herzinfarkt ist in Deutschland in Abnahme begriffen [18]. Ein gegenläufiger Trend findet sich jedoch in den post-sozialistischen Staaten einschließlich der Neuen Bundesländer [16; 18].

In epidemiologischen Untersuchungen ist die Letalität (case-fatality-rate) beim akuten Herzinfarkt mit 51 % bei Frauen und 49 % bei Männern immer noch sehr hoch [19]. Zwei Drittel dieser Todesfälle ereignen sich vor Klinikaufnahme. In einer bevölkerungsbezogenen Untersuchung (Augsburg) stieg die Krankenhaus-Frühletalität (1. Tag) von 1985/7 bis 1996/8 bei Männern und Frauen an, während die Letalität für den 2.-28. Tag abnahm [20].

Insgesamt weisen die säkulare Entwicklung wie auch die regionalen und sozialen Unterschiede in Auftreten und Prognose der KHK darauf hin, dass hier ein großer primär- und sekundärpräventiver Spielraum besteht.

Literatur Kapitel H 3.

1. Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen: Todesursachen in Deutschland. Wiesbaden: 2003 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/vollanzeige.csp?ID=1015954>
2. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ* 1997;315(7110):722-9.
3. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Socioeconomic status and ischaemic heart disease mortality in middle-aged men: importance of the duration of follow-up. The Copenhagen Male Study. *Int J Epidemiol* 2001;30(2):248-55.
4. Gonzalez MA, Rodriguez AF, Calero JR. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *Int J Epidemiol* 1998;27(3):350-8.
5. Phillips AN, Wannamethee SG, Walker M, Thomson A, Smith GD. Life expectancy in men who have never smoked and those who have smoked continuously: 15 year follow up of large cohort of middle aged British men. *BMJ* 1996;313(7062):907-8.
6. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med* 1988;319(21):1379-84.
7. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328(8):538-45.
8. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, McPherson K. Mortality in vegetarians and non-vegetarians: a collaborative analysis of 8300 deaths among 76,000 men and women in five prospective studies. *Public Health Nutr* 1998;1(1):33-41.
9. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996;313(7049):84-90.
10. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993;341(8845):581-5.
11. Huijbregts P, Feskens E, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, Kromhout D. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997;315(7099):13-7.
12. Ravnskov U. A hypothesis out-of-date. the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol* 2002;55(11):1057-63.
13. Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993;307(6916):1385-8.
14. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329(14):1008-12.
15. Kannel WB, Wilson PW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 1992;124(3):768-74.
16. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year

results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999;353(9164):1547-57.

17. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Ferrario M, Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet 2000;355(9205):675-87.
18. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Gesundheitswesen 1999;61 Spec No:S72-S78.
19. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Lowel H, Tunstall-Pedoe H. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease. Circulation 1997;96(11):3849-59.
20. Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hormann A, Kuch B, Gostomzyk J, Koenig W. Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt - Ergebnisse des bevölkerungsbasierten KORA1/MONICA Augsburg Herzinfarkt-Registers 1985 bis 1998. Dtsch Med Wochenschr 2002;127(44):2311-6.

H 4. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 4: Schweregrade und Klassifizierungen

Definition und Klassifikation

Das klinische Bild der KHK ist sehr variabel. Grundsätzlich kann zwischen einer chronischen Verlaufsform mit stabiler Beschwerdesymptomatik bei Belastung und einer akuten, lebensbedrohlichen Verlaufsform mit plötzlich auftretenden Beschwerden oder rasch progredienter Beschwerdesymptomatik, dem so genannten akuten Koronarsyndrom (ACS) unterschieden werden. Unter dem Begriff des ACS werden die instabile Angina pectoris, der Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und der klassische Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) zusammengefasst. Hintergrund dieser Einteilung ist die gemeinsame Pathophysiologie [1].

Schweregrad und Dauer der durch die Koronaratherosklerose hervorgerufenen Ischämie bestimmen die klinische Verlaufsform der KHK [2]:

Latente KHK: asymptomatische Mangelversorgung, »stumme Myokardischämie«, häufig bei Diabetikern, Vorkommen aber auch im Wechsel mit Angina pectoris. Etwa ein Drittel der Patienten mit gesicherter KHK weisen eine latente KHK auf [3].

Stabile KHK (Angina pectoris): reversible Beschwerden bei Belastung oder Kälteexposition.

Akutes Koronarsyndrom: Spektrum von der instabilen Angina bis zum manifesten Myokardinfarkt, bei dem eine sofortige intensivmedizinische Therapie erforderlich ist. Die Diagnose wird durch die Schmerzanamnese (Ruhe Schmerz > 20 Min.), EKG (ST-Streckenhebungen) und serologische Marker für nekrotische Kardiomyozyten gestellt (Troponin T oder Troponin I in 40–50 % erhöht; Kreatinkinase-Isoenzym CK-MB in 6 % erhöht). Bei etwa 1/3 der Patienten mit erhöhtem Troponin T entwickelt sich im weiteren Verlauf ein transmuraler Myokardinfarkt [4-8]. Eine instabile Angina pectoris mit signifikanter Troponin-Erhöhung wird als NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) bezeichnet.

Komplikationen: Rhythmusstörungen, ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz, plötzlicher Herztod.

Sonderform: Prinzmetal-Angina mit Spasmen meist (nicht obligat) nicht stenosierter Koronararterien und vorübergehenden ST-Streckenhebungen.

Klassifikation nach klinischer Symptomatik

Gemäß der Belastungstoleranz werden nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) verschiedene Schweregrade der stabilen Angina pectoris unterschieden (s. Tabelle 12: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [9; 10]).

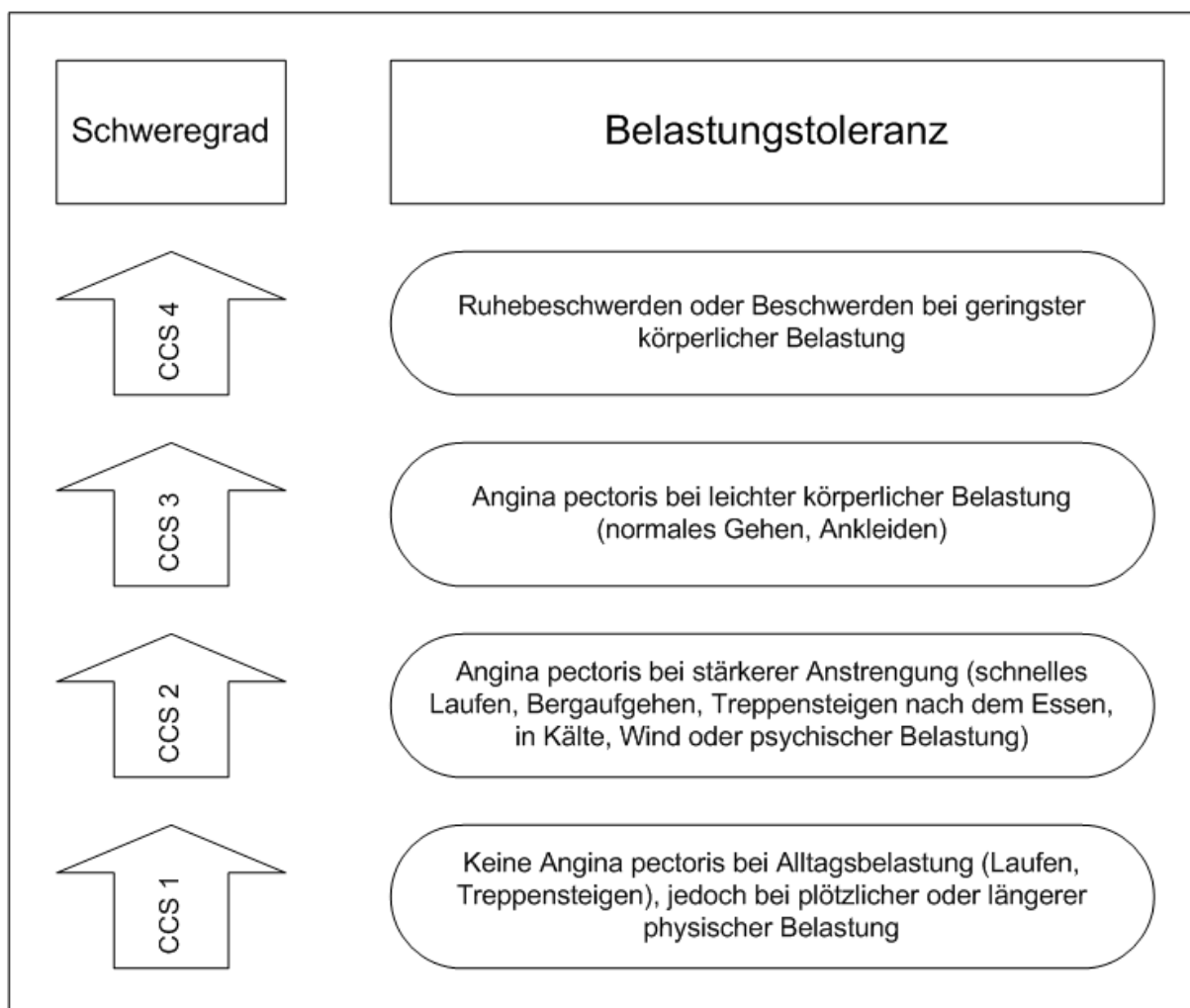


Abbildung 7: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [9; 10]

Tabelle 12: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (GRADING OF ANGINA) [9; 10]

GRADE	ACTIVITY
I	' Ordinary physical activity does not cause angina '; for example walking or climbing stairs, angina occurs with strenuous or rapid or prolonged exertion at work or recreation.
II	' Slight limitation of ordinary activity '; for example, angina occurs walking or stair climbing after meals, in cold, in wind, under emotional stress or only during the few hours after awakening, walking more than two blocks on the level or climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions.
III	' Marked limitation of ordinary activity '; for example, angina occurs walking one or two blocks on the level or climbing one flight of stairs in normal conditions and at a normal pace.
IV	' Inability to carry on any physical activity without discomfort – angina syndrome may be present at rest '

A. Klassifikation

Die chronische stabile Angina pectoris und der akute Myokardinfarkt wurden als unterschiedliche klinische Manifestation der KHK bereits Anfang des 20. Jahrhunderts differenziert. In der Folge konnte ein intermediäres Syndrom zwischen diesen beiden unterschiedlichen Verlaufsformen etabliert werden, das erstmals 1971 als instabile Angina pectoris bezeichnet wurde.

Mit dem Ziel, eine Basis für diagnostische und therapeutische Entscheidungen zu schaffen, die auch als Grundlage zur besseren Charakterisierung von Patienten in klinischen Studien herangezogen werden kann, führte Braunwald erstmals 1989 eine Klassifikation der instabilen Angina pectoris ein. Diese hat in der Folge große Akzeptanz und weltweite Anerkennung erfahren. Grundlage dieser Klassifikation ist der klinische Schweregrad unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs, die klinischen Umstände einschließlich medikamentöser Therapie, unter denen es zum Auftreten der Beschwerden gekommen ist, und das Vorhandensein von ST-Streckenveränderungen im Ruhe-EKG. In den 90er Jahren haben die kardialen Marker, besonders die Troponine, eine weite Verbreitung gefunden und sich als gute prognostische Marker bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz erwiesen. Sie nehmen daher heute die zentrale Stellung in der Akutdiagnostik dieser Patienten ein. Dies hat dazu geführt, dass der Troponinstatus in einer Überarbeitung der Braunwald-Klassifikation im Jahre 2000 Berücksichtigung gefunden hat [11] (s. Tabelle 13).

Auch die Neudefinition des Myokardinfarktes entsprechend dem Consensus-Bericht des „European Society of Cardiology/American College of Cardiology Joint Committee“ und die WHO-Definition des akuten Myokardinfarkt stellt die Troponine in den Mittelpunkt. Nach dieser Definition besteht ein Myokardinfarkt bei jedem Patienten, bei dem es zu einer Erhöhung der kardialen Marker CK-MB oder Troponin kommt, wenn zusätzlich ischämische Syndrome bestehen, EKG-Veränderungen auftreten oder ein entsprechender angiographischer Befund erhoben wird. Neben der instabilen Angina pectoris und dem klassischen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) hat sich als dritte Entität in der Klassifikation des ACS daher der Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen (NSTEMI) etablieren können. Die Unterscheidung zwischen instabiler Angina pectoris entsprechend der Braunwald-Klasse IIIB ohne Troponinerhöhung und dem Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen erscheint aus prognostischer Sicht und den sich ergebenden therapeutischen Konsequenzen sinnvoll und ist zentraler Bestandteil der europäischen sowie der amerikanischen Leitlinien zum ACS [12; 13].

Kurzgefasst: Unter dem Begriff des ACS werden die instabile Angina pectoris, der Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen und der Myokardinfarkt mit ST-Hebungen zusammengefasst. Grundlage dieser Einteilung ist die gemeinsame Pathophysiologie mit Ruptur einer vulnerablen Plaque. Die kardialen Marker, insbesondere die Troponine, haben zentrale Bedeutung für die Neudefinition des akuten Myokardinfarkts und in der Diagnostik des ACS [1].

Tabelle 13: Klassifikation der instabilen Angina pectoris (AP) [1; 11]

		<i>Klinische Umstände</i>		
		Klasse A	Klasse B	Klasse C
Schweregrad	Klasse I Neu aufgetretene schwere oder zunehmende AP, keine Ruhe-AP	IA	IB	IC
	Klasse II Ruhe-AP im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 h (subakute AP)	IIA	IIB	IIC
	Klasse III Ruhe-AP innerhalb der letzten 48 h (akute Ruhe-AP)	IIIA	IIIB Troponin neg. IIIB Troponin pos.	IIIC
Klasse A: Patienten mit einer extrakardialen Ursache (sekundäre AP)				
Klasse B: Patienten ohne extrakardiale Ursache (primär instabile AP)				
Klasse C: Patienten 2 Wochen nach Myokardinfarkt (postinfarzielle AP)				

Literatur Kapitel H 4.

1. Weber M, Hamm C. Die instabile Angina pectoris (IAP) nach neuer Klassifikation. Welche Diagnostik--welche Therapie? Dtsch Med Wochenschr 2004;129(19):1082-8.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287(19):2570-81.
4. Meyer JA, Darius G, Hort S. Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. In: Erdman E, editor. Klinische Kardiologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000. p. 327-53.
5. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. N Engl J Med 2002;346(26):2047-52.
6. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992;327(3):146-50.
7. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. Lancet 2001;358(9292):1533-8.
8. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet 1999;354(9192):1757-62.
9. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 2005 [cited: 2005 Oct 10]. Available from: http://www.ccs.ca/society/position/grading_angina-e.asp
10. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation 1976;54(3):522-3.
11. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000;102(1):118-22.
12. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002;23(23):1809-40.
13. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Braunwald E. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>

H 5. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 5: Prognose und Risikostratifizierung bei KHK

In Deutschland wie auch in den anderen westlichen Ländern ist die koronare Herzkrankheit (KHK) eine der häufigsten Erkrankungen und steht an erster Stelle der Todesursachenstatistik. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird die Häufigkeit auch in Zukunft weiter zunehmen. Die Diagnostik und Therapie der KHK nimmt daher in der täglichen Routine in Praxis und Klinik einen sehr hohen Stellenwert ein [1].

Definitionen

Unterscheiden werden drei Arten der Abwägung von Wahrscheinlichkeiten (Risiken) für unerwünschte Ereignisse:

1. Die diagnostische Situation: auf Grund verschiedener klinischer Daten (z. B. Alter, Geschlecht, Charakteristika eines Thoraxschmerzes) lassen sich Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer KHK bestimmen. Die hier relevanten Fragestellungen sind: Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit für eine KHK? Ist eine weitere Diagnostik sinnvoll? (s. Kapitel 6: Basisdiagnostik)
2. Die chronische Betreuungssituation: Hier geht es um die Prognose auf der Basis einer diagnostisch gesicherten KHK. Die hier relevanten Fragestellungen sind: Wie hoch ist das absolute Risiko für ein relevantes Ereignis (z. B. Myokardinfarkt oder [kardiovaskulärer] Tod)? Wie groß ist der Effekt einer Maßnahme (absolute Risikoreduktion)? Ziel ist zum einen eine fundierte Patientenberatung, zum anderen die Abschätzung von möglichen Interventionseffekten (medikamentöse Therapie, Revaskularisation, Verhaltensmodifikation). Während alle KHK-Patienten gegenüber Personen ohne KHK (Bereich der Primärprävention) ein grundsätzlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen, ist eine Präzisierung der Prognose mit Hilfe klinischer Daten wünschenswert.
3. Die akute Situation: hier gehen – auch von den vorliegenden Studiendesigns her – die diagnostische und prognostische Fragestellung ineinander über. Für bestimmte Marker ist in der akuten Situation sowohl eine diagnostische als auch eine prognostische Aussagekraft nachgewiesen.

Für die vorliegende Leitlinie ist v. a. die chronische Betreuungssituation relevant.

Empirische Daten zur Risikoprognose

Für eine differenzierte Beurteilung der Prognose stellt u. E. das Punktesystem des Euro Heart Survey (Tabelle 14) eine akzeptable Hilfe dar. Die absolute Prognose (Tod) dieser Kohorte entspricht dem Risiko der beiden Kohorten der ACTION-Studie, die den Prognoseangaben der Leitlinie zu Grunde liegt.

Als zusätzliche Information sind in Tabelle 16 die absoluten Risiken für relevante Ereignisse angegeben. Sie beruhen auf Kohorten aus Medikamentenstudien und Krankheitsregistern

Für Patienten **ohne** manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen stehen andere, an großen Kohorten entwickelte, Instrumente der Risikostratifizierung zur Verfügung.

Tabelle 14: Risikostratifizierung bei bekannter KHK

Risikostratifizierung: Gewichtung der Risikofaktoren (beruhend auf multivariater Analyse einer Kohorte von über 3000 Patienten – 58% Männer, 42% Frauen – mit neu gestellter Diagnose einer KHK mit stabiler Angina pectoris in 156 europäischen Zentren) modifiziert nach [2]	
Risikofaktor	Punkte
Komorbidität (s. u.)	
Nein	0
Ja	9
Diabetes mellitus	
Nein	0
Ja	6
Schwere der Angina pectoris	
CCS Klasse I	0
CCS Klasse II	5
CCS Klasse III	9
Dauer der Symptome	
> 6 Monate	0
< 6 Monate	8
Beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion	
Nein	0
Ja	11
ST-Senkung oder T-Negativierung im EKG	
Nein	0
Ja	3

Komorbidität: Eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen: zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Lebererkrankungen, manifeste pAVK, chronische Niereninsuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, chronisch-entzündliche Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, SLE oder Misch-Kollagenose, Polymyalgia rheumatica usw., Malignom.

Tabelle 15: Umrechnung der Punktschme aus Tabelle 14 in die relative Wahrscheinlichkeit für Tod jeder Ursache oder nicht tödlichen Herzinfarkt (MI) innerhalb eines Jahres

Punkte	Wahrscheinlichkeit für Tod/MI [%]
0-10	1
11-20	2.5
21-25	5
26-30	9
31-35	14
36-40	23
41-45	35
≥46	45

Tabellen zu Kap. 5

Evidenztabelle (Tabelle 1): Absolutes Risiko für Erkrankungen und Tod

Tabelle 16: Evidenztabelle - Absolutes Risiko für Erkrankungen und Tod

Quelle	Stichprobe	Einschluss-Kriterien	Ausschluss-Kriterien	Vollständigkeit Follow-up	Post-hoc-Charakteristika	Risiko Tod	Risiko MI u.a.	Ein-schränkungen	Nutzen
Poole-Wilson PA et al. 2004 [3]	Teilnehmer der ACTION-Studie ^x , n = 7665; 291 Zentren aus 19 Ländern	KHK mit stabiler, medikamentös behandlungsbedürftiger AP	Herzinsuffizienz, kürztl. Kardiovaskuläre(s) Ereignis oder Intervention u. a.	97,3 %	Mittl. Alter 63 J, Anteil Männer: 80 %, Anteil anamn. MI 51%	1,6/100 PJ	1,4/100 PJ; PCI: 2,25/100 PJ; CABG: 1,8/100 PJ; Tod/MI/Schl: 15 %/5 J ^{xx}	Ein-, Ausschluss-Kriterien einer Interventions-Studie vermindern externe Validität, geringer Frauenanteil	Aktuelle Stichprobe, hoher Anteil mit wirksamer sekundärpräventiver Medikation
Goldberg RJ et al. 2004 [4]	GRACE Register, n = 5476/ 5209/ 6149 ^{xxx} ; 90 Kliniken in 14 Ländern	ACS, bis Krankenhaus-Entlassung überlebt		82,5 %	Mittl. Alter 63,4/ 68,1/66,6; Anteil Männer 72,5 %/ 66,9 %/62,5 % Anteil anamn. MI 19,2 %/32,6 %/ 42,0 %	Mort. 6 Mon: STEMI 4,8 %; NSTEMI 6,2 %; inst AP 3,6 %	Stat. Aufnahme (kardiale Gründe) : STEMI 16,2 %; NSTEMI 19,3 %; inst AP 18,5 %	Bisher nur kurzes Follow-up publiziert, nur ACS	Aktuelle, repräsentative Stichprobe (ACS)
Ruygrok et al. 1996 [5]	Pat. nach versuchter PCI (47 % akute Indikation), Thoraxcenter Rotterdam	Siehe links		97,8 %	Mittl Alter 56 J, Anteil Männer 80 %, Anteil anamn. MI 41 %	10 %/5 J; 22 %/10 J	MACE 5 J: 43 %; 10 J: 64 %. 53 % symptomfrei, 40 % ohne AP-Medikation	Selektierte Patienten aus Routineversorgung	Intensiv betreute Gruppe
Brorsson et al. 2002 [6]	Stabile chron. KHK, Routineversorgung von 7 schwed. Zentren	Z. n. Angiogr. und Revaskularisation	ACS, < 55 J, > 79 J	87 %	67 J, Anteil Männer 73 %, Anteil anamn. MI 46,5 %	6 %/4 J	Nach 4 J gleichen sich Funktionsstatus und Befinden bei Überlebenden der Normbevölkerung an	Selektierte Patienten aus Routineversorgung	
Daly et al.	Euro Heart	neu in kardiol.	Letzte	80 %	61 J, Anteil	1,5/100 PJ	2,3/100 PJ (3,9 bei	KHK im Verlauf bei	Realistische

^x Vergleich retardiertes Nifedipin mit Placebo; da relevante Ereignisse in beiden Gruppen praktisch identisch, werden hier Daten für die gesamte Stichprobe referiert

^{xx} Angabe aus Grafik entnommen

^{xxx} nacheinander sind jeweils Werte für STEMI/NSTEMI/inst AP genannt

Quelle	Stichprobe	Einschluss-Kriterien	Ausschluss-Kriterien	Vollständigkeit Follow-up	Post-hoc-Charakteristika	Risiko Tod	Risiko MI u.a.	Einschränkungen	Nutzen
2006 [2]	Survey of Stable Angina: neu vorgestellte Patienten europäischer Zentren mit klinischer Diagnose von KHK mit stabiler AP	Zentrum vorgestellte Patienten (europäisch) mit klinischer Diagnose von KHK mit stabiler AP	kardiologische Konsultation < 1 J, akute Symptomatik; MI, Revask < 1 J		Männer 58 %, Anteil anmanest MI (> 1 J) 5 %	(1,8 bei bestätigter KHK)	bestätigter KHK)	1/3 nicht bestätigt, 20 % Verlust bei Follow-up	„inception cohort“, leicht anwendbare Kriterien, Punktesystem

Evidenztabelle (Tabelle 2): Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren

Nur Risikofaktoren mit Relevanz für die ambulante Versorgung und Belegen aus Studien mit KHK-Patienten sind angegeben. Bei den zitierten Studien handelt es sich um prospektive Kohorten mit dem Endpunkt Mortalität. Wenn uni- und multivariate Analysen durchgeführt wurden, werden lediglich die Ergebnisse letzterer aufgeführt.

Tabelle 17: Evidenztabelle - Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren

Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren	Stichprobe	Zielkriterium	Ausmaß/ Schwere Symptomatik	An MI	An Herzins.	Alter	Geschlecht	pAVK	Depression	Rauchen	Hypertonie	Hyperlipidämie	Diabetes mellitus	Sozioök. Status	Soz. Unterstützung	EKG	Linksventr. Funktion	Kor. Gefäßstatus
Eagle et al. 2004 [7] - GRACE	ACS-Überlebende	Mortalität 6 Mon		+	+	+												
Peduzzi PN et al. 1982 [8]	Kontrollgruppe der VA-CABG-Studie, Männer randomisierbar f. CABG vs. konservativ	Mortalität nach durchschn. 6,5 J	+	+							+					+		
Emond M et al. 1994 [9]	CASS-Register, Patienten ohne CABG (initial)	Mortalität nach 1 J		+		+	+ ^x			+			+				+ ^{xx}	+ ^{xxx}
Spertus et al. 2002 [10]	Pat. mit chron. KHK, Veterans Administration	Mortalität	+ ^{xxxx}		+	+												
Ruygrok et al. 1996 [5]	Pat. nach versuchter PCI, Thoraxcenter Rotterdam	Mortalität 5 und 10 J		+		+											+	+

^x bessere Prognose für Frauen

^{xx} angiografisch definiert (Score)

^{xxx} Vorhandensein einer linken Hauptstamm-Stenose, nicht jedoch Zahl der erkrankten Gefäße

^{xxxx} physische Einschränkung und Häufigkeit Angina pectoris

Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren (Fortsetzung)	Stichprobe	Zielkriterium	Ausmaß/ Schwere Symptomatik	An MI	An Herzins.	Alter	Geschlecht	pAVK	Depression	Rauchen	Hypertonie	Hyperlipidämie	Diabetes mellitus	Sozioök. Status	Soz. Unterstützung	EKG	Linksventr. Funktion	Kor. Gefäßstatus
Brorsson et al. 2002 [6]	Stabile chron KHK, Routineversorgung von 7 schwed. Zentren	Mortalität		+	+			+									+	
Brorsson et al. 2002 [6]	Stabile chron KHK nach Angiogr.	Lebensqualität, Symptomatik; [Mortalität]					+											
Henderson et al. 2003 [11]	RITA-2 Langzeit- Auswertung	Kardialer Tod oder MI	+															+
Yusuf et al. 1994 [12]	Metaanalyse CABG-Studien	Mortalität	+														+	+
Ruberman et al. 1984 [13]	Betablocker-Studie	Mortalität													+			
Frasure-Smith et al. 1993 [14] 1995 [15], Ladwig et al. 1994 [16]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden	Kardiale Mortalität		+					+								+	
Sanz et al. 1982 [17]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden	Mortalität			+												+	+
Multicentre 1983 [18]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden		+ ^x		+ ^{xx}												+	
Haffner et al. 1999 [19]	4S-Kohorte	Mortalität											+					
Malmberg et al. 1999 [20]	DIGAMI-Kohorte	Mortalität											+ ^{xxx}					

^x NYHA-Klasse vo MI

^{xx} Auskultationsbefund

^{xxx} Schwere der diabetischen Störung (sämtliche Patienten der Studie waren Diabetiker)

Evidenztabelle (Tabelle 3): Prognostische Modelle für Patienten mit KHK

Lediglich der GRACE-Score hat eine ausreichende externe und interne Validität. Allerdings bezieht er sich lediglich auf Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom überlebt haben. Bisher sind lediglich Outcome-Daten zum Follow-up nach 6 Monaten publiziert. Da er überwiegend Daten bei Aufnahme zur Risikoberechnung benötigt, sollte er von der behandelnden Klinik berechnet und den weiterbehandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt werden.

Tabelle 18: Evidenztabelle - Prognostische Modelle für Patienten mit KHK

Quelle	Stichprobe	Modell	Zielereignis	Rel. Variablen	Einschränkungen	Nutzen	Anwendbarkeit
Tu et al. 2001 [21]	Nach MI aus Krankenhäusern der kanadischen Provinz Ontario entlassene Pat.	Multivariates Logistisches Modell; Validierung an unabhängiger Stichprobe	Mortalität nach 30 Tagen und 1 J	Alter, Schock, akutes Nierenversagen usw. (insgesamt 11)	Nur anwendbar auf lebend entlassene MI-Patienten. Beruht auf administrativen Daten		Von den Autoren nicht zur individuellen klinischen Anwendung vorgesehen, eher zur Adjustierung bei Benchmarking u. ä.
Eagle et al. 2004 [7]	GRACE Register, konsekutiv n = 5476/5209/6149 ^x ; 90 Kliniken in 14 Ländern; ACS, bis Krankenhaus-Entlassung überlebt	Multivariates Cox-Prop-Hazards-Modell; backward Eliminierung; Validierung an unabhängiger Stichprobe	Mortalität nach 6 Monaten	Alter, anamnestischer MI, anamn. Herzinsuffizienz, Tachykardie ^{xx} , Hypotonie, erhöhtes Kreatinin, erhöhte kard. Biomarker, EKG: ST-Senkungen, keine PCI	Nur anwendbar auf ACS-Patienten, die lebend entlassen werden. FU 87,5 % für Vitalstatus	Aktuelle repräsentative Stichprobe	Leicht anwendbares Punktesystem. Benötigt Daten aus Aufnahmesituation, deshalb nur sinnvoll durch entlassende Klinik zu berechnen
Peduzzi PN et al. 1982 [8], Detre K et al. 1981 [22]	Kontrollgruppe der VA-CABG-Studie, Männer randomisierbar für CABG vs. konservativ	Cox-Lifetable, Validierung an unabhängiger Stichprobe	Mortalität n. durchschn. 6,5 J.	NYHA, anamn. Hypertonie, anamn. MI, ST-Senkung	Nur Männer, Teilnehmer an operativer Interventions-Studie, historische Kohorte		Komplizierte Zuordnung der Risikofaktor-Kombinationen zu Risiko

^x nacheinander sind jeweils Werte für STEMI/NSTEMI/instAP genannt

^{xx} dieses und folgende Kriterien beziehen sich auf die Aufnahmebefunde

Quelle	Stichprobe	Modell	Zielereignis	Rel. Variablen	Einschränkungen	Nutzen	Anwendbarkeit
Daly et al. 2003 [23]	Randomisierte kontrollierte Medikamentenstudie (TIBET), gesicherte KHK, mindestens 1,5 mm ST-Senkung im Belastungs-EKG	Cox proportional hazards, keine Validierung an externer Stichprobe	Instabile AP, MI oder kardialer Tod nach durchschnittl. 2 J	Anamnestischer MI/CABG, enddiastol Durchmesser (Echo), Zeit bis 1mm ST-Senkung (Bel. EKG), Baseline LVH	Kleine, wenig repräsentative Stichprobe (RCT); geringe Zahl von Ereignissen (Mangel an Präzision); wichtige klinische Variablen nicht berücksichtigt		
Daly et al. 2006 [2]	Euro Heart Survey of Stable Angina: neu vorgestellte Patienten europäischer Zentren mit klinischer Diagnose von KHK mit stabiler AP	Cox proportional hazards	Tod oder MI nach durchschnittl 13 Mon	Komorbidität, Diabetes mellitus, Schwere der AP, Dauer der Symptomatik, linksventriculäre Funktion (Echo), Ruhe-EKG-Veränderungen	Validierung an externer Kohorte steht aus (nur interne Sub-Stichprobe). KHK im Verlauf bei 1/3 nicht bestätigt, 20% Verlust b Follow-up		Leicht anwendbares Punktesystem, Werte stehen unabhängig von stationärer Behandlung zur Verfügung

Literatur Kapitel H 5.

1. Weber M, Hamm C. Die instabile Angina pectoris (IAP) nach neuer Klassifikation. Welche Diagnostik--welche Therapie? Dtsch Med Wochenschr 2004;129(19):1082-8.
2. Daly CA, De SB, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006;332(7536):262-7.
3. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004;364(9437):849-57.
4. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). Am J Cardiol 2004;93(3):288-93.
5. Ruygrok PN, de Jaegere PT, van Domburg RT, van den Brand MJ, Serruys PW, de Feyter PJ. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. J Am Coll Cardiol 1996;27(7):1669-77.
6. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. Heart 2002;87(2):140-5.
7. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de WF, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004;291(22):2727-33.
8. Peduzzi PN, Detre KM, Chan YK, Oberman A, Cutter GR. Validation of a risk function to predict mortality in a VA population with coronary artery disease. Control Clin Trials 1982;3(1):47-60.
9. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T, III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation 1994;90(6):2645-57.
10. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation 2002;106(1):43-9.
11. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003;42(7):1161-70.
12. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994;344(8922):563-70.
13. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1984;311(9):552-9.
14. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. JAMA 1993;270(15):1819-25.
15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995;91(4):999-1005.

16. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8888):20-3.
17. Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, Pare JC, Navarro-Lopez F. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982;306(18):1065-70.
18. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309(6):331-6.
19. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159(22):2661-7.
20. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99(20):2626-32.
21. Tu JV, Austin PC, Walld R, Roos L, Agras J, McDonald KM. Development and validation of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):992-7.
22. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, Hultgren H, Thomsen J, Oberman A, Takaro T. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation* 1981;63(6):1329-38.
23. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24(6):532-40.

H 6. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 6: Basisdiagnostik bei KHK

Anamnese

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK (s. a. Kapitel 7, Tabelle 6). Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle [1].

Die wesentlichen Ziele der Basisdiagnostik sind:

- die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit typischen und atypischen Angina pectoris-Beschwerden als Grundlage für die Indikation zu einer weiterführenden Diagnostik;
- die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofiles zur Planung der Therapie [2].

Risikofaktoren

Erhebung der Risikofaktoren: Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Adipositas, familiäre Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen (Verwandte 1. Grades) und psychosoziale Faktoren [1-3].

Technische Untersuchungen

- Blutdruckmessung;
 - Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen.
- [4; 5]

Laboruntersuchungen

- Kleines Blutbild, ggf. Differential-Blutbild;
 - Lipidstatus (LDL-/ HDL-/Gesamt-Cholesterin, *Triglyzeride*);
 - Gelegenheitsblutzucker.
- [2; 5]

Der Evidenzbericht der AHRQ zur KHK bei Frauen [2] leitet aus Studien ab, dass der Triglycerid-Spiegel ein unabhängiger KHK-Risikofaktor ist, der bei Frauen eine größere Relevanz als bei Männern haben soll [6; 7].

A. Verdacht auf akutes Koronarsyndrom

Bei der stationären Behandlung des akuten Koronarsyndroms ist eine spezielle Labordiagnostik (Troponin-Bestimmung) notwendig [4].

Literatur Kapitel H 6.

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
2. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Department of Health and Human Services. Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. 2003 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/chdwom/chdwom.pdf>
3. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Braunwald E. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
4. Mant J, McManus RJ, Oakes RA, Delaney BC, Barton PM, Deeks JJ, Hammersley L, Davies RC, Davies MK, Hobbs FD. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. Health Technol Assess 2004;8(2):1-158.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of stable angina. A national clinical guideline. 2001 Available from: <http://www.sign.ac.uk/>
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3(2):213-9.
7. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998;81(4A):7B-12B.

H 7. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 7: Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen

Quell-Leitlinien

Die Empfehlungen zur nichtinvasiver Diagnostik des vorliegenden Kapitels wurden unter Bezugnahme auf die Literatur und die Evidenzdarlegung der Quell-Leitlinien erstellt [1-6].

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK

Begründung zu 7-1

Risikostratifizierung mit einem Belastungstest: Die Wahl des initialen Belastungstests sollte von dem Ruhe-EKG und der Fähigkeit des Patienten sich zu belasten sowie von den vor Ort vorhandenen Gerätschaften und der lokalen Expertise abhängig gemacht werden [2].

Begründung zu 7-2

Ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen sollte bei Patienten mit Brustschmerzen durchgeführt werden, sofern eine kardiale Ursache nicht offensichtlich ausgeschlossen werden kann, obwohl davon auszugehen ist, dass in mindestens der Hälfte dieser Untersuchungen bei Patienten mit stabiler Chronischer KHK das Ergebnis unauffällig sein wird. Daher schließt ein unauffälliges Ruhe-EKG eine KHK selbst dann nicht aus, wenn sie bereits weiter fortgeschritten sein sollte [7].

Folgende Ruhe-EKG-Befunde sind besonders relevant und erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer KHK: Zeichen einer Linksherzhypertrophie oder ST-Streckenveränderungen, die mit einer myokardialen Ischämie vereinbar sind, lassen die Wahrscheinlichkeit einer KHK deutlich steigen [8]. Q-Zacken machen die Diagnose einer KHK sehr wahrscheinlich, obwohl Q-Zacken (z. B. isoliert in Ableitung III, oder QS-Zacken in Ableitung V1 und V2) ohne KHK bestehen können. Ebenfalls kommen Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder ventrikuläre Tachykardien, AV- oder intraventrikuläre Blockbilder bei KHK vor, sind allerdings nur wenig spezifisch [2].

Eine ST-Senkung in Ruhe ist bei Patienten mit oder ohne bekannte KHK ein guter Marker für ein kardiales Ereignis [7-16].

Zusätzlich sind bestimmte Veränderungen im Ruhe-EKG wichtig für die Wahl eines möglichen Belastungstests (s. dort).

Begründung zu 7-3

Nach der ausführlichen Anamnese über den Schmerzcharakter sollte das Bestehen von möglichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas und eine positive Familienanamnese für KHK erfragt werden [17]. Diese Hauptrisikofaktoren sind additiv in ihrer Vorhersagekraft [18] und können, wenn unbehandelt, zu einer KHK führen. Zusätzlich gehen sie in die Berechnung der Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer KHK mit ein (s. Kapitel 7, Tabelle 8). Die zusätzliche Anamnese eines Schlaganfalls und/oder einer pAVK erhöhen weiter das Risiko einer KHK [2]. Des Weiteren müssen die möglichen Differentialdiagnosen (s. Kapitel 8) abgeklärt werden. Als mögliche Ursache von Angina pectoris kommt die Anämie in Betracht, die ausgeschlossen werden sollte. Als anerkannte Risikofaktoren der KHK gelten Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie, die bei V. a. KHK abklärungsbedürftig sind [2; 17; 19].

Begründung zu 7-4

Die transthorakale Echokardiographie ist eine nützliche Untersuchung zur Beurteilung der globalen und regionalen Myokardfunktion und kann somit bei regionalen Wandbewegungsstörungen (Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie) bei Beachtung der Differentialdiagnosen zur Diagnose der KHK beitragen [20-31]. Die linksventrikuläre Funktion ist außerdem ein wichtiger prognostischer Indikator und erfordert bei Insuffizienz eine angepasste medikamentöse Therapie. Bei Patienten mit thorakalen Beschwerden ohne Herzgeräusch, ohne Infarktanamnese, ohne Q-Zacken im EKG und ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz liefert die Echokardiographie meist wenig zusätzliche Information [32; 33].

Bei pathologischen Herzgeräuschen kann die Echokardiographie Klappenvitien wie Aortenstenose oder Mitralsuffizienz quantifizieren [20; 34] und meist die Genese bestimmen [35-38]. Dies ist insbesondere von Wichtigkeit, da diese Erkrankungen nicht selten zusätzlich zu einer KHK bestehen, oder sich bei bekannter KHK im Laufe der Zeit entwickeln können.

Eine möglichen Genese von ventrikulären Arrhythmien ist ein LV-Aneurysma, welches mit der Echokardiographie erkannt werden kann [39-41].

Regelmäßige (z. B. alle 6-12 Monate) Kontrolluntersuchungen bei initial normalem Befund, ohne Änderung der Klinik bzw. der Befunde oder ohne beabsichtigte Therapieveränderung sind meist ohne zusätzlichen Nutzen.

Begründung zu 7-5

Der Röntgen-Thorax ist bei Patienten mit stabiler Angina pectoris meist normal und dessen Nützlichkeit als Routinetest nicht gut belegt. Pathologien sind eher wahrscheinlich bei: nichtkardialen Schmerz, z. n. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Perikarderguß oder aortale Erkrankungen [2].

Begründung zu 7-6

Das Belastungs-EKG ist generell eine sichere Untersuchungsmethode. Jedoch wird die Inzidenz eines akuten Myokardinfarktes oder Tod weniger oder gleich eins bei 2500 Untersuchungen beschrieben [42]. Absolute Kontraindikationen für die Durchführung eines Belastungstests sind ein akuter Infarkt innerhalb der letzten 2 Tage, symptomatische oder hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen, symptomatische oder beträchtliche Aortenklappenstenose, symptomatische Herzinsuffizienz, akute Lungenembolie oder -infarkt, akute Myo- oder Perikarditis und akute Aortendissektion. Die Interpretation der Untersuchung basiert auf der Symptomatik, der Belastungsfähigkeit, der Hämodynamik und den pathologischen Veränderungen im EKG (> 1mm ST-Streckensenkung oder -hebung 60-80ms nach dem Ende des QRS-Komplexes [1].

Ein Belastungs-EKG ist indiziert bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit auf eine KHK aufgrund von Alter, Geschlecht und klinischer Symptomatik, ebenso bei Patienten mit komplettem Rechtsschenkelblock oder ST-Senkungen von weniger als einem Millimeter in Ruhe.

In einer Meta-Analyse aus 147 Studien mit mehr als 24 000 Patienten, die sowohl eine Koronarangiographie als auch ein Belastungs-EKG erhielten, lag die Sensitivität bei 68 % und die Spezifität bei 77 % für das Belastungs-EKG [1]. Werden allerdings nur Patienten ohne signifikante „Work-up bias“, d. h. nur Patienten, die eine Koronarangiographie unabhängig vom Testergebnis erhalten, untersucht, sinkt die Sensitivität auf 50 % und die Spezifität steigt auf 90 %. In einer Studie wurden > 800 Männer ohne nennenswerte „Work-up bias“ untersucht. Die Sensitivität betrug 45 %, die Spezifität 85 % [43].

Die wahre diagnostische Bedeutung des Belastungs-EKG liegt in seiner relativ hohen Spezifität. Die nur mäßige Sensitivität liegt zumeist unter der von bildgebenden Verfahren [20; 44]. Den höchsten diagnostischen Wert liefert das Belastungs-EKG bei mittlerer Vor-Test-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK auf Grund von Alter, Geschlecht und Symptomen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren können bei der Bewertung mit einfließen (s. Kapitel 7, Tabelle 8). Die Definition der Grenzen zwischen niedriger, mittlerer und hoher Vor-Test-Wahrscheinlichkeit ist uneinheitlich und liegt letzten Endes beim behandelnden Arzt. Willkürlich, aber weit verbreitet ist die Festlegung einer mittleren Wahrscheinlichkeit bei 10-90 %, die vor mehr als 20 Jahren entwickelt wurde und bis in die Neufassung der ACC/AHA Leitlinie 2002 gebräuchlich ist [1; 45-47].

Das Belastungs-EKG hat eine höhere Sensitivität bei älteren Patienten und Patienten mit 3-Gefäß-erkrankung, als bei jüngeren Personen und Patienten mit 1-Gefäß-erkrankung. Der Test hat eine geringere Spezifität bei Patienten mit Klappenerkrankungen, linksventrikulärer Hypertrophie, Ruhe-ST-Strecken-Senkungen und bei Digitalismedikation [1].

Weitere Ursachen für falsch positive Ergometrie: Kardiale Ursachen: Kardiomyopathien, Ruhetachykardie, WPW-Syndrom, LSB [48], ST-Strecken-Senkung von > 0,05 mV in Ruhe, kongenitale Vitien; nicht kardiale Ursachen: Diuretika, Alpha-Methyl-Dopa, Antiarrhythmika, Laxantien, Hormonpräparate, Katecholamine,

Psychopharmaka, Arterielle Hypertonie, Hyperventilation, Hypokaliämie, Myxödem, CO-Exposition, Anämie, Thyreotoxikose, weibliches Geschlecht [49].

Ein Belastungs-EKG ist möglich bei Patienten unter Digitalis, deren ST-Senkung weniger als einen Millimeter beträgt. Andernfalls sind bildgebende Verfahren zur Diagnostik in Betracht zu ziehen.

Digitalis verursacht abnorme belastungsinduzierte ST-Senkungen bei 25-40 % der untersuchten Personen ohne bekannte Herzkrankheit. Die Wahrscheinlichkeit dieser EKG-Veränderungen steigt mit zunehmendem Alter [50]. Ein Belastungs-EKG ist möglich bei Patienten mit Zeichen einer Linksherzhypertrophie im EKG und weniger als einen Millimeter ST-Senkung [1]. Andernfalls sind bildgebende Verfahren zur Diagnostik in Betracht zu ziehen.

Eine besondere Rolle beim Belastungs-EKG spielen Frauen. Es gibt Hinweise, dass sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität des Test bei Frauen niedriger liegt, als bei Männern. Auf Grund der jedoch nicht eindeutigen Studienlage wird bei fehlender Kontraindikation und entsprechendem Ruhe-EKG weiterhin die Ergometrie als Belastungstest der ersten Wahl empfohlen [1].

Ein Belastungs-EKG soll nicht durchgeführt werden bei Patienten mit folgenden EKG-Veränderungen: WPW, Kammer-Rhythmus, mehr als ein Millimeter ST-Senkung in Ruhe, kompletter Links-Schenkel-Block, da belastungsinduzierte ST-Streckensenkungen kein Ausdruck einer myokardialen Ischämie sind [1].

Begründung zu 7-7

Solange ein Patient sich ausreichend belasten kann, um einen adäquaten kardialen Stress zu erzeugen, sollte die körperliche Belastung (Laufband oder Fahrrad) gewählt werden, da diese der Alltagsaktivität am nächsten kommt und zusätzlich Informationen über Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten sowie klinische Symptomatik liefert. Kann der Patient allerdings die nötige Belastungsstufe (z. B. 85 % der altersadaptierten maximalen Herzfrequenz) nicht erreichen, sollte in Kombination mit einem bildgebenen Verfahren pharmakologisch belastet werden (Dobutamin, Dipyridamol, Adenosin) [2]. Die diagnostische Aussagekraft von bildgebenen Verfahren mit pharmakologischer Belastung ist ähnlich der mit körperlicher Belastung, Dobutamin-EKG wird als pharmakologischer Test zur Ischämiediagnostik nicht empfohlen.

Begründung zu 7-8

Ist die Wahrscheinlichkeit für eine KHK hoch, bestätigt ein positives Ergebnis allenfalls den Verdacht, während ein negatives Ergebnis das Vorhandensein einer KHK nicht ausschließen kann. Das Belastungs-EKG kann allerdings auch bei einer hohen Wahrscheinlichkeit Informationen über das Risiko und die Prognose des Patienten liefern, insbesondere, da das Risiko der Untersuchung bei Beachtung der Kontraindikationen und adäquater Überwachung gering ist. Zudem ist die Dokumentation einer belastungsinduzierten Ischämie bei allen Patienten, die für eine mögliche Revaskularisation evaluiert werden, erstrebenswert [2; 51; 52].

Begründung zu 7-9

Siehe vorherige und nachfolgende Empfehlungen (7-7, 7-8 und 7-10) [53-55].

Begründung zu 7-10

Bildgebende Verfahren sind nützliche Tests zur Risikostratifizierung und Festlegung des bestmöglichen weiteren klinischen Prozederes bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris [56-58]. Wenn möglich, sollten zuerst eine körperliche Belastung angestrebt werden, da dies die besten Informationen über die Symptome, kardiovaskuläre und die hämodynamische Funktion des Patienten liefert [1]. Außerdem stellt die Unfähigkeit, einen körperlichen Belastungstest durchzuführen, bereits eine ungünstige Prognose dar. Die nuklearmedizinischen Verfahren liefern wichtige Informationen über die Prognose des Patienten. So ist eine unauffällige Myokardszintigraphie ein guter prognostischer Marker, der mit Todes- und Infarktraten im Bereich der normalen Bevölkerung einhergeht [59-61], während die Anzahl von belastungsinduzierten Perfusionsdefekten eine gute Abschätzung über möglich herzspezifische Todesraten und nicht tödlich verlaufende Infarkte zulässt [62-71]. Die Myokardszintigraphie ermöglicht die Erkennung der hämodynamischen Relevanz einer KHK [62; 63; 72-84]. Daten über die Wertigkeit von Stress-Echokardiographie und MRT sind limitiert. Es gibt jedoch Hinweise, dass ein negatives Ergebnis für eine gute Prognose spricht [85-93].

Begründung zu 7-11

Siehe auch Empfehlung 7-5. Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK sind die Kandidaten für einen nichtinvasiven Belastungstest. Bei o. g. EKG-Veränderungen sind ST-Streckenveränderungen zur Ischämiediagnostik nicht verwertbar [48]. Auf Grund des abnormen Kontraktionsablaufes ist die Beurteilung von belastungsinduzierten Wandbewegungsstörungen schwierig, aber möglich [94], sodass ein Stress-Echo nur eingeschränkt empfohlen werden kann. Daten zum Stress-MRT und LSB liegen nicht vor, können aber ähnlich bewertet werden.

Perfusionsuntersuchungen unter körperlicher Belastung bei Patienten mit LSB führten zu vermehrt falsch positiven Befunden (Mechanismus unklar) [95-97]. Dies ist bei pharmakologischer Belastung nicht der Fall [98-106]. Die diagnostische Genauigkeit einer signifikanten KHK ist grundsätzlich bei körperlicher und pharmakologischer Belastung vergleichbar.

Begründung zu 7-12

Siehe auch Empfehlung 7-5 [2]. Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK oder vor Revaskularisation zur Ischämie-lokalisation sind die Kandidaten für einen nichtinvasiven Belastungstest. Bei o. g. EKG-Veränderungen sind ST-Streckenveränderungen zur Ischämiediagnostik nicht verwertbar, da sie nicht Ausdruck einer Minderperfusion sein müssen.

Begründung zu 7-13

Bei Patienten, bei denen die Ergometrie anhand von Klink, Belastbarkeit und ST-Strecken-Veränderungen kein konklusives Ergebnis erbracht hat (mit mittlerem post-Test Risiko für eine KHK) können mit einem bildgebenen Verfahren weiter evaluiert werden [2; 107].

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK

Begründung zu 7-14

Bei symptomatischen Patienten nach ACVB-Operation bietet das Belastungs-EKG die Möglichkeit, zwischen kardialen und nicht-kardialen Beschwerden zu unterscheiden [1]. Inkomplette Revaskularisation oder Bypassverschluss kann mittels Belastungs-EKG identifiziert werden [108]. Allerdings existieren konkurrierende Daten bezüglich der diagnostischen Genauigkeit [109]. Des Weiteren wird das weitere Prozedere nicht allein über das Vorhandensein, sondern im Besonderen über das Ausmaß und Lokalisation von Ischämie bestimmt. Deshalb muß bei der Ergometrie vermehrt auf die Symptomatik, die Hämodynamik und die Belastungsgrenze geachtet werden. Aus diesen Gründen sind bildgebende Verfahren wünschenswerter [110]. Es bestehen allerdings nicht genügend Daten, um diese generell zu empfehlen [1].

Begründung zu 7-15

Vor Revaskularisation sollte das Vorhandensein von Ischämie objektiviert werden. Einschränkend ist zu sagen, dass mit dem Belastungs-EKG die Ischämie nicht lokalisiert werden kann [1; 111-113].

Begründung zu 7-16

Siehe Empfehlung 7-10 und 7-11.

Begründung zu 7-17

Siehe Empfehlung 7-6.

Begründung zu 7-18

Das Auftreten von Ischämien mit oder ohne Beschwerden verschlechtert die Prognose des Patienten [114; 115]. Bei asymptomatischen Patienten besteht die Möglichkeit von stummen Myokardischämien auf Grund von Bypassstenosen, -verschlüssen oder Restenosen von nativen Gefäßen nach Intervention. Allerdings ist das Belastungs-EKG insbesondere in den ersten Jahren nach Revaskularisation nicht vorhersagekräftig für kardiale Ereignisse [116], sondern erst später, wenn die Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten der KHK, und somit das Vorliegen einer funktionellen Mehrgefäßerkrankung, steigt. Dadurch wird die diagnostische Aussagekraft der Ergometrie erhöht. Des weiteren bestehen nach ACVB-Operation häufig bereits EKG-Veränderungen in Ruhe, sodass die Beurteilung bei Belastung erschwert ist. Nach interventioneller Revaskularisation kommt es gehäuft zu stummen Ischämien auf Grund von Re-Stenosen (bis 25 %) [117]. Da es sich dabei jedoch meist um funktionelle 1-Gefäßerkrankungen handelt, ist die Sensitivität des Belastungs-EKGs reduziert (40-55 %), wie auch in den ersten Jahren nach Bypass-Operation, und somit deutlich geringer als durch bildgebende Verfahren [118; 119]. Nichtinvasive Verfahren werden somit allenfalls für asymptomatische Hochrisikopatienten empfohlen. Es existieren nur wenige systematische Daten, sodass ein genaues Regime einer Follow-up Untersuchung nicht empfohlen werden kann [1].

Kürzlich veröffentlichte Meta-Analysen zeigten nach Bypass-OP zur Bestimmung von Bypass-Stenosen oder Progression der Artherosklerose der nativen Gefäße eine Sensitivität und Spezifität der Ergometrie von 45 % und 82 %, der nuklearmedizinischen Stress-Myokardperfusion von 68 % und 84 % und der Stress-Echokardiographie von 86 % und 90 % [4; 120; 121].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich nach PTCA zur Erkennung von Re-Stenosen mit einer Sensitivität und Spezifität der Ergometrie von 46 % und 77 %, der nuklearmedizinischen Stress-Myokardperfusion von 87 % und 78 % und der Stress-Echokardiographie von 63 % und 87 % [122]. Diese Studie konnte ebenfalls zeigen, dass, wenn die Re-Stenoserate abnimmt, die Gefahr von gehäuften falsch positiven Stress-Ergebnissen zunimmt [122].

Daten über die Genauigkeit der MRT als bildgebenes Verfahren liegen nicht vor. Bei ähnlicher diagnostischer Genauigkeit wie die nuklearmedizinischen und echokardiographischen Verfahren ist allerdings von ähnlichen Ergebnissen auszugehen [1; 3; 120-122].

Begründung zu 7-19

Siehe Empfehlung 7-18.

Begründung zu 7-20

Siehe Empfehlung 7-10 und 7-22.

Begründung zu 7-21

Vor dem Beginn eines Fitness-Programms sollte zunächst eine Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen. Bei bekannter KHK sollte vor dem Trainingsbeginn eine Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung durchgeführt werden [123-125]. Dies trifft ebenfalls für Patienten ohne bekannte KHK, aber mit Symptomen, die auf eine KHK hinweisen könnten und auf asymptomatische Patienten (Männer > 45 Jahren, Frauen > 55 Jahren), insbesondere wenn ein Diabetes mellitus oder ≥ 2 kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen [124] zu. Obwohl gering, liegt das Risiko eines plötzlichen Herztodes, selbst unter beaufsichtigtem Training bei Patienten mit KHK höher (geschätzt ca. 1 pro 784 000 Stunden) als in der Allgemeinbevölkerung [126].

Begründung zu 7-22

Die Hauptindikation für die Vitalitätsdiagnostik sind Patienten mit stabiler chronischer KHK, myokardialer Dysfunktion und Luftnot als Hauptsymptom. Die Wahl des nichtinvasiven Verfahrens sollte anhand der Verfügbarkeit und Erfahrung des jeweiligen Zentrums erfolgen [127]. Die meisten Daten liegen für die Szintigraphie und die Stress-Echokardiographie vor [4].

Nuklearmedizinische Verfahren weisen eine hohe Sensitivität, das „low dose“ Dobutamin Stress-Echo die höchste Spezifität in der Vorhersagekraft für eine kontraktile Erholung nach Revaskularisation auf. In den letzten Jahren kommt die MRT, sowohl mit Dobutamin als auch kontrastmittelverstärkt zum Einsatz, und zeigt gute Ergebnisse im Vergleich mit den anderen Techniken [128-130] und der kontraktile Erholung nach Revaskularisation [131-136]. Auf Grund der höheren räumlichen Auflösung des MRT gegenüber szintigraphischer Bildgebung ist das transmurale Ausmaß eines Infarktes genau bestimmbar [131] und zeigt eine höhere Sensitivität bei der Detektion kleiner subendokardialer Nekrosen im Vergleich zu SPECT und PET [128; 131].

Die Nützlichkeit einer Vitalitätsbestimmung bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion wurde in einer Meta-Analyse gezeigt [137], denn Patienten mit erhaltener myokardialer Vitalität scheinen von einer Revaskularisationsmaßnahme zu profitieren.

Literatur Kapitel H 7.

1. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: http://www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/exercise_clean.pdf
2. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2005 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf
3. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). 2003 [cited: 2005 Jun 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/radio/index.pdf>
4. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Echocardiography, Cheitlin MD. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). 2003 [cited: 2005 Sept 29]. Available from: http://www.acc.org/clinical/guidelines/echo/index_clean.pdf
5. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislau fforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
6. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Recommendations. Eur Heart J 1997;18(3):394-413.
7. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. Mayo Clin Proc 1984;59(4):247-50.
8. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;90(4):1786-93.
9. Blackburn H. Canadian Colloquium on Computer-Assisted Interpretation of Electrocardiograms. VI. Importance of the electrocardiogram in populations outside the hospital. Can Med Assoc J 1973;108(10):1262-5.
10. Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF. Correlation between resting ST segment depression, exercise testing, coronary angiography, and long-term prognosis. Am Heart J 1991;122(6):1617-28.
11. Cullen K, Stenhouse NS, Wearne KL, Cumpston GN. Electrocardiograms and 13 year cardiovascular mortality in Busselton study. Br Heart J 1982;47(3):209-12.
12. Aronow WS. Correlation of ischemic ST-segment depression on the resting electrocardiogram with new cardiac events in 1,106 patients over 62 years of age. Am J Cardiol 1989;64(3):232-3.
13. Califf RM, Mark DB, Harrell FE, Jr., Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1988;11(1):20-6.

14. Harris FJ, DeMaria AN, Lee G, Miller RR, Amsterdam EA, Mason DT. Value and limitations of exercise testing in detecting coronary disease with normal and abnormal resting electrocardiograms. *Adv Cardiol* 1978;(22):11-5.
15. Harris PJ, Harrell FE, Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60(6):1259-69.
16. Kansal S, Roitman D, Sheffield LT. Stress testing with ST-segment depression at rest. An angiographic correlation. *Circulation* 1976;54(4):636-9.
17. American College of Cardiology (ACC). 27th Bethesda Conference. Matching the Intensity of Risk Factor Management with the Hazard for Coronary Disease Events. September 14-15, 1995. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):957-1047.
18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
19. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100(13):1481-92.
20. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997;95(6):1686-744.
21. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;61(6):1113-8.
22. Jaarsma W, Visser CA, Eenige van MJ, Verheugt FW, Kupper AJ, Roos JP. Predictive value of two-dimensional echocardiographic and hemodynamic measurements on admission with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1(3):187-93.
23. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995;70(1):5-15.
24. Aurigemma GP, Gaasch WH, Villegas B, Meyer TE. Noninvasive assessment of left ventricular mass, chamber volume, and contractile function. *Curr Probl Cardiol* 1995;20(6):361-440.
25. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, Chen CC, Soffer J, Pauletto FJ. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982;65(2):323-9.
26. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49(5):1110-9.
27. Kerber RE, Abboud FM. Echocardiographic detection of regional myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1973;47(5):997-1005.
28. Weiss JL, Bulkley BH, Hutchins GM, Mason SJ. Two-dimensional echocardiographic recognition of myocardial injury in man: comparison with postmortem studies. *Circulation* 1981;63(2):401-8.
29. Nixon JV, Narahara KA, Smitherman TC. Estimation of myocardial involvement in patients with acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62(6):1248-55.

30. Distant A, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Benassi A, L'Abbate A. Echocardiographic versus hemodynamic monitoring during attacks of variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985;55(11):1319-22.
31. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary artery occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351-61.
32. O'Keefe JH, Jr., Zinsmeister AR, Gibbons RJ. Value of normal electrocardiographic findings in predicting resting left ventricular function in patients with chest pain and suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):658-62.
33. Christian TF, Miller TD, Chareonthaitawee P, Hodge DO, O'Connor MK, Gibbons RJ. Prevalence of normal resting left ventricular function with normal rest electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1997;79(9):1295-8.
34. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA). ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1486-588.
35. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation* 1991;84(5):2167-80.
36. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Stein PD, Goldstein S. Mechanism of functional mitral regurgitation during acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(5):1101-5.
37. Godley RW, Wann LS, Rogers EW, Feigenbaum H, Weyman AE. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. *Circulation* 1981;63(3):565-71.
38. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, Gersh BJ, Edwards WD, Tajik AJ. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* 1983;51(3):373-7.
39. Weyman AE, Peskoe SM, Williams ES, Dillon JC, Feigenbaum H. Detection of left ventricular aneurysms by cross-sectional echocardiography. *Circulation* 1976;54(6):936-44.
40. Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Echocardiographic-cineangiographic correlation in detecting left ventricular aneurysm: a prospective study of 422 patients. *Am J Cardiol* 1982;50(2):337-41.
41. Barrett MJ, Charuzi Y, Corday E. Ventricular aneurysm: cross-sectional echocardiographic approach. *Am J Cardiol* 1980;46(7):1133-7.
42. Stuart RJ, Jr., Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980;77(1):94-7.
43. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128(12 Pt 1):965-74.
44. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):521-47.
45. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, Staniloff HM, Vas R, Berman DS, Swan HJ. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1980;65(5):1210-21.

46. Goldman L, Cook EF, Mitchell N, Flatley M, Sherman H, Rosati R, Harrell F, Lee K, Cohn PF. Incremental value of the exercise test for diagnosing the presence or absence of coronary artery disease. *Circulation* 1982;66(5):945-53.
47. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De CP, Brasseur LA, Beckers C, Detry JM. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71(3):535-42.
48. Whinnery JE, Froelicher VF, Jr., Stewart AJ, Longo MR, Jr., Triebwasser JH, Lancaster MC. The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise of asymptomatic men with left bundle branch block. *Am Heart J* 1977;94(3):316-24.
49. Trappe HJ, Lollgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000;89(9):821-31.
50. Sketch MH, Mooss AN, Butler ML, Nair CK, Mohiuddin SM. Digoxin-induced positive exercise tests: their clinical and prognostic significance. *Am J Cardiol* 1981;48(4):655-9.
51. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA). Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):543-89.
52. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA). Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):2033-54.
53. Nallamothu N, Bagheri B, Acio ER, Heo J, Iskandrian AE. Prognostic value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography imaging in patients with left ventricular bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 1997;4(6):487-93.
54. Nigam A, Humen DP. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with exercise and/or dipyridamole hyperemia in patients with preexisting left bundle branch block. *J Nucl Med* 1998;39(4):579-81.
55. Gil VM, Almeida M, Ventosa A, Ferreira J, Aguiar C, Calqueiro J, Seabra-Gomes R. Prognosis in patients with left bundle branch block and normal dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1998;5(4):414-7.
56. Boyne TS, Koplan BA, Parsons WJ, Smith WH, Watson DD, Beller GA. Predicting adverse outcome with exercise SPECT technetium-99m sestamibi imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79(3):270-4.
57. Marcovitz PA. Prognostic issues in stress echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(6):533-42.
58. Bonow RO. Diagnosis and risk stratification in coronary artery disease: nuclear cardiology versus stress echocardiography. *J Nucl Cardiol* 1997;4(2 Pt 2):S172-S178.
59. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83(2):363-81.
60. National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the United States, 1979, Vol II: Mortality, Part A. Washington: US Government Printing Office; 1984.
61. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(6):535-43.

62. Kiat H, Berman DS, Maddahi J. Comparison of planar and tomographic exercise thallium-201 imaging methods for the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(3):613-6.
63. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van TK, Friedman J, Resser K, Berman DS. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J* 1989;117(1):1-11.
64. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Guiney TE, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(4):994-1001.
65. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, Diamond GA. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):464-71.
66. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):109-16.
67. Iskandrian AS, Heo J, Decoskey D, Askenase A, Segal BL. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;61(4):269-72.
68. Kaul S, Lilly DR, Gascho JA, Watson DD, Gibson RS, Oliner CA, Ryan JM, Beller GA. Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization. *Circulation* 1988;77(4):745-58.
69. Staniloff HM, Forrester JS, Berman DS, Swan HJ. Prediction of death, myocardial infarction, and worsening chest pain using thallium scintigraphy and exercise electrocardiography. *J Nucl Med* 1986;27(12):1842-8.
70. Stratmann HG, Mark AL, Walter KE, Williams GA. Prognostic value of atrial pacing and thallium-201 scintigraphy in patients with stable chest pain. *Am J Cardiol* 1989;64(16):985-90.
71. Younis LT, Byers S, Shaw L, Barth G, Goodgold H, Chaitman BR. Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(7):1635-41.
72. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S. Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989;64(5):270-5.
73. Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, Picard M, Phaneuf DC, Leveille J. Myocardial perfusion imaging with 99mTc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. Preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1988;13(10):515-22.
74. Maddahi J, Kiat H, Van Train KF, Prigent F, Friedman J, Garcia EV, Alazraki N, DePuey EG, Nichols K, Berman DS. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;66(13):55E-62E.
75. Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV, Willerson JT, Corbett JR. Quantitative rotational tomography with 201Tl and 99mTc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989;79(6):1282-93.
76. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989;30(3):301-11.
77. Maisey MN, Mistry R, Sowton E. Planar imaging techniques used with technetium-99m sestamibi to evaluate chronic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1990;66(13):47E-54E.

78. Maddahi J, Kiat H, Friedman JD, Berman DS, Van Train KF, Garcia EV. Technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging for evaluation of coronary artery disease. In: Zaret BL, Beller GA, editors. Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. St. Louis: Mosby; 1993. p. 191-200.
79. Verani MS. Thallium-201 and technetium-99m perfusion agents: where we are in 1992. In: Zaret BL, Beller GA, editors. Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. St. Louis: Mosby; 1993. p. 216-24.
80. Verani MS, Marcus ML, Razzak MA, Ehrhardt JC. Sensitivity and specificity of thallium-201 perfusion scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Med 1978;19(7):773-82.
81. Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. Am J Cardiol 1980;46(7):1188-204.
82. Kaul S, Boucher CA, Newell JB, Chesler DA, Greenberg JM, Okada RD, Strauss HW, Dinsmore RE, Pohost GM. Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1986;7(3):527-37.
83. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, Frank TL, Parker M, Becker LC. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristic analysis. J Am Coll Cardiol 1989;13(3):600-12.
84. Nohara R, Kambara H, Suzuki Y, Tamaki S, Kadota K, Kawai C, Tamaki N, Torizuka K. Stress scintigraphy using single-photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. Am J Cardiol 1984;53(9):1250-4.
85. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. Am Heart J 1990;120(1):49-55.
86. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, Lem V, Moser D. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. Am J Cardiol 1993;71(8):646-51.
87. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with high pretest likelihood of coronary artery disease. Am J Cardiol 1993;71(1):33-9.
88. Severi S, Picano E, Michelassi C, Lattanzi F, Landi P, Distanti A, L'Abbate A. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. Circulation 1994;89(3):1160-73.
89. Coletta C, Galati A, Greco G, Burattini M, Ricci R, Carunchio A, Fera MS, Bordini L, Ceci V. Prognostic value of high dose dipyridamole echocardiography in patients with chronic coronary artery disease and preserved left ventricular function. J Am Coll Cardiol 1995;26(4):887-94.
90. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1996;27(1):132-9.
91. Afridi I, Quinones MA, Zoghbi WA, Cheirif J. Dobutamine stress echocardiography: sensitivity, specificity, and predictive value for future cardiac events. Am Heart J 1994;127(6):1510-5.
92. Kamaran M, Teague SM, Finkelhor RS, Dawson N, Bahler RC. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients referred because of suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 1995;76(12):887-91.
93. Marcovitz PA, Shayna V, Horn RA, Hepner A, Armstrong WF. Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 1996;78(4):404-8.

94. Mairesse GH, Marwick TH, Arnesi M, Vanoverschelde JL, Cornel JH, Detry JM, Melin JA, Fioretti PM. Improved identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am J Cardiol* 1995;76(5):321-5.
95. Braat SH, Brugada P, Bar FW, Gorgels AP, Wellens HJ. Thallium-201 exercise scintigraphy and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1985;55(1):224-6.
96. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, Buettner C, Pfeiffer A, Hess OM, Kräyenbühl HP. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1984;53(6):764-9.
97. DePuey EG, Guertler-Krawczynska E, Robbins WL. Thallium-201 SPECT in coronary artery disease patients with left bundle branch block. *J Nucl Med* 1988;29(9):1479-85.
98. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. *Am J Cardiol* 1991;68(5):504-8.
99. Rockett JF, Wood WC, Moinuddin M, Loveless V, Parrish B. Intravenous dipyridamole thallium-201 SPECT imaging in patients with left bundle branch block. *Clin Nucl Med* 1990;15(6):401-7.
100. O'Keefe JH, Jr., Bateman TM, Barnhart CS. Adenosine thallium-201 is superior to exercise thallium-201 for detecting coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(6):1332-8.
101. Vaduganathan P, He ZX, Raghavan C, Mahmarian JJ, Verani MS. Detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block: exercise, adenosine or dobutamine imaging? *J Am Coll Cardiol* 1996;28(3):543-50.
102. Morais J, Soucy JP, Sestier F, Lamoureux F, Lamoureux J, Danais S. Dipyridamole testing compared to exercise stress for thallium-201 imaging in patients with left bundle branch block. *Can J Cardiol* 1990;6(1):5-8.
103. Jukema JW, van der Wall EE, van der Vis-Melsen MJ, Kruyswijk HH, Bruschke AV. Dipyridamole thallium-201 scintigraphy for improved detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J* 1993;14(1):53-6.
104. Larcos G, Brown ML, Gibbons RJ. Role of dipyridamole thallium-201 imaging in left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1991;68(10):1097-8.
105. Patel R, Bushnell DL, Wagner R, Stumbris R. Frequency of false-positive septal defects on adenosine/201Tl images in patients with left bundle branch block. *Nucl Med Commun* 1995;16(3):137-9.
106. Lebtahi NE, Stauffer JC, Delaloye AB. Left bundle branch block and coronary artery disease: accuracy of dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with exercise anteroseptal perfusion defects. *J Nucl Cardiol* 1997;4(4):266-73.
107. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Braunwald E. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
108. Assad-Morell JL, Frye RL, Connolly DC, Davis GD, Pluth JR, Wallace RB, Barnhorst DA, Elveback LR, Danielson GK. Aorta-coronary artery saphenous vein bypass surgery: clinical and angiographic results. *Mayo Clin Proc* 1975;50(7):379-86.
109. Visser FC, van CL, de Feyter PJ. Value and limitations of exercise stress testing to predict the functional results of coronary artery bypass grafting. *Int J Card Imaging* 1993;9 Suppl 1:41-7.

110. Kafka H, Leach AJ, Fitzgibbon GM. Exercise echocardiography after coronary artery bypass surgery: correlation with coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(5):1019-23.
111. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, Schork MA, Loop FD. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993;87(5):1489-97.
112. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37(8):2215-39.
113. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent WC, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselsbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Garson A, Jr., Gregoratos G, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1262-347.
114. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90(2):762-8.
115. Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ, Geller NL, Sopko G, Chaitman BR, Pratt C, Stone PH, Davies RF, Rogers WJ. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(1):11-20.
116. Krone RJ, Hardison RM, Chaitman BR, Gibbons RJ, Sopko G, Bach R, Detre KM. Risk stratification after successful coronary revascularization: the lack of a role for routine exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):136-42.
117. Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, Rendall DS, Hinohara T, Stack RS, Hlatky MA, Califf RM, Lee KL, Pryor DB. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol* 1990;65(1):28-34.
118. Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertzer SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):670-7.
119. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Dunlap R, Ryan C, Stertzer SH, Myler RK. Usefulness of supine bicycle stress echocardiography for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;71(4):293-6.
120. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO, Jr., Cerqueira MD, St JSM, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108(11):1404-18.
121. Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001;17(1):41-8.

122. Chin AS, Goldman LE, Eisenberg MJ. Functional testing after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2003;19(7):802-8.
123. American College of Cardiology (ACC). 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. January 6-7, 1994. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(4):845-99.
124. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-740.
125. Balady GJ, Chaitman B, Driscoll D, Foster C, Froelicher E, Gordon N, Pate R, Rippe J, Bazzarre T. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. *Circulation* 1998;97(22):2283-93.
126. Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986;256(9):1160-3.
127. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(10):815-36.
128. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105(2):162-7.
129. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361(9355):374-9.
130. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, Hofman MB, Visser CA, Lammertsma AA, Heussen N, Visser FC, van Rossum AC. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1341-8.
131. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106(18):2322-7.
132. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology* 2001;218(3):703-10.
133. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100(19):1992-2002.
134. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343(20):1445-53.
135. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, Neubauer S. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation* 2004;110(12):1535-41.

136. Knuesel PR, Nanz D, Wyss C, Buechi M, Kaufmann PA, von Schulthess GK, Luscher TF, Schwitter J. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. *Circulation* 2003;108(9):1095-100.
137. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1151-8.

H 8. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 8: Differenzialdiagnose

[1; 2]

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Akuter oder subakuter Myokardinfarkt, Myokarditis, Perikarditis, Aortendissektion, Kardiomyopathie, Vitien (insbesondere Aortenstenose), Mitralklappenprolaps, hypertensive Krisen, (supra-) ventrikuläre Tachykardien, Postkardiotomie-Syndrom (Dressler-Syndrom).

Mediastinale Erkrankungen

Tumor, Raumforderungen, Mediastinitis, Aortenaneurysma.

Pulmonale Erkrankungen

Lungenembolie, Pleuritis, Pneumonie, Pneumothorax, Tumor, Metastasen, Raumforderungen.

Erkrankungen des Nerven- und Bewegungsapparates

HWS-BWS Syndrome, Interkostalneuralgien, Tietze-Syndrom (schmerzhafte Sternalansätze der 2. und 3. Rippe), Morbus Zoster, Myopathien, Metastasen.

Gastrointestinale Erkrankungen

Refluxösophagitis, Hiatushernie, Ösophagus-Divertikel, Ösophagus-Spasmen, Achalasie, Gastritis, Ulcuskrankheit, Gallen-, Pankreas- und Milzerkrankungen, Roemheld-Syndrom.

Vegetative und psychische Erkrankungen

Funktionelle Herzbeschwerden, Panikattacken, latente Depression, Hyperventilations-Syndrom.

Differential diagnosis of chronic ischemic heart disease: Noncoronary cardiac disease (CCS) [3]

A number of noncoronary disorders of the heart may induce myocardial ischemia or mimic the symptoms or signs of ischemia. Many noncardiac diseases must be considered in the differential diagnosis of chronic ischemic heart disease.

The following cardiac disorders may induce or mimic myocardial ischemia:

- Arrhythmia;
- Aortic aneurysm;
- Pericardial disease;
- Aortic dissection;
- Myocarditis;
- Syndrome X;
- Cardiomyopathy;
- Valve disease.

The following noncardiac diseases may mimic chronic ischemic heart disease:

- Gastrointestinal disorders including
- esophageal disorders;
- gallbladder disorders;
- peptic ulcers;
- pancreatitis;
- splenic flexure distension;
- acute upper airway aspiration;
- musculoskeletal disorders including
- thoracic outlet syndrome;
- fibromyalgia;
- herpes zoster;
- chest wall hyperesthesia;
- pulmonary disorders including
- pulmonary embolus;
- pulmonary hypertension;
- pneumothorax;
- mediastinal emphysema;
- asthma;
- neuropsychiatric disorders including
- chronic anxiety;
- hypochondriasis.

Literatur Kapitel H 8.

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
2. Davies SW. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. Br Med Bull 2001;59:17-27.
3. Canadian Cardiovascular Society 1997 Consensus Conference on the Evaluation and Management of Chronic Ischemic Heart Disease. Can J Cardiol 1998;14 Suppl C:1C-23C.

H 9. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 9: Invasive Diagnostik - Indikationen

Unter einer Koronarangiographie versteht man die Darstellung der Herzkranzgefäße mittels Röntgenkontrastmittel [1]. Dazu wird über die Arteria femoralis oder seltener die Arteria radialis ein Katheter bis zum Herzen vorgeschoben und das Kontrastmittel in die Abgänge der Koronarien injiziert.

Die diagnostische Koronarangiographie erlaubt exakte und reproduzierbare Aussagen über die Morphologie der Koronararterien [2] und ermöglicht die definitive Diagnose der KHK sowie, bei Durchführung einer Linksherzdarstellung im Rahmen der Untersuchung, die Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion. Insbesondere bei mittelgradig oder diffus erscheinenden Stenosen in der Koronarangiographie besteht die Möglichkeit einer Funktionsprüfung durch Bestimmung der fraktionellen Flussreserve [3] und somit der funktionellen Relevanz der Stenosierung [4].

Bei nachgewiesener Expertise und adäquater Ausstattung kann eine entsprechende Diagnostik alternativ künftig durch Schichtbildverfahren (CMR/MSCT) durchgeführt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert jedoch keine flächendeckende Alternative zur konventionellen Angiographie bei möglicher oder bekannter KHK [5].

Die Zunahme der Bedeutung der diagnostischen und der therapeutischen Herzkathetereingriffe in Deutschland lässt sich an der Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Deutschland abmessen.

Tabelle 19: Herzkatheterlabore, Leistungszahlen [6]

Jahr	Diagnostische Herzkatheter	Koronarinterventionen (PCI)
1998	515 510	153 257
1999	561 623	166 132
2000	594 898	180 336
2001	611 882	195 280
2002	641 973	208 178
2003	652 781	221 867

Die Durchführung koronarangiographischer Untersuchungen ist an umfassende fachliche, organisatorische und apparative Voraussetzungen geknüpft. Im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung handelt es sich um eine genehmigungspflichtige Maßnahme gemäß §135 Abs. 2 SGB V [7; 8].

Im stationären Bereich durchgeführte Koronarangiographien werden durch das Programm zur externen vergleichenden Qualitätssicherung der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung evaluiert. **Schwerpunkte der Betrachtungen der Qualitätssicherung sind u. a. die Komplikationsraten und die Indikationsstellung bei Koronarangiographie [9].**

Schwerwiegende Komplikationen treten nach Koronarangiographie nur selten auf. Allerdings kann es sich bei diesen Komplikationen um Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Aorten- oder Koronar-Dissektion, Herzruptur, Luftembolie, gefährliche Arrhythmien oder periphere Gefäßläsionen handeln [10].

Aus dem stationären Bereich wurden 2004 eine Gesamtrate von 0,31 % am sogenannten Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE-Komplikationen) nach Koronarangiographie gemeldet [9].

Zu den leichteren und relativ häufigen Komplikationen gehören Hämatome an den Punktionsstellen, kurze Angina pectoris-Episoden, vasovagale Reaktionen sowie Allergien – insbesondere gegen Kontrastmittel [11].

Da die Sicherheit und Qualität der Koronarangiographie eng mit der Erfahrung des Untersuchers korreliert [10; 12], ist die Erteilung der Durchführungsgenehmigung in der kassenärztlichen Versorgung an den Nachweis von Mindestmengen gekoppelt [7], wie dies auch von internationalen Leitlinien empfohlen wird [11].

Indikationsstellung

Die diagnostische Koronarangiographie kommt in Betracht für Patienten mit klinischem Risikoprofil (siehe Risikostratifizierung) und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen nichtinvasive Verfahren keine konklusiven Ergebnisse ergeben haben oder diese nicht anwendbar sind. Dabei besteht die **eine Indikation zur Koronarangiographie grundsätzlich nur dann, wenn**

- **alle nichtinvasiven diagnostischen Maßnahmen ausgeschöpft sind**
und
- **ein Patient von einer Revaskularisation profitieren könnte**
und
- **der Betroffene zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG) bereit ist.**

Bisher existieren keine randomisiert kontrollierten Studien bei Patienten mit stabiler chronischer KHK, die sich **ausschließlich** mit dem Vergleich des Outcomes mit und ohne Angiographie beschäftigen.

Vielmehr handelt es sich bei allen Studien, aus denen die Indikationsstellung abgeleitet wird, um Interventionsstudien (z. B. CABG vs. Pharmakotherapie in der CASS-Studie [13] oder CABG vs. PTCA in der BARI-Studie) [14].

Die Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien zur Indikationsstellung stimmen vor dem Hintergrund des Mangels an Evidenz aus Studien [11] erstaunlich überein [3; 4; 11; 15; 16].

Dementsprechend wurden die vorstehenden Empfehlungen im Rahmen des strukturierten NVL-Konsens-Verfahrens (siehe Leitlinien-Report) von der Leitliniengruppe einstimmig formuliert.

Insbesondere besteht international Konsens dazu, dass bei KHK-Patienten die invasive Diagnostik der Koronarangiographie dann indiziert ist, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisation zu erwarten ist.

Zudem sollten in der Regel die Krankheitszeichen (z. B. Angina pectoris, Dyspnoe oder akutes Koronarsyndrom) oder nichtinvasive Untersuchungen (Belastungs-EKG o.ä.) auf eine koronare Ischämie hinweisen. Diese Vorgabe wurde 2004 in ca. 90 % der im stationären Bereich dokumentierten Fälle eingehalten [9].

Abschätzung der Indikationsstellung (Prognosebewertung)

Die Entscheidung zur invasiven Diagnostik im Rahmen einer differenzierten Therapieplanung ist – im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (sog. Shared Decision Making) mit dem Patienten – auf der Basis einer individuellen Nutzen- und Risikoabschätzung gemeinsam vorzunehmen.

Dabei sind folgende, das individuelle Risiko des Patienten beeinflussenden Faktoren zu berücksichtigen [11; 17]:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• NYHA-Klasse;• Hypertonie-Anamnese;• Infarkt-Anamnese [18; 19];• ST-Senkung im Ruhe-EKG; | <ul style="list-style-type: none">• Alter;• Geschlecht;• Herzinsuffizienz [20; 21];• sonstige Manifestationen der Arteriosklerose;• kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe oben). |
|--|--|

Spezielle Indikationen

Die diagnostische Koronarangiographie kommt in Betracht für Patienten mit klinischem Risikoprofil und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK [17], bei denen nichtinvasive Verfahren keine konklusiven Ergebnisse ergeben haben oder diese nicht anwendbar sind, z. B. infolge von Begleiterkrankungen oder körperlicher Beeinträchtigung [3].

Die Diagnose der chronischen KHK kann insbesondere bei Diabetikern aufgrund der z. T. geringen Angina pectoris-Beschwerden infolge der autonomen und sensorischen Neuropathie schwierig sein [22].

Bei der Mehrzahl der Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben, liegt eine schwere KHK vor [23]. Aus diesem Grund wird in diesen Fällen die diagnostische Koronarangiographie empfohlen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind nach Vorstellung der NVL KHK-Autorengruppe

- niedrige KHK-Wahrscheinlichkeit nach nichtinvasiver Diagnostik;
- stabile Angina pectoris (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung, aber ohne nachweisbare Ischämie;
- hohe Komorbidität, bei der das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose;
- fehlende Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG).

Tabelle 20: Leitlinien-Synopse

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit akutem Koronarsyndrom		
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit stabiler Angina pectoris der CCS Klasse III und IV (Neuvorschlag: Patienten mit stabiler Angina pectoris trotz medikamentöser Therapie (CCS Klasse III und IV)).		Class I Patients with disabling (Canadian Cardiovascular Society [CCS] classes III and IV) chronic stable angina despite medical therapy. (Level of Evidence: B)
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Hochrisikomerkmale bei der nichtinvasiven Vortestung, unabhängig von der Schwere der Angina pectoris.		Class I Patients with high-risk criteria on noninvasive testing (Table 23) regardless of anginal severity. (Level of Evidence: B)
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Hochrisikomerkmale und typischen Beschwerden, trotz einer antianginösen Therapie.		
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Hochrisikomerkmale und positivem Ischämienachweis, trotz einer antianginösen Medikation (CCS II), auch bei fehlenden Beschwerden.		Class I Patients with clinical characteristics that indicate a high likelihood of severe CAD. (Level of Evidence: C)
Hoher Evidenzgrad	Patienten nach einem überlebten plötzlichen Herztod oder mit malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Neuvorschlag: Patienten, die einen plötzlichen Herztod oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben.***	Class I Patients with known or possible angina pectoris who have survived sudden cardiac death. (Level of Evidence: B)	Class I Patients with angina who have survived sudden cardiac death or serious ventricular arrhythmia. (Level of Evidence: B)

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Angina pectoris und Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz.***		Class I Patients with angina and symptoms and signs of CHF. (Level of Evidence: C)
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit einer ungeklärten Herzinsuffizienz.***		
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen die nichtinvasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat.		
Mittlerer Evidenzgrad	Patienten mit einer niedrigen oder mittleren Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen die nichtinvasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat.***	Class IIa Patients with an uncertain diagnosis after noninvasive testing in whom the benefit of a more certain diagnosis outweighs the risk and cost of coronary angiography. (Level of Evidence: C)	Class IIa Patients with inadequate prognostic information after noninvasive testing. (Level of Evidence: C)
Mittlerer Evidenzgrad	Patienten mit einer mittleren oder hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen eine nichtinvasive Testung auf Grund von Behinderung oder Erkrankungen nicht möglich ist.	Class IIa Patients who cannot undergo noninvasive testing because of disability, illness, or morbid obesity. (Level of Evidence: C)	
Mittlerer Evidenzgrad	Patienten, bei denen berufsbedingt ein sicherer Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bei entsprechendem Verdacht unabdingbar ist (z. B. Piloten, Feuerwehr).***		

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
Indikation im Einzelfall	Patienten mit stabiler Angina (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung und fehlendem Ischämienachweis.		Patients with CCS class I or II angina who respond to medical therapy and who have no evidence of ischemia on noninvasive testing. (Level of Evidence: C) Class III
Keine Indikationen	Nach Intervention (CABG oder PCI) ohne wieder aufgetretene Angina pectoris oder anderen Ischämienachweisen oder Zusatzindikationen.		
Keine Indikationen	Bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG).		Class III Patients who prefer to avoid revascularization. (Level of Evidence: C)
Keine Indikationen	Bei fehlender therapeutischer Konsequenz.		
Keine Indikationen	Bei Patienten mit einer hohen Komorbidität, bei denen das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose.	Class III Patients with significant comorbidity in whom the risk of coronary arteriography outweighs the benefit of the procedure. (Level of Evidence: C)	
		Class IIa Patients with a high pretest probability of left main or three-vessel CAD. (Level of Evidence: C)	
		Class IIa Patients with an occupational requirement for a definitive diagnosis. (Level of Evidence: C)	

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
nützlich, wenn nichtinvasive Verfahren nicht konklusiv, Konsens	auf Grund von Angina Pectoris Symptomen bei seltenen Erkrankungen (wie Koronararterien- Anomalien, Kawasaki Syndrom, Dissection, Vaskulopathien nach Bestrahlung oder HTX).***	Class IIa Patients who by virtue of young age at onset of symptoms, noninvasive imaging, or other clinical parameters are suspected of having a nonatherosclerotic cause for myocardial ischemia (coronary artery anomaly, Kawasaki disease, primary coronary artery dissection, radiation-induced vasculopathy). (Level of Evidence: C)	
nützlich, wenn nichtinvasive Testverfahren nicht konklusiv oder gefährlich	Patienten mit vermuteten Koronararterien-Spasmen und dem dazu notwendigen Provokationstest	Class IIa Patients in whom coronary artery spasm is suspected and provocative testing may be necessary. (Level of Evidence: C)	
		Class IIb Patients with recurrent hospitalization for chest pain in whom a definite diagnosis is judged necessary. (Level of Evidence: C)	Class IIb Patients with CCS class III or IV angina, which with medical therapy improves to class I or II. (Level of Evidence: C)
		Class IIb Patients with an overriding desire for a definitive diagnosis and a greater-than-low probability of CAD. (Level of Evidence: C)	

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
		Class III Patients with an overriding personal desire for a definitive diagnosis and a low probability of CAD. (Level of Evidence: C)	
			Class IIa Patients with significant LV dysfunction (ejection fraction less than 45 %), CCS class I or II angina, and demonstrable ischemia but less than high-risk criteria on noninvasive testing. (Level of Evidence: C)
			Class IIb Patients with CCS class I or II angina, preserved LV function (ejection fraction greater than 45 %), and less than high-risk criteria on noninvasive testing. (Level of Evidence: C)
			Class IIb Patients with CCS class I or II angina but intolerance (unacceptable side effects) to adequate medical therapy. (Level of Evidence: C)
*** bei nachgewiesener Expertise und adäquater Ausstattung möglicherweise durch Schichtbildverfahren CMR (MSCT) mit hoher Genauigkeit diagnostizierbar (vgl. Kap. 7).			

Literatur Kapitel H 9.

1. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. Radiology 1967;89(5):815-24.
2. Trask N, Califf RM, Conley MJ, Kong Y, Peter R, Lee KL, Hackel DB, Wagner GS. Accuracy and interobserver variability of coronary cineangiography: a comparison with postmortem evaluation. J Am Coll Cardiol 1984;3(5):1145-54.
3. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. Circulation 2001;104(20):2401-6.
4. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De BB. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. J Am Coll Cardiol 2005;46(3):438-42.
5. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. N Engl J Med 1993;328(12):828-32.
6. Van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D. 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2003. Z Kardiol 2005;94(3):212-5.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherungs-Vereinbarung zur invasiven Kardiologie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V. 1999 [cited: 2005 Sept 29]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3917.html>
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherungsmaßnahmen der Kassenärztlichen Vereinigungen. 2006 [cited: 2006 Feb 21]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3723.html>
9. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Qualitätsreport 2004. Koronarangiografie und PTCA. Düsseldorf: 2005 [cited: 2006 Feb 21]. Available from: http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2004/ergebnisse/leistungsbereiche/ptca/einleitung/document_view
10. De Bono D. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from 34,041 patients in the United Kingdom confidential enquiry into cardiac catheter complications. The Joint Audit Committee of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London. Br Heart J 1993;70(3):297-300.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Coronary Revascularisation in the Management of Stable Angina Pectoris. SIGN Publication No. 32. 1998 Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/32/index.html>
12. Jollis JG, Peterson ED, DeLong ER, Mark DB, Collins SR, Muhlbaier LH, Pryor DB. The relation between the volume of coronary angioplasty procedures at hospitals treating Medicare beneficiaries and short-term mortality. N Engl J Med 1994;331(24):1625-9.
13. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T, III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation 1994;90(6):2645-57.
14. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med 1996;335(4):217-25.

15. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999;99(17):2345-57.
16. North of England Evidence Based Guideline Development Project. Evidence based clinical practice guideline: The primary care management of Stable Angina. Report 74. Newcastle upon Tyne: Centre for Health Service Research; 1996.
17. Pryor DB, Bruce RA, Chaitman BR, Fisher L, Gajewski J, Hammermeister KE, Pauker SG, Stokes J, III. Task Force I: Determination of prognosis in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(4):1016-25.
18. Califf RM, Mark DB, Harrell FE, Jr., Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(1):20-6.
19. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984;311(21):1333-9.
20. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, Tyras DH, Berger RL, Judkins MP, Ringqvist I, Mock MB, Killip T. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981;48(4):765-77.
21. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, Holmes DR, Ryan TJ, Kaiser GC. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97(4):487-95.
22. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):72-7.
23. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336(23):1629-33.

H 10. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 10: Risikofaktoren- Management, Prävention

[1; 2]

Fettstoffwechselstörungen

Begründung zu 10-1 bis 10-3

Lebensstiländerungen wie Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost), Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sind die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie [3-7], sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend [8; 9].

Eine medikamentöse Therapie – bevorzugt durch die Gabe eines Statins – ist eine sinnvolle Ergänzung [10-13], weil hierdurch bei stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [14]. Statine vermindern Komplikationen der Atherosklerose wie Schlaganfall und pAVK. Die absolute Risikoreduktion hängt vom globalen Risiko eines Patienten ab [15]. Es wurde gezeigt, dass auch Patienten mit KHK und LDL-Ausgangswerten < 100 mg/dl von einer Behandlung mit Statinen profitieren [11; 13; 16-27].

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder Diabetes mellitus führt die Therapie mit Statinen auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose [11; 15].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-1 bis 10-3

[12; 14; 15; 24; 28]

A. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis

[29]

Auf dem Hintergrund einer überzeugenden Studienlage stellen HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) ein effizientes Mittel für die Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Aktuelle Studien zeigen, dass auch Patienten mit hohem Risiko und niedrigen Cholesterinwerten von dieser Wirkstoffgruppe profitieren können. Daher empfehlen nationale und internationale Leitlinien immer mehr die Behandlung von allen Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit mit einem Statin. Bezüglich des praktischen Vorgehens werden allerdings zwei unterschiedliche Vorgehensweisen diskutiert, die Strategie der Dosistitration nach Lipidwerten und die Strategie der festen Dosis.

Strategie der festen Dosis

[29]

Nach internationalen Leitlinien sollen zur Therapie von Störungen des Lipidstoffwechsels Diät, körperliche Bewegung und verschiedene Medikamente stufenweise eingesetzt werden, um einen bestimmten Zielwert (zum Beispiel LDL $\leq$ 100 mg/dl) zu erreichen [30]. Zwar ist in epidemiologischen Studien das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen umso geringer, je niedriger der Cholesterinspiegel ist. Wie bei anderen biologischen Größen auch ist ein medikamentös erzielter niedriger LDL-Spiegel jedoch nicht zwangsläufig so „gesund“ wie ein „natürlicher“. Entscheidend ist, was die Medikamente für den Patienten erfahrbar bewirken: verhütete Herzinfarkte, Schlaganfälle und eine verlängerte Lebensdauer. Die Cholesterinwerte sind hier letztlich nur Surrogatgrößen.

Geht man von dieser Tatsache aus, ergeben sich aus aktuellen Endpunkt-Studien interessante Konsequenzen für die tägliche Behandlung. Diese Studien haben die Wirksamkeit der Statine für immer breitere Indikationsgebiete nachgewiesen, wobei die Bedeutung der Lipidspiegel vor oder unter Therapie zunehmend relativiert wurde.

Die Verhütung kardiovaskulärer Erkrankungen durch Statine erfolgt unabhängig vom Sinken des Lipidspiegels beim einzelnen Patienten.

In der Heart Protection Study [11], in der die Wirkung von Simvastatin auf ein Hochrisiko-Kollektiv nachgewiesen wurde, nahmen alle Probanden vor der Randomisierung für vier bis sechs Wochen Simvastatin (40 mg/d) ein, sodass ihr „Ansprechen“ auf die Behandlung im Sinne eines LDL-Abfalls bestimmt werden konnte. In der späteren Behandlungsphase unterschied sich die Gruppe mit deutlichem LDL-Abfall jedoch nicht von der ohne beziehungsweise mit einem geringen Abfall in Bezug auf die klinisch relevanten Endpunkte.

Die Verhütung kardiovaskulärer Erkrankungen durch Statine erfolgt unabhängig vom Lipid-Ausgangswert.

Während bei den früheren Studien Patienten mit erhöhten Cholesterin-Werten rekrutiert wurden, legte man bei den folgenden Studien immer niedrigere Schwellen als Einschlusskriterium fest. Bei der ASCOT-LLA-Studie galt für die Rekrutierung ausschließlich eine Obergrenze (Gesamtcholesterin = 250 mg/dl) [27]. Trotzdem ergaben sich überall vergleichbare Effekte (relative Risikoreduktion). Auch in der skandinavischen 4S-Studie war der Therapieeffekt unabhängig vom Cholesterinspiegel (LDL und Gesamt) [31].

Die Evidenzlage ist für die Strategie der festen Dosis besser als für die Titrierung mit den heute propagierten Zielwerten. Der präventive Effekt (relative Risikoreduktion) ist nicht von der gewählten Strategie abhängig.

In keiner der großen Lipidstudien ist konsequent eine Titrierungs-Strategie praktiziert worden, wie sie in aktuellen Leitlinien empfohlen wird. Überwiegend wurde eine feste Dosis eingesetzt (s. Tabelle 21), in einigen Studien erfolgte eine Dosisanpassung des Statins; lediglich in der CARE-Studie wurde ein zusätzliches Medikament gegeben (Cholestyramin). In keiner Studie wurde der heute bei KHK empfohlene Zielwert von LDL ≤ 100 mg/dl angestrebt. Unabhängig von der eingesetzten Strategie waren die Effekte von der gleichen Größenordnung (s. Tabelle 21) [12]¹.

Belege für die Wirksamkeit von hohen Dosierungen von Statinen, zu denen man unter der Titrierungsprämisse häufig greifen muss, sind begrenzt. Wir wissen allerdings, dass bei höheren Dosen der zusätzliche Effekt auf die Lipidspiegel immer kleiner wird [32]. Zwar sind die Statine grundsätzlich sichere Medikamente. Während der Grenznutzen durch höhere Dosierungen jedoch immer kleiner wird, steigen die Nebenwirkungen linear [33].

Die vorgegebenen Ziele sind völlig unrealistisch.

Selbst unter Studienbedingungen erreicht weniger als die Hälfte der Probanden die heute empfohlenen Zielwerte. In der AF-Caps/TEX-Caps-Studie [34] erreichten lediglich 42 % den dort angestrebten Wert von LDL < 110 mg/dl. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung. Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK nur zu 18 % [35] beziehungsweise 14 % [36] das Ziel von LDL < 100 mg/dl erreichen.

Erreicht ein Patient mit einem Statin seinen Zielwert nicht, sind die weiteren Möglichkeiten begrenzt. Lebensstilbezogene Maßnahmen haben unter den Bedingungen der Praxis nur begrenzt Erfolg, andere lipidsenkende Medikamente sind schwer zu tolerieren (zum Beispiel Cholestyramin) oder sind in Bezug auf die Langzeiteffekte überhaupt nicht untersucht (zum Beispiel Cholesterinaufnahme-Hemmer wie Ezetimib).

Gesichtspunkte des Qualitätsmanagements

Die Titrierungs-Strategie ist komplex und aufwendig: Es müssen regelmäßig Laborwerte bestimmt werden, und es besteht eine große Zahl von Fehlermöglichkeiten. Die Strategie der fixen Dosis dagegen ist bestechend einfach: Einem Risikopatienten wird die Behandlung mit einem Statin (etwa Simvastatin 40 mg) angeboten, ohne dass LDL-Kontrollen erforderlich wären. Aus der Perspektive einer modernen Qualitätsförderung ist es absurd, einen Standard zu setzen, der nur von einer Minderheit von Ärzten beziehungsweise Patienten erreicht werden kann. Dies kann nur zu Ungleichgültigkeit oder Frustration führen.

¹ Aus der Reihe fällt – was die Wirksamkeit angeht – die ALLHAT-LLT-Studie. Grund ist wohl ein sog. „Cross over“: zu Studienende nahmen mehr als ein Viertel der Teilnehmer in der Kontrollgruppe ein Statin ein.

Höhere Effizienz und Wirtschaftlichkeit

Modellrechnungen ergeben, dass mit der Strategie der festen Dosis („fire-and-forget“ im Gegensatz zu „treat-to-target“) bei Hochrisikopatienten mit den gleichen finanziellen Mitteln doppelt so viele Gefäß-Ereignisse verhindert werden können wie bei der Titrierungs-Strategie [37]. Die pharmaökonomische Situation wird sich weiter verbessern, wenn die selbst für Generika noch überhöhten Preise durch bewusstes Verschreiben weiter sinken.

Praktische Pharmakotherapie

Folgende in großen Endpunkt-Studien auf ihre Wirksamkeit untersuchten Substanzen stehen in jeweiliger Tagesdosis zur Verfügung: Simvastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Lovastatin 40 mg.

Die kürzlich publizierte PROVE-IT-Studie [38] kann die Kontroverse „feste Dosierung oder Titrierung“ nicht lösen. Hier wurde eine feste Hochdosis (Atorvastatin 80 mg) bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom mit einer Kontrollgruppe verglichen, in der Pravastatin auf einen Zielwert von LDL = 125 mg/dl titriert wurde.

Die Überlegenheit der hohen Dosis in Bezug auf ein kombiniertes Zielkriterium kommt nur dadurch zustande, dass hier auch Revaskularisationen und Krankenhausaufnahmen berücksichtigt wurden – höchst problematisch, da durch die niedrigeren Lipidspiegel unter Atorvastatin die Verblindung nicht konsequent gegeben war, und damit die Indikationsstellung beeinflusst werden konnte. Die absolute Risikoreduktion für die Kombination von koronarem Tod und Myokardinfarkt dagegen beträgt lediglich 1,1 % und ist statistisch nicht mehr signifikant. Wenn hier überhaupt ein Mehrwert für die Hochdosis-Behandlung vorliegt, so ist er minimal und steht in keinem sinnvollen Verhältnis mehr zum Aufwand [39; 40].

Schlussfolgerung

Insgesamt bewegt sich die Risikofaktoren-Behandlung von einer Korrektur einzelner physiologischer Größen zu einem integrierten Beurteilungskonzept, in dessen Mittelpunkt das globale Risiko steht. Dieses wiederum wird von Alter, Geschlecht, einzelnen Risikofaktoren und kardiovaskulären Vorerkrankungen bestimmt. Inzwischen stehen verschiedene Berechnungshilfen zur Verfügung, die eine Bestimmung des Globalrisikos für Gefäßkrankheiten im Einzelfall erlauben [41; 42]. Die präventive Wirkung von Statinen ist mit guten klinischen Studien dokumentiert wie nur wenige andere therapeutische Maßnahmen. Die Strategie der festen Dosis nimmt diese Erkenntnisse auf und stellt sicher, dass möglichst viele Menschen davon profitieren.

Tabelle 21: Placebokontrollierte Statin-Studien mit klinisch relevanten Endpunkten und mehrjähriger Laufzeit [29]

Studie [Jahr]	Einschluss-kriterien	Titrierung	Dosis; ggf. Prozedere, wenn Zielwert nicht erreicht	Zielwert	relative Risiko-Reduktion ^a
4S [1994] [20]	AP oder MI, Ges. Chol. 213-310	JA	nach 3. bzw. 6. Monat Dosisanpassung 10/20/40 mg Simvastatin	Ges. Chol 200	38
WoS [1995] [21]	M 45-64 J, LDL 155-232, ohne MI	NEIN	Pravastatin 40mg feste Dosis	entfällt	31
CARE [1996] [22]	mit MI, LDL 115-174	JA	zusätzlich zu Pravastatin (40 mg) intensivierte Diät + Cholestyramin	LDL 175	25
LIPID [1998] [43]	MI oder instab. AP, Ges. Chol 155-271	NEIN	Pravastatin 40 mg feste Dosis	entfällt	24
AF-Caps/TEX-Caps [1998] [34]	M 45-73 J, F 55-73 J, HDL < 45, mittlere LDL, ohne manifeste Gefäßkrankheiten	JA	Lovastatin von 20mg auf 40 mg (im 3. Monat in Abhängigkeit von LDL)	LDL 110	38
HPS [2002] [11]	KHK, andere manif. Gefäß-KH oder Diab. mellitus	NEIN	Simvastatin 40 mg feste Dosis	entfällt	27
ALLHAT-LLT [2002] [44]	Hypertoniker ≥ 55 J+ > 1 weiteren Risikofaktor. LDL 120-189 (o. KHK) bzw. 100-129 (m. KHK)	JA/NEIN	Pravastatin von 20 mg auf 40mg, später im Studienverlauf feste Dosis 40 mg	> 25 % LDL-Abfall	9
PROSPER [2003] [45]	Ältere (70-82 J) Hochrisiko-patienten	NEIN	Pravastatin 40 mg feste Dosis	entfällt	23
ASCOT-LLA [2003] [27]	Nierentransplantierte (30-79 J)	NEIN	Atorvastatin 10 mg feste Dosis	entfällt	36
ALERT [2003] [46]	Nierentransplantierte (30-75 J)	NEIN	Fluvastatin 40 mg feste Dosis, nach 2 J bei allen Probanden auf 80mg erhöht	entfällt	28 ^b

Legende

Abkürzungen: AP – Angina pectoris, F – Frauen, Ges. Chol. – Gesamtcholesterin, M – Männer, KH – Krankheit, MI – Myokardinfarkt

Angaben über Lipidspiegel jeweils in mg/dl

^a bezieht sich auf "major coronary events"; Unterschiede zwischen den Studien (publiziert bis 1998) sind statistisch nicht signifikant (5)

^b für den Haupt-Endpunkt statistisch nicht signifikant

Strategie der Titration

[29]

Für Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung sollte nach den Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dl angestrebt werden [2; 13; 26; 47]. Hierfür liegen folgende Gründe vor: Epidemiologische Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder ohne KHK zeigen, dass erhöhte Cholesterin-Konzentrationen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind. Besonders eindrücklich wird dies bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie deutlich [13; 48].

Allerdings verläuft die Beziehung zwischen Cholesterin und vaskulärem Risiko nicht linear. Der Anstieg des kardiovaskulären Risikos wird ab einer Gesamtcholesterin-Konzentration von etwa 200 mg/dl steiler. Dagegen sind LDL-Cholesterinwerte < 100 mg mit einem geringeren Abfall des KHK-Risikos assoziiert [11; 52-54]. Aus diesem Zusammenhang leitet sich das von deutschen und internationalen Leitlinien übereinstimmend empfohlene Prinzip der Lipid-Zielwerte ab [2; 13; 15; 22; 26].

Risikoreduktion durch Cholesterinsenkung

LDL-Cholesterin ist kausal an der Pathogenese der Arteriosklerose beteiligt. Viele gefäßschädigende Wirkungen der Hypercholesterinämie konnten auf molekularer Ebene aufgeklärt werden. LDL-Cholesterin ist nicht nur ein Surrogat-Parameter für ein vaskuläres Risiko, sondern ist direkt gefäßtoxisch. Entsprechend belegen große Studien eine kontinuierliche Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse durch Cholesterinreduktion [11; 20-22; 27; 38]. Dafür stehen verschiedene nichtpharmakologische und pharmakologische Maßnahmen zur Verfügung [13; 52; 53]. Die Bedeutung einer kalkulierten LDL-Senkung wurde zum Beispiel in der PostCABG-Studie untersucht. Hierbei erfolgte die Randomisierung von 1 300 Patienten nach einer koronaren Bypass-Operation auf zwei Titrations-Strategien. Patienten, deren LDL auf Werte < 100 mg/dl gesenkt wurden, wiesen im Vergleich zu Patienten, deren LDL nur auf 132–136 mg/dl reduziert wurde, eine signifikante Reduktion vaskulärer Ereignisse auf [54-57].

In der PROVE-IT Studie wurden mehr als 4 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom prospektiv mit 40 mg Pravastatin (Standard-Therapie) oder 80 mg Atorvastatin (intensive Therapie) behandelt [39]. Der mittlere LDL-Spiegel der Patienten unter Standardtherapie betrug 95 mg/dl, die intensive Behandlung führte zu einer mittleren Senkung des LDL auf 62 mg/dl. Die intensivere Therapie führte im Vergleich zur Standardbehandlung zu einer Verminderung des kombinierten Endpunktes aus Tod, Herzinfarkt, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris, Revakularisierung oder Schlaganfall um 16 % (22,4 versus 26,3 %). Weitere Studien testen den Effekt von unterschiedlich intensiven Statindosen.

Probleme einer festen Dosis

Bei der Strategie einer festen Dosierung ohne Festlegung von LDL-Zielwerten würde Patienten mit hohen Ausgangswerten der protektive Effekt einer weiteren LDL-Senkung vorenthalten. Menschen mit familiärer Hyperlipidämie würden ohne Lipidbestimmung sträflich unterversorgt. Die Strategie einer festen Dosis lässt weiterhin offen, welche Dosen der verschiedenen Statin-Präparate eingesetzt werden sollen. Wichtiger ist jedoch, dass die Ausrichtung an der Cholesterinsenkung als Therapiekonzept eine individuelle Auswahl der lipidsenkenden Intervention unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und -interaktionen sowie eine sinnvolle Kombination verschiedener Maßnahmen (wie Diät und Statin, Statin und Cholesterinaufnahmehemmer) ermöglicht. Daher sind die Bestimmung der Serumlipide und die Definition von Zielwerten als Basis für eine Lipidtherapie notwendig.

Pharmakotherapie

Alle Leitlinien empfehlen bei unzureichender Cholesterinsenkung durch Lebensstiländerung Statine als Medikamente der ersten Wahl aufgrund der überlegenen Datenlage zu Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen lipidsenkenden Pharmaka [11; 20-22; 27]. Tierversuche zeigen, dass Statine zusätzlich zu der Cholesterinsenkung günstige lipidunabhängige Effekte besitzen [58]. Diese Befunde unterstützen die Empfehlungen, Statine als Lipidsenker der ersten Wahl einzusetzen. Die „pleiotropen Effekte“ der Statine sind dosisabhängig. Da sie genau wie die Hemmung der Cholesterinbildung durch die Hemmung der Mevalonat-Synthese, den primären Angriffspunkt der Statine, vermittelt werden, ist eine stärkere Lipidsenkung auch mit einer vermehrten „pleiotropen“ Wirkung assoziiert.

Relative Risikoreduktion ist nicht gleich absolute Risikoreduktion.

Die absolute Risikoreduktion durch Statine oder die so genannte „Number needed to treat“ (NNT) muss von der relativen Risikoreduktion unterschieden werden. Aktuelle Studien, wie zum Beispiel die Heart Protection Study, zeigen, dass die relative Risikoreduktion im Rahmen der Sekundärprävention unabhängig vom Ausgangscholesterin ist [11]. Die absolute Risikoreduktion durch Statine und NNT ist jedoch vom globalen vaskulären Risiko eines Patienten abhängig, welches wesentlich durch die Lipide mitbestimmt wird. Um einen Herzinfarkt oder kardiovaskulären Tod in 15 Jahren zu verhindern, beträgt zum Beispiel bei einem 10-Jahres-Herzinfarkt-Risiko von 10 % die NNT 21 – im Vergleich zu einer NNT von 7 bei einem Globalrisiko von 30 % [13; 59].

Dieser Tatsache wird durch die nach Risiko abgestuften Zielwerte der aktuellen Leitlinien Rechnung getragen [2; 13; 26]. Es gilt ein LDL-Zielwert von 160 mg/dl für Menschen ohne vaskuläre Risikofaktoren, bei Vorliegen von zwei oder mehr Risiken (entsprechend einem Globalrisiko > 10 %) ist der Zielwert 130 mg/dl und bei hohem Risiko, zum Beispiel Patienten mit KHK oder Diabetes mellitus beträgt das LDL-Ziel 100 mg/dl. Diese Zielwerte sind praxiserprobt und didaktisch eingängig. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit hohem Globalrisiko und LDL-Ausgangswerten < 100 mg/dl von einer Behandlung mit Statinen profitieren [11; 27].

Die PROVE-IT Studie weist darauf hin, dass besondere Risikopatienten, wie beispielsweise Menschen mit akutem Koronarsyndrom, von einer noch aggressiveren Lipidsenkung profitieren können [39]. Diese Befunde erzwingen jedoch nicht notwendigerweise ein weiteres Herabsetzen des LDL-Zielwertes in der Primärprävention und für die große Zahl der Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit [39; 40; 60-62].

Schlussfolgerung

Es besteht eine direkte Assoziation von LDL-Cholesterin und vaskulärem Risiko. Eine Bestimmung des Lipidprofils ist daher die Voraussetzung für eine rationale Therapie. Die Wirksamkeit einer Statintherapie ist abhängig von dem Lipidprofil und dem individuellen globalen vaskulären Risiko des Patienten. Die aktuellen Leitlinien kondensieren diese Prinzipien auf den praxistauglichen LDL-Zielwert von 100 mg/dl für Patienten mit erhöhtem vaskulären Risiko, wie zum Beispiel stabile KHK oder Diabetes mellitus.

Hypertonie

Begründung zu 10-4 und 10-5

Die Prävalenz einer Hypertonie beträgt bei Männern 29,7 % und bei Frauen 26,9 %. Hypertonie erhöht die Inzidenz und Morbidität einer KHK [71-74]. Als Therapieziel werden wie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz Ruheblutdruckwerte < 130/80 mmHg empfohlen [2; 8; 9; 65-68].

Das kardiovaskuläre Risiko steigt kontinuierlich ohne Schwellenwert mit der Höhe des Blutdrucks. Bereits dauerhaft hochnormale Blutdruckwerte (130-139/85-89 mmHg) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verknüpft [69-73].

Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz profitieren in besonderem Maß von niedrigen Blutdruckwerten; empfohlen werden Ruheblutdruckwerte unter 120/80 mmHg [73-76].

Lebensstiländerungen (Gewichtsnormalisierung, regelmäßiges körperliches Ausdauertraining, Limitierung des Alkoholkonsums, Reduktion der Kochsalzzufuhr auf ca. 6 g/Tag) sollten regelhaft neben der medikamentösen antihypertensiven Therapie umgesetzt werden [77-80].

Begründung zu 10-6

Die beste Datenlage zur Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte (Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität) existiert für Diuretika, Betarezeptorenblocker und ACE-Hemmer. Diese Wirkstoffe werden daher als Therapeutika der ersten Wahl zur Monotherapie der unkomplizierten Hypertonie angesehen [18; 65-69; 77-90].

Die Datenlage zur Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse durch langwirkende Kalziumantagonisten aus randomisierten kontrollierten Studien ist widersprüchlich [16; 69; 87; 91-96].

Daher gehören langwirkende Kalziumantagonisten bei Patienten mit stabiler KHK trotz ihrer antianginösen Wirkung nicht zu den Mitteln der ersten Wahl zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie, können jedoch bei Kontraindikationen gegenüber anderen Substanzen oder in Kombination eingesetzt werden.

Der Kalziumantagonist Amlodipin zeigte in der ALLHAT-Studie bei Patienten mit arterieller Hypertonie und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon und dem ACE-Hemmer Lisinopril die gleiche Reduktion der kardiovaskulären Mortalität [78]. Über 50 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine KHK auf. Der sekundäre Endpunkt Herzinsuffizienz wurde unter Amlodipin im Vergleich zu Chlortalidon häufiger beobachtet. Das Thiazid war im Vergleich zu Amlodipin und Lisinopril in Bezug auf sekundäre Endpunkte überlegen [97].

Bei ungenügendem Effekt der Monotherapie sollte eine Kombinationstherapie aus den vorgenannten Substanzen erfolgen [75-77]. Die Auswahl der Medikamentengruppen erfolgt individuell unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, der Begleiterkrankungen und der Verträglichkeit [75-77]. Bei diabetischer Nephropathie, bei nichtdiabetischer Nephropathie mit Proteinurie und bei chronischer Myokardinsuffizienz stellen ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit AT1-Blocker) auch bei normalen Blutdruckwerten die medikamentöse Basistherapie dar [77; 98; 99].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-4 bis 10-6

[80; 88; 96; 100-103]

Diabetes mellitus

Begründung zu 10-7 bis 10-9

In Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko wird Diabetes mellitus als KHK Äquivalent angesehen, d. h. es gelten die Lipid- und Blutdruckzielwerte der Sekundärprävention, unabhängig davon, ob bereits eine stenosierende KHK dokumentiert ist [66; 104; 105].

Trotz unzureichender Datenlage ist in Anbetracht des hohen kardiovaskulären Risikos bei gemeinsamem Auftreten von stabiler Angina pectoris und Diabetes mellitus, aber auch in Anbetracht der möglichen Prävention mikrovaskulärer Komplikationen eine konsequente Einstellung auf die erforderlichen Zielparameter anzustreben [81; 106].

Die AkdÄ empfiehlt auf der Grundlage der Therapieempfehlungen zu Diabetes mellitus, mit dem Patienten individuelle Therapieziele zu vereinbaren.

Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität

Begründung zu 10-10 und 10-11

Psychosoziale Risikofaktoren tragen über verschiedene Mechanismen zur Entstehung der KHK bei und beeinflussen deren Prognose negativ [107-109].

Betroffen sind vor allem Patienten mit Depression, sowie fehlendem sozialem und emotionalem Rückhalt.

Ziele und Indikationsstellung zur Therapie/Prävention

Die wesentlichen Ziele der Behandlung/Prävention der stabilen Angina pectoris sind

- Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Angina pectoris-Häufigkeit und Beschwerden sowie Verbesserung der Belastungsfähigkeit und Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen);
- Prävention von Folgeerkrankungen der KHK, insbesondere Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz;
- Reduktion der Sterblichkeit.

Die Strategie zur Modifikation der Risikofaktoren richtet sich nach dem individuellen Gesamtrisiko des Patienten. Dabei sollte für jeden Patienten eine systematische Risikostratifizierung durchgeführt werden.

Die nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten (Lebensstiländerungen) bilden immer die Grundlage des Risikofaktoren-Managements. Die kontinuierliche Aufklärung, Beratung und Schulung sind

wesentliche Elemente des Risikofaktoren-Managements, an dem alle behandelnden Ärzte beteiligt sind [110-112].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-10 und 10-11

[107-109]

Ernährung

Begründung zu 10-12 bis zu 10-13

Durch eine zielgerichtete Ernährungsumstellung kann das koronare Risiko signifikant gesenkt werden. Dieser günstige Effekt geht über die alleinige Cholesterinsenkung hinaus [3; 113-115].

Es wird eine fettarme (Cholesterin < 300 mg/Tag) und ballaststoffreiche (> 20 g/Tag) Ernährung empfohlen, die reich an Früchten, Gemüse und Kohlenhydraten ist, und vor allem wenig gesättigte Fette enthält (gesättigte Fettsäuren < 10 % der Gesamtkalorien) [125; 126]. Aus Post-Infarkt-Studien liegen Hinweise vor, dass eine »mediterrane« Ernährung Mortalität und Re-Infarktrate senken kann [8; 9; 115; 118].

Folsäure senkt den Risikofaktor Homozystein. Interventionsstudien konnten jedoch keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch eine Therapie mit Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure demonstrieren [119-122].

Für Vitamin E, C oder Betacaroten liegen keine Daten vor, die eine Absenkung des Risikos für Herzerkrankungen belegen [123-125].

Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Angina pectoris:

- reichlich Gemüse und Früchte;
- öfters Fisch;
- wenig gesättigte Fette zugunsten;
- ungesättigter Fette und stärkehaltiger Produkte.

Die DGK empfiehlt einen hohen Anteil ein- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren, sowie einen hohen Anteil an Omega-3-Fettsäuren. Weitere Informationen siehe unter Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie bzw. in den jeweiligen Therapieempfehlungen der AkdÄ zu diesen Erkrankungen [8; 9; 26; 67].

Alkohol

Begründung zu 10-14

Nach den Ergebnissen von Beobachtungsstudien ist moderater Alkoholkonsum nicht mit einem erhöhten, sondern möglicherweise mit einem etwas geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden [126]. Bei höherem Alkoholkonsum (> 30 g/Tag) nimmt das Gesamtrisiko jedoch zu [127-135].

Daher wird eine Reduktion des Alkoholkonsums für Männer auf < 30g/Tag und für Frauen < 20g/Tag empfohlen (1 g Alkohol = 7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100 ml: Bier: 2-5; Wein 6-11; Sekt 7-10; Brantwein 32-50) [2].

Rauchen

Begründung zu 10-15 bis 10-17

Nichtintervenierende Studien weisen auf eine höhere Gesamtletalität und vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse bei Zigarettenrauchern hin. Das relative Risiko eines starken Rauchers ist 5,5fach erhöht [136]. Ein Rauchstopp führt zur Risikominderung hinsichtlich koronarer Ereignisse und Sterblichkeit [116; 137]. Durch Beendigung des Rauchens ist eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50% zu erwarten [138-141].

Für die Wirksamkeit einiger nichtmedikamentöser Verfahren zur Raucherentwöhnung wie z. B. ärztliche Beratung, Selbsthilfeinterventionen, aber insbesondere auch verhaltenstherapeutische Methoden gibt es gute Belege [142-144].

Für andere nichtmedikamentöse Verfahren wie Hypnose, Akupunktur oder reduziertes Rauchen liegen keine hinreichenden Wirksamkeitsnachweise vor [144].

Da auch die physische Abhängigkeit zu behandeln ist, bieten sich neben den nachweislich wirksamen nichtmedikamentösen Verfahren zusätzliche pharmakotherapeutische Maßnahmen an, die zu einer Minderung der Entzugssymptome führen. Zur Tabakentwöhnung sind in Deutschland Nikotin in verschiedenen Darreichungsformen (Kaugummi, Pflaster, Nasalspray, Inhaler, Sublingualtabletten) und Bupropion zugelassen.

Die Wirksamkeit von Nikotin und Bupropion hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen [144].

Die Sicherheit der Nikotinsubstitutionstherapie erscheint auch für die Anwendung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris hinreichend belegt. Im Vergleich zur Nikotinsubstitutionstherapie liegen zu Bupropion bislang nur begrenzte Langzeiterfahrungen vor.

Interventionsstudien zur Morbidität oder Mortalität liegen für die stabile KHK nicht vor.

Die Aufgabe des Rauchens ist die wichtigste Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen! [144]

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-14 bis zu 10-16 [137]

Training

Begründung zu 10-18

Körperliche Aktivität

Kontrollierte Studien belegen eine erhöhte Belastungstoleranz und eine Verbesserung von Ischämie-Parametern bei trainierten Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zur Kontrollgruppe [145-152]. Sowohl moderate (spazieren gehen) als auch intensive körperliche Aktivität stellen einen unabhängigen positiven Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar [2].

Ergebnisse aus Interventionsstudien zur Sekundärprävention mit klinischen Endpunkten zur Morbidität oder Mortalität sind nicht vorhanden.

Über optimale Art, Ausmaß, Dauer und Frequenz der körperlichen Betätigung liegen keine hinreichenden Daten vor. Als Anhalt dient ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (3–7x pro Woche, je 15–60 Min.) bei 40–60 % der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämiefreien Bereich [151; 153-157].

Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation und der ambulanten Herzgruppen [8; 9; 63; 64; 145; 150; 158-160].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-18 [151; 152]

Übergewicht

Begründung zu 10-19 und 10-20

Eine Adipositas (Body-Mass-Index $> 30 \text{ kg/m}^2$) weisen rund jede und jeder fünfte Deutsche auf. Zwei Drittel der Bevölkerung sind übergewichtig (BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) [161].

Nichtintervenierende Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Übergewicht hin. Übergewicht erhöht die Inzidenz der Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie [123; 162-165].

Hierbei kommt der abdominalen Adipositas eine besondere Bedeutung zu [166].

Kleinere aktuelle Studien weisen darüber hinaus auf eine Bedeutung der Adipositas als unabhängigen Risikofaktor hin. Eine Gewichtsreduktion verbessert Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie und ist damit ein basaler Bestandteil der KHK-Prävention.

Ergebnisse aus Interventionsstudien, die durch Gewichtsreduktion bei Adipositas unabhängig von den genannten Risikofaktoren eine Verminderung der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität belegen, sind allerdings nicht vorhanden [7; 167].

Patienten mit Adipositas und stabiler Angina pectoris sollen im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion individuell beraten und behandelt werden. Neben dem Gewicht sollte Bauch- und Hüftumfang dokumentiert werden. Aufgrund der vorliegenden Datenlage richten sich die Therapieempfehlungen trotz der besseren Korrelation der abdominalen Adipositas nach dem BMI.

Patienten mit einem Body-Mass-Index von 27-35 kg/m² und einer koronaren Herzkrankheit ist nahe zu legen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um 5-10% zu reduzieren [7; 167].

Patienten mit einem Body-Mass-Index > 35 kg/m² wird empfohlen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um mehr als 10% zu reduzieren [168].

Ob bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung diese Empfehlungen auch angewandt werden können, ist zur Zeit noch offen [152].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-19 und 10-20 [151; 152]

Literatur Kapitel H 10.

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
2. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislafforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
3. De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2002;23(4):277-85.
4. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). Circulation 1994;89(3):975-90.
5. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hohenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kübler W. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. Circulation 1997;96(8):2534-41.
6. Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccalandro F, Mullani N, Haynie M, Hess MJ, Gould KL. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003;41(2):263-72.
7. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999;341(6):427-34.
8. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113(19):2363-72.
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Z Kardiologie 2005;94(III1):114.
10. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990;323(19):1289-98.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360(9326):7-22.
12. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999;282(24):2340-6.
13. National Cholesterol Education Program (NCEP), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106(25):3143-421.

14. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):640-51.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
16. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):2092-197.
17. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC, Jr., Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1751-5.
18. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):159-68.
19. Fihn SD, Williams SV, Daley J, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: treatment. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):616-32.
20. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
22. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
23. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103(3):387-92.
24. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278(4):313-21.
25. Endres M, Laufs U. HMG-CoA-Reduktasehemmer und Schlaganfallrisiko. *Nervenarzt* 1998;69(8):717-21.
26. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Fettstoffwechselstörungen. 2nd ed. Köln: 1999 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/95_Fettstoffwechsel_1999_2Auflage.pdf
27. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of

- coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
28. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7267):983-6.
 29. Laufs U, Donner-Banzhoff N, Popert U. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis. *Dt Arztebl* 2004;101(23):A-1649-51.
 30. National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
 31. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345(8960):1274-5.
 32. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81(5):582-7.
 33. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346(7):539-40.
 34. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM, Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
 35. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160(4):459-67.
 36. McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1238-44.
 37. Shepherd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet* 2002;359(9325):2271-3.
 38. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
 39. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-45.
 40. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
 41. Donner-Banzhoff N. ARRIBA-HERZ: Absolutes und Relatives Risiko - Individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis. Marburg: Abteilung für Allgemeinmedizin - Universität Marburg; 2002.

42. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Homepage. 2005 [cited: 2005 Sept 26]. Available from: <http://www.chd-taskforce.de>
43. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57.
44. The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.
45. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, MacFarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
46. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-31.
47. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106(8):1024-8.
48. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5.
49. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823-8.
50. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76(9):69C-77C.
51. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322(24):1700-7.
52. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95(1):76-82.
53. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD, Jr. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323(14):946-55.
54. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, Forrester JS, Gobel FL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Terrin ML, White C. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Post CABG Investigators. Circulation* 2000;102(2):157-65.
55. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336(3):153-62.

56. Campeau L, Hunninghake DB, Knatterud GL, White CW, Domanski M, Forman SA, Forrester JS, Geller NL, Gobel FL, Herd JA, Hoogwerf BJ, Rosenberg Y. Aggressive cholesterol lowering delays saphenous vein graft atherosclerosis in women, the elderly, and patients with associated risk factors. NHLBI post coronary artery bypass graft clinical trial. Post CABG Trial Investigators. *Circulation* 1999;99(25):3241-7.
57. White CW, Gobel FL, Campeau L, Knatterud GL, Forman SA, Forrester JS, Geller NL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Hunninghake DB, Rosenberg Y, Terrin ML. Effect of an aggressive lipid-lowering strategy on progression of atherosclerosis in the left main coronary artery from patients in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation* 2001;104(22):2660-5.
58. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol* 2002;97(2):105-16.
59. Gordon D. Cholesterol Lowering reduces mortality: the statins. In: Grundy SM, editor. *Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trials evidence*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 299-311.
60. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1772-9.
61. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80.
62. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292(11):1307-16.
63. Bundesministerium für Gesundheit. Bundesgesundheitsurvey 1998. 1999 [cited: 2005 Oct 21]. Available from: http://www.rki.de/clin_011/nn_327962/DE/Content/GBE/Erhebungen/Gesundheitsurveys/BGSsurveys/bgsurveys_node.html_nnn=true
64. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2000;43:415-23.
65. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-53.
66. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
67. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Arterielle Hypertonie. 2nd ed. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/74_Hypertonie_2004_2Auflage.pdf
68. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Hypertonie. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Heidelberg; 2001.
69. The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs

- diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-97.
70. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348(7):583-92.
 71. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):995-1003.
 72. Moser M. Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? J Hypertens 2002;20 Suppl 1:S3-10.
 73. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. N Engl J Med 2000;342(1):1-8.
 74. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diabetes mellitus Typ 2. 2002 [cited: 2005 Oct 21]. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
 75. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 2001;126(Suppl. 4):S201-S238.
 76. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.; 1997. Available from: http://hin.nhlbi.nih.gov/nhbpep_slds/menu.htm#jnc
 77. World Health Organisation, International Society of Hypertension. 1999 Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17(2):151-83.
 78. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol, hypertension and cardiovascular disease--implications for management. Clin Exp Hypertens 1993;15(6):1157-70.
 79. De Wardener HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. Curr Opin Cardiol 2002;17(4):360-7.
 80. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002;136(7):493-503.
 81. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317(7160):713-20.
 82. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Hormontherapie im Klimakterium. Köln: 2003 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
 83. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report. Lancet 1980;1(8181):1261-7.
 84. MRC Working Party. Mild hypertension: report. BMJ 1988;297(6650):739.

85. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304(6824):405-12.
86. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
87. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
88. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279(23):1903-7.
89. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9.
90. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.
91. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
92. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350(9080):757-64.
93. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
94. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338(10):645-52.
95. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(4):597-603.
96. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277(9):739-45.
97. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
98. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156(3):286-9.

99. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349(9068):1787-92.
100. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger C, V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarsen A, Sonneblich EH. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13(1):28-32.
101. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004804.
102. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
103. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427.
104. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25 Suppl 1:S1-147.
105. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, Marcassa C, Quinn T, van Weert H. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23(15):1153-76.
106. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140(8):650-8.
107. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek VM, Oldenburg BF, Peach HG, Ruth D, Tennant CC, Tonkin AM. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003;178(6):272-6.
108. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192-217.
109. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 2001;22(13):1082-101.
110. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95(10):481-8.
111. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):832-8.
112. McColl E, Steen IN, Meadows KA, Hutchinson A, Eccles MP, Hewison J, Fowler P, Blades SM. Developing outcome measures for ambulatory care--an application to asthma and diabetes. *Soc Sci Med* 1995;41(10):1339-48.
113. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine* 2002;112(4):298-304.
114. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-61.
115. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-85.

116. Hjermann I, Velve BK, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1981;2(8259):1303-10.
117. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Colditz G, Ascherio A, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001;134(12):1106-14.
118. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343(1):16-22.
119. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340(19):1449-54.
120. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345(22):1593-600.
121. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350(26):2673-81.
122. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578-88.
123. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft zur Therapie der Adipositas. *Adipositas* 1998;16:6-28.
124. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):154-60.
125. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):23-33.
126. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000;102(5):500-5.
127. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103(3):472-5.
128. Laufs U, Böhm M. Einfluss von Alkohol auf das kardiovaskuläre Risiko. *Dtsch Z Sportmed* 2001;52:227-30.
129. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sorensen TI. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133(6):411-9.
130. Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997;8(2):150-6.
131. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998;9(2):184-8.

132. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338(8765):464-8.
133. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281(1):53-60.
134. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr., Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337(24):1705-14.
135. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the copenhagen city heart study. *Stroke* 1998;29(12):2467-72.
136. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317(21):1303-9.
137. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041.
138. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988;319(21):1365-9.
139. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
140. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000165.
141. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 2002;325(7357):188.
142. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248(12):1465-77.
143. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321(7257):323-9.
144. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Tabakabhängigkeit. Köln: 2001 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/90_Tabakabhaengigkeit_2001_1Auflage.pdf
145. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342(7):454-60.
146. Miller TD, Balady GJ, Fletcher GF. Exercise and its role in the prevention and rehabilitation of cardiovascular disease. *Ann Behav Med* 1997;19(3):220-9.
147. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001;103(1):E1-E6.
148. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002;288(13):1622-31.

149. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-740.
150. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109(11):1371-8.
151. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001800.
152. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine* 2004;116(10):682-92.
153. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G. Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefässerkrankungen und Diabetes. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung Bearbeitet im Auftrag der Kommission Klinische Kardiologie durch die Projektgruppe Prävention. *Z Kardiologie* 2002;91 Suppl 2:61-2.
154. Heart Research Centre, Department of Human Services Victoria, Goble AJ, Worcester MUC. Best Practice Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention. Melbourne: 1999 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.health.vic.gov.au/nhpa/card-resc.htm>
155. New Zealand Guidelines Group (NZGG), New Zealand Heart Foundation. Cardiac Rehabilitation. Best Practice Evidence-Based Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineCatID=32&guidelineID=1
156. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac Rehabilitation. A National Clinical Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/57/index.html>
157. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), US Department of Health and Human Services. Cardiac Rehabilitation. Clinical Guideline No. 17. 1995 [cited: 2005 Oct 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat2.chapter.6677>
158. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341(9):650-8.
159. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347(10):716-25.
160. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, Hauer K, Kubler W. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(1):34-42.
161. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346(8):591-602.
162. National Institutes of Health (NIH). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. 1998 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm

163. Laufs U, Böhm M. Kardiovaskulärer Risikofaktor Adipositas. Dtsch Med Wochenschr 2000;125(9):262-8.
164. Montaye M, De Bacquer D, De Backer G, Amouyel P. Overweight and obesity: a major challenge for coronary heart disease secondary prevention in clinical practice in Europe. Eur Heart J 2000;21(10):808-13.
165. Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Übergewicht und Hochdruck. Heidelberg; 1999.
166. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005;366(9497):1640-9.
167. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 2000 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>
168. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2001;38(3):789-95.

H 11. Medikamentöse Therapie

I. Einführung

Das vorliegende Kapitel 11 ersetzt das Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ der ersten Auflage. Es entspricht dem Dokument „NVL Chronische KHK – Modul Medikamentöse Therapie“, welches bislang separat veröffentlicht war. Dieses wurde am 07.12.2011 durch die Planungsgruppe verabschiedet.

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) zwischen Dezember 2009 und November 2011 organisiert.

Aktualisierungsverfahren der 2. Auflage

Der Umfang der Überarbeitung (vollständig oder modular) richtete sich nach den Ergebnissen des Wartungsverfahrens (siehe Abschnitt Wartungsverfahren), nach den Ergebnissen einer aktualisierten Leitlinien-Recherche und nach dem Ergebnis einer Umfrage nach aktuellen, relevanten Forschungsergebnissen bei den NVL-Expertinnen/Experten.

Die Vorgehensweise bei Änderungen der NVL im Rahmen eines Aktualisierungsverfahrens entspricht methodisch den oben beschriebenen Schritten des Erstellungsprozesses der ersten Auflage. Gültig ist nur die jeweils neueste Version der NVL.

Wartungsverfahren

Für die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie wurde eine modifizierte Suche und Studienauswahl mit dem Ziel entwickelt, sogenannte Wartungssignale zu identifizieren. Die Schwelle für zu berücksichtigende Literatur wurde bei dem hier angewandten Vorgehen sehr hoch angesetzt, da die Änderungen einer Leitlinien-Empfehlung ein aufwendiger Prozess sind.

Unter einem Wartungssignal haben wir folgende Information verstanden:

- neue Erkenntnislage (neue Empfehlung für oder gegen umgehend erforderlich);
- Widerspruch zu einer bestehenden Empfehlung (umgehender Handlungsbedarf - Änderung einer bestehenden Empfehlung).

Die Eingrenzung der zu sichtenden Studienzahl erfolgte durch:

- (a) Auswahl von Studien bestimmter Evidenzklassifizierung (RCTs, systematische Übersichtsarbeiten); bezüglich möglicher unerwünschter Wirkungen erfolgte eine zusätzliche Suche;
- (b) Auswahl der zu berücksichtigenden Quellen.

Um alle medikamentösen Interventionen abdecken zu können, enthielt die Suchstrategie keine Einschränkungen hinsichtlich der Intervention. Dafür wurde sie aber auf sogenannte „core journals“ eingeschränkt, da von der Annahme ausgegangen wird, dass wichtige Studien, deren Ergebnisse in einem unmittelbaren Überarbeitungsbedarf einer Empfehlung resultieren können, in bestimmten Zeitschriften veröffentlicht werden. Die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) wurde nicht auf bestimmte Zeitschriften eingeschränkt. Es wurden zusätzlich die Meldungen der deutschen Zulassungsbehörde BfArM, der EMA und der FDA hinsichtlich unerwünschter Wirkungen durchsucht. Die Suchstrategie und die Verfahren zur Studienauswahl werden detailliert in einem Leitlinien-Report dargestellt, welcher ergänzend zu dieser Leitlinie veröffentlicht wird (verfügbar unter <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports>).

Aktualisierung der Quell-Leitlinien

Es wurde überprüft, ob für die oben genannten Quell-Leitlinien der 1. Auflage aktualisierte Versionen verfügbar sind. Für die Leitlinie der „American Heart Association“ lag eine fokussierte Aktualisierung vor:

- 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina [1].

Erfassung des Aktualisierungsbedarfes

Unter den Expertinnen/Experten der 1. Auflage wurde eine Umfrage nach aktuellen und relevanten Forschungsergebnissen sowie nach dem Überarbeitungsbedarf aus deren Sicht durchgeführt.

Evidenzklassifizierung und Ableitung der Empfehlungen/Konsensusverfahren

Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

Ergänzende **systematische Recherchen** nach anderen Quellen aufbereiteter Evidenz (z. B. HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten) und **Primärstudien** erfolgten für Fragestellungen, die in den Quell-Leitlinien nicht hinlänglich beantwortet wurden sowie zur Aktualisierung.

Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network zur Graduierung der Evidenz [2] angewendet (<http://www.sign.ac.uk/>).

Die Empfehlungen des Kapitels 11 „Medikamentöse Therapie“ der 2. Auflage NVL Chronische KHK wurden im formalen Delphi-Verfahren konsentiert. Ein Delphi-Verfahren umfasst mehrere schriftliche Befragungsrunden, wobei nach jeder Runde die Antworten zusammengefasst und den Teilnehmenden erneut zugesandt werden [3]. Im Vorfeld wurden während einer Telefonkonferenz am 22.12.2010 die Empfehlungsformulierungen für die schriftliche Abstimmung verabschiedet. Der Zeitraum für die schriftliche Abstimmung lag zwischen 14.01. und 08.02.2011. Die Vertretungen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (DKPM) enthielten sich der Stimme, da sie am Entwicklungsprozess des Moduls/Kapitels gar nicht bzw. nur kurz vor Abschluss beteiligt waren. Von 34 Empfehlungen wurden 29 im „starken Konsens“ und fünf im „Konsens“ verabschiedet.

Umgang mit Interessenkonflikten

Die in der Leitlinien-Entwicklungsgruppe tätigen Experten sind gehalten, etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung einer NVL gegenüber den Herausgebern schriftlich zu erklären, dabei soll die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten Anwendung finden (siehe Leitlinienreport zu dieser NVL) [4]. Aufgrund von finanziellen und immateriellen Interessenkonflikten zu der Substanz Ivabradin enthielt sich beim Kapitel 11 „Medikamentöse Therapie“ der 2. Auflage einer der Experten beim formalen Konsensusverfahren der Stimme.

II. Verwendete Abkürzungen

ACS	akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
BÄK	Bundesärztekammer
BMS	Bare Metal Stent
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CK	Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DES	Drug Eluting Stent
DMP	Disease Management Program
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
EHRA	European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, der European Heart Rhythm Association
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	koronare Herzkrankheit
KKB	Kalziumkanalblocker
LDL	Low Density Lipoprotein
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
NNT	number needed to treat
NSTEMI	non ST-segment-elevation myocardial infarction
OAK	orale Antikoagulation
PCI	perkutane Koronarintervention
PCI-S	perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation
PPI	Protonenpumpeninhibitor
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
STEMI	ST-segment-elevation myocardial infarction
TIA	transitorische ischämische Attacke
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VLDL	Very Low Density Protein
vs	versus
KI	Konfidenzintervall
Z.n.	Zustand nach

III. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 11: Medikamentöse Therapie

Ziele der medikamentösen Therapie bei KHK sind die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität (insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und Entwicklung einer Herzinsuffizienz) und die Reduktion der Sterblichkeit sowie die Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität (unter anderem durch Vermeidung von Angina-pectoris-Beschwerden und Erhaltung der Belastungsfähigkeit).

Daraus ergeben sich folgende therapeutische Prinzipien: Im Mittelpunkt steht die Therapie mit etablierten Substanzen zur Verbesserung der Prognose (siehe Abschnitt A). Die symptomatische Therapie der Angina-pectoris-Beschwerden orientiert sich an der individuellen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (siehe Abschnitt B).

Angaben zur Dosierung, zu Gegenanzeigen und Nebenwirkungen sowie zur Kommunikation mit Patientinnen/Patienten und praktischer Rat zur Anwendung der einzelnen Präparate, sind den Medikamentenbeschreibungen im Anhang der Leitlinie zu entnehmen. Im Text werden nur solche Aspekte beschrieben, welche die Nutzen-Schaden-Abwägung beeinflusst haben.

Soweit wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich relevanter geschlechtsspezifischer Unterschiede im Hinblick auf die Wirkungsweise einzelner Substanzen bestehen, werden diese in den entsprechenden Abschnitten berücksichtigt. Konsistenz der Ergebnisse und Effektstärken der Studien waren für keine der betreffenden Substanzen so eindeutig, dass die Formulierung einer entsprechenden Empfehlung notwendig wurde.

H 11.1 Prognoseverbessernde Therapie

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie die Lipid- und Blutdrucksenkung haben sich als effektive Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose bei Menschen mit KHK erwiesen.

Zur Reduktion von Risikofaktoren bei KHK sind neben der Arzneimitteltherapie Lebensstilveränderungen (siehe Kapitel 10 „Risikofaktoren-Management, Prävention“) notwendig.

H 11.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Durch Hemmung der Thrombozytenaggregation wird die Wahrscheinlichkeit eines thromboembolischen Ereignisses in den Koronararterien verringert. Die Gefahr, an einem akuten Koronarsyndrom zu erkranken oder an einem Herzinfarkt zu versterben, wird gesenkt.

H 11.1.1.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Substanzbeschreibung: ASS hemmt die Cyclooxygenase und die Synthese von Thromboxan-A2 in Thrombozyten.

Anwendungsgebiete: Im Bereich der KHK-Therapie steht ASS zur Anwendung bei akutem Koronarsyndrom (ACS) sowie zur Herzinfarkt- und Schlaganfallprophylaxe zur Verfügung.

Evidenz: ASS (75-325 mg/Tag) reduziert bei Patientinnen/Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko oder stabiler Angina pectoris das Risiko nichttödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vaskulären und der gesamten Mortalität um etwa ein Drittel [5-12].

Einer Metaanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von ASS (75 – 100 mg/Tag) zur Prävention von Gefäßerkrankungen zufolge, erzielt die Therapie mit ASS verglichen mit Placebo eine absolute Risikoreduktion von 1,5 % pro Jahr für das Auftreten ernsthafter Gefäßereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod durch Gefäßerkrankungen) im allgemeinen (6,7 vs. 8,2 % pro Jahr, $p < 0,0001$), sowie von 1,0 % pro Jahr speziell für das Auftreten von Koronarereignissen (4,3 vs. 5,3 % pro Jahr, $p < 0,001$). Insgesamt wird das Nutzen-Schaden-Verhältnis bezüglich der Prävention bei Personen nach Myokardinfarkt (sechs Studien) sowie Schlaganfall oder transitorisch-ischämischen Attacken (zehn Studien) als positiv eingeschätzt [13].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der ASS-Wirkung

Obwohl sich in der primärpräventiven Wirkung von ASS (kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, Myokardinfarkt) frappierende Unterschiede bei Frauen und Männern zeigen (keine statistisch signifikante Risikoreduktion bei Frauen) [14], ist die Effektivität von ASS in der Sekundärprävention von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zwischen den Geschlechtern vergleichbar [15; 16].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-1 Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.	↑↑

Besonderheiten: Durch eine Erhöhung der Dosis über 100 mg/Tag, lässt sich die präventive Wirkung nicht verbessern; allerdings steigt das Risiko für Nebenwirkungen [17]. ASS ist bei chronisch stabiler KHK ohne vorherigen Herzinfarkt nicht zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). Dennoch ist ASS bei dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).

H 11.1.1.2 Clopidogrel

Substanzbeschreibung: Clopidogrel ist ein Prodrug (siehe Glossar). Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation.

Anwendungsgebiete: Im Bereich der KHK-Therapie steht Clopidogrel zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patientinnen/Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend) und zur Verhinderung einer Stent-Thrombose zur Verfügung.

Evidenz: Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe bei stabiler KHK wurde in einer vergleichenden Nutzenbewertung von sechs Studien (1996-2005) untersucht [18]. Dem Bericht zufolge ist für die Anwendung von Clopidogrel bei KHK (ohne gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit) ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen. Weiterhin wurde eine spezielle vergleichende Nutzenbewertung eines Wechsels auf Clopidogrel versus Fortführung einer bestehenden ASS-Therapie zur Sekundärprophylaxe nach unerwünschtem Ereignis (insbesondere ein thromboembolisches Ereignis oder eine schwerwiegende Blutung), unter der Behandlung mit ASS hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele, durchgeführt. Die Umstellung der Behandlung nach beiden Ereignissen ergab keine Nachweise für einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Bei vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS liegen Hinweise dafür vor, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS, bei zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers, einen höheren patientenrelevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung von ASS auf Clopidogrel [18].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Clopidogrelwirkung

Trotz bekannter Unterschiede der Stärke der clopidogrelinduzierten Plättchenhemmung [19] ergeben sich aus den großen Clopidogrelstudien keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse [20-22].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-2 Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.	↑

Besonderheiten: Die Indikation für Clopidogrel nach akutem Koronarsyndrom und nach Angioplastie wird im Kapitel 12 „Revaskularisation“ beschrieben. Clopidogrel ist weder bei chronisch stabiler KHK noch nach elektiver Stenteinlage zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). In Empfehlung 11-2 wird es entsprechend nur als Ausweichtherapie in besonderen Situationen (Allergie, Unverträglichkeit, Kontraindikation ASS) empfohlen. Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).

H 11.1.1.3 Clopidogrel-Generika

Substanzbeschreibung: Im Original-Präparat liegt Clopidogrel als Hydrogensulfat-Salz vor. Mittlerweile sind mehrere Präparate verfügbar, die Clopidogrel als Besilat- oder Hydrochlorid-Salz enthalten und die auch für die gleichen Indikationen zugelassen sind wie das Originalpräparat. Die Wirkstoffabsorption der Clopidogrelsalze unterliegt im Gastrointestinaltrakt einem passiven Transfer, der unter anderem durch die Ionisierung und durch die Lipidlöslichkeit des Moleküls bestimmt ist. Grundsätzlich kann der Salztyp eine Rolle bei der Ionisierung und somit der Absorptionsgeschwindigkeit, der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik der Clopidogrelsalze spielen.

Anwendungsgebiete: siehe Abschnitt Clopidogrel.

Evidenz: In einer kleinen Studie an jungen gesunden Menschen fand sich im direkten Vergleich kein Unterschied bei der Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel, wenn es als Hydrogensulfat- oder Besilat-Salz gegeben wurde [23]. Es liegen jedoch keine Untersuchungen mit Bezug auf vaskuläre Surrogatparameter oder klinische Endpunkte sowie bei relevanten Patientengruppen (Frauen, ältere Menschen, Personen mit KHK) für die Besilate und Hydrochloride vor [24; 25]. Daher kann die Austauschbarkeit der verschiedenen Clopidogrelsalze in Bezug auf die Wirksamkeit nicht beurteilt werden.

H 11.1.1.4 Prasugrel

Substanzbeschreibung: Prasugrel ist ein weiterer oraler Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der Thienopyridine. Prasugrel ist ein Prodrug (siehe Glossar).

Anwendungsgebiete: Das Medikament steht in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Personen mit akutem Koronarsyndrom (siehe Glossar), bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt, zur Verfügung.

Evidenz: In einer großen (n=13608) multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie wurde Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne ST-Hebung (siehe Glossar) untersucht [26]. Es konnte eine signifikante Reduktion bezüglich des primären Endpunkts (Kombination von kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) zugunsten von Prasugrel gezeigt werden (Hazard ratio 0.81, 95% KI 0.73-0.90, p<0.001). Es zeigten sich allerdings für Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel signifikant erhöhte Werte für schwere Blutungen sowohl für die Gruppe der Patientinnen/Patienten mit Blutungen, die assoziiert mit koronarer Bypassoperation waren, als auch für Patientinnen/Patienten mit Blutungen, die nicht assoziiert mit koronarer Bypassoperation waren (Hazard ratio 4.73, 95% KI 1.90-11.82, p<0.001 und Hazard ratio 1.32, 95% KI 1.03-1.68, p<0.03).

Besonderheiten: Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden [27]. Personen ≥ 75 Jahre haben eine größere Empfindlichkeit gegenüber Blutungen und eine höhere Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Prasugrel. Daher wird die Anwendung bei Menschen dieser Altersgruppe nicht empfohlen. Bei Personen < 60 kg Körpergewicht ist eine Halbierung der Dosis erforderlich. Die therapeutische Erfahrung mit Prasugrel bei Menschen mit Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Bei Patientinnen/Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall

oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte sowie mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert. Es wird einmal täglich eingenommen.

H 11.1.1.5 Ticagrelor

Substanzbeschreibung: So wie Prasugrel, Clopidogrel und Ticlopidin ist Ticagrelor ein ADP-antagonisierender Plättchenfunktionshemmer. Ticagrelor ist kein Prodrug. Es wird zusammen mit ASS für Menschen mit instabiler Angina pectoris sowie Nicht-ST- und ST-Hebungsinfarkt (siehe Glossar) eingesetzt.

Evidenz: In einer großen (n = 18 624) multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie wurde Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne ST-Hebung untersucht [28] und ist seit Januar 2011 zugelassen [29]. In dieser Studie konnte eine signifikante Reduktion bezüglich des primären Endpunkts (Kombination von kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) zugunsten von Ticagrelor gezeigt werden (Hazard ratio 0.84, 95% KI 0.77-0.92, $p < 0.001$). Es zeigte sich bei Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel für den primären Endpunkt schwerer Blutungen kein signifikanter Unterschied (Hazard ratio 1.03, 95% KI 0.93 -1.15, $p < 0.57$), es ergaben sich jedoch nach Ausschluss von Blutungen, die assoziiert mit koronarer Bypassoperation auftraten, signifikant erhöhte Blutungsraten (Hazard ratio 1.25, 95% KI 1.03-1.53, $p < 0.03$). [28]. Vergleichende Studien bei Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK liegen bisher nicht vor.

In der Ende September 2011 veröffentlichten frühen Nutzenbewertung des IQWiG zu Ticagrelor wurden die oben dargestellten Daten so interpretiert, dass es keine Belege dafür gäbe, dass schwere Blutungen unter Ticagrelor häufiger auftraten [30]. Betrachtet man allerdings die Patientengruppe nach Ausschluss von Blutungen, die assoziiert mit koronarer Bypassoperation auftraten, kommt man zu signifikant erhöhten Blutungsraten unter Ticagrelor.

Besonderheiten: Ticagrelor muss zweimal täglich eingenommen werden. Als UAW können Dyspnoe und ventrikuläre Pausen auftreten. Bei Zustand nach hämorrhagischem Schlaganfall und bei bereits moderat eingeschränkter Leberfunktion ist die Anwendung kontraindiziert.

H 11.1.1.6 Ticlopidin

Substanzbeschreibung: Ticlopidin gehört wie Prasugrel oder Clopidogrel zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug (siehe Glossar). Es beeinflusst die Thrombozytenfunktion unter anderem durch Hemmung der Fibrinogenbindung an die Plättchen.

Anwendungsgebiete: Es steht bei Unverträglichkeit von ASS als weitere Option zur Monotherapie zur Verfügung.

Evidenz: Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit hinsichtlich Senkung von Mortalität und Reinsulthäufigkeit bei Personen mit TIA bzw. Schlaganfall [31; 32]. Vergleichende Studien bei Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK liegen bisher nicht vor.

Besonderheiten: Weil Ticlopidin gegenüber Clopidogrel häufiger Neutropenien bzw. Leukozytenabfälle auslöst (0,1 vs. 0,9 %; Clopidogrel vs. Ticlopidin), weist es nach der derzeitigen Studienlage Nachteile auf [33]. Es ist aufgrund dieser schwerwiegenden unerwünschten Wirkung als Reservemedikament zu betrachten, das nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommt.

H 11.1.1.7 Zusammenfassung

Patientinnen/Patienten mit einer stabilen Angina pectoris sollten lebenslang mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. ASS stellt aufgrund der guten Belege zur Wirksamkeit, der langjährigen Erfahrung und auch hinsichtlich der geringen Kosten die Substanz der ersten Wahl für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse dar. Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit einer ASS-Gabe wird die Behandlung mit Clopidogrel empfohlen. Prasugrel ist nur in Kombination mit ASS bei Personen mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI zugelassen. Bei akutem Koronarsyndrom sollten insbesondere Prasugrel und Ticagrelor erst nach Vorliegen eines stratifizierten Therapiekonzeptes im Sinne einer PCI oder konservativen Therapie verabreicht werden, d. h. wenn eine chirurgische

Koronarrevaskularisation nicht angestrebt wird. Für den Fall einer Bypassoperation wäre sonst mit einem unverträglich hohen Blutungsrisiko zu rechnen oder die Operation müsste um fünf bis sieben Tage verschoben werden.

H 11.1.1.8 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Bei Patientinnen/Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI) mit koronarer Stentimplantation ist zur Verhinderung von akuten, subakuten oder späten Stentthrombosen die kombinierte Gabe von ASS und einem P2Y₁₂-Antagonisten (duale Thrombozytenaggregationshemmung) notwendig [22; 34]. Die Dauer der dualen Therapie ist abhängig vom verwendeten Stenttyp, sowie von der klinischen Manifestation der Erkrankung (s. Kap. 12 „Revaskularisation“). Bei stabiler KHK sollte nach Implantation eines Medikamentenfreisetzenden Stents (DES) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von mindestens 6 bis zu 12 Monaten [35]; [36], bei Implantation eines Metall-Stents (BMS) von 4 Wochen [36; 37] gewährleistet sein.

Beim akuten Koronarsyndrom sollte unabhängig vom verwendeten Stenttyp eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von 12 Monaten erfolgen [36; 37]. Die optimale Dauer ist derzeit nicht bekannt. Detailliertere Empfehlungen zum Akuten Koronarsyndrom werden im noch zu erstellenden Modul „Akutes Koronarsyndrom“ zu finden sein.

Interaktion von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren

Die am häufigsten befürchtete Komplikation der dualen Thrombozytenaggregationshemmung sind gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allen Dingen Blutungen. Durch PPI als Begleitmedikation zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung verringert sich das Risiko für gastrointestinale Blutungen [38]. Aus den Ergebnissen retrospektiver Studien ergab sich der Verdacht, dass PPI die Wirkung von Clopidogrel schwächen und dadurch die Herzinfarkinzidenz um das Dreifache erhöht ist [39]. Andere Studien und Register haben diesen Verdacht nicht bestätigt. Belastbare prospektive Daten liegen nicht vor [40].

Basierend auf pharmakokinetischen Erwägungen und einigen, z. T. aber widerlegten Analysen, scheint die Anwendung von Pantoprazol mit einem niedrigeren Risiko der Wirkabschwächung der Clopidogrelwirkung verbunden zu sein als Omeprazol [41] [42; 43]. Es fehlen hierzu jedoch belastbare Daten [44; 45]. Die klinische Relevanz ist ebenfalls nicht gesichert. Im Rahmen der Priorisierung im Einzelfall kann ggf. der Protonenpumpeninhibitor durch ein alternatives Medikament ersetzt werden, z. B. Famotidin [46].

In einer aktuellen großen Registerstudie wurde für die kombinierte Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und Acetylsalicylsäure ein signifikant erhöhtes Risiko, sowohl für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall (Hazard ratio 1.61, 95% KI 1.45-1.79; $p < 0.001$) als auch für Herzinfarkt alleine (Hazard ratio 1.33, 95% KI 1.13-1.56; $p < 0.001$) gezeigt [47]. Prospektive Studien sind allerdings noch ausstehend.

H 11.1.1.9 Kombinierte Antikoagulation

Liegt bei Patientinnen/Patienten mit KHK eine Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) vor, müssen der Nutzen und die Gefahren der Kombination von oralen Antikoagulantien und der zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und/oder Clopidogrel abgewogen werden (duale oder Triple-Therapie). Das Blutungsrisiko steigt mit jedem zusätzlichen Wirkstoff, der die Blutgerinnung beeinflusst [48].

Prävention thromboembolischer Ereignisse

Zu der Frage, ob ASS zusätzlich zur OAK im Vergleich zur alleinigen OAK die Prognose bessert, liegen eine Metaanalyse [49] und eine darin nicht berücksichtigte neuere Studie vor. Die Metaanalyse von zehn Studien mit insgesamt 4 180 Patientinnen/Patienten zeigt eine Reduktion arterieller Thromboembolien (offenbar auch Myokardinfarkte eingeschlossen – OR 0,66; 95 % CI 0,52 – 0,84). Eine Subgruppenanalyse konnte diesen Effekt allerdings nur bei Personen mit künstlichen Herzklappen, nicht jedoch bei Vorhofflimmern nachweisen. Unterschiede in der Sterblichkeit fanden sich nicht, Patientinnen/Patienten mit der Kombination erlitten häufiger Blutungen. In der WARIS II-Studie konnte die Kombination von Warfarin und ASS gegenüber Warfarin alleine den kombinierten Endpunkt (Tod, Reinfarkt, ischämischer Schlaganfall) nicht signifikant vermindern (15 % vs. 16,7 %, RR 0,87 95 % CI 0,71 – 1,08; $p = 0,20$); pro Studienarm wurden 1 200 Personen nachverfolgt [50].

Chronisch stabile KHK

Die Ergebnisse einer Metaanalyse zeigten für die Kombination einer moderaten bis intensiven OAK (INR 2 – 4.8) mit Aspirin versus Aspirin alleine für den kombinierten Endpunkt Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall einen signifikanten Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie. Bezüglich der separaten Endpunkte Herzinfarkt, Gesamtmortalität und Schlaganfall zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede; allerdings waren die Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen zu klein, um zuverlässige Aussagen ableiten zu können [51]. Auf dieser Metaanalyse basiert das Statement, zusätzlich zur OAK keine Thrombozytenaggregationshemmung durchzuführen.

Empfehlungen für Personen mit KHK und Indikation zur Antikoagulation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-3 Bei Patientinnen/Patienten mit chronisch stabiler KHK und einer Indikation zur oralen Antikoagulation, ist eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung nicht sinnvoll. Die folgenden Empfehlungen behandeln Ausnahmen, die sich durch koronare Interventionen und/oder das akute Koronarsyndrom (< 12 Monate) ergeben.	Statement

H 11.1.1.10 Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“

Zur schwierigen Fragestellung „Wie hoch ist bei Patientinnen/Patienten mit oraler Antikoagulation (z. B. wegen Vorhofflimmern) und akutem Koronarsyndrom und/oder PCI(-Stent)-Implantation im Falle einer Triple-Therapie das Blutungsrisiko im Verhältnis zum Risiko des Auftretens von Schlaganfällen und Thromboembolien sowie wiederkehrenden Koronarschämien und/oder Stentthrombosen?“, sind in den letzten Jahren zahlreiche Fallserien, Fall-Kontroll-Studien und retrospektive Analysen publiziert worden.

KHK nach Stentimplantation

Die Problematik der potentiellen Indikation zur Triple-Therapie betrifft etwa 5 % aller Patientinnen/Patienten nach PCI-Stent [52]. Am häufigsten besteht diese Konstellation bei Personen mit Vorhofflimmern.

Die Beobachtungsergebnisse aus zwölf unabhängigen Kohorten aus den Jahren 2004 bis 2008 sind in eine systematische Übersichtsarbeit mit Einschluss von 3 413 Personen mit oraler Antikoagulation nach PCI-Stent eingeflossen [53]. Während in allen Studien Blutungen erfasst worden sind, wurden Endpunkte zur Wirksamkeit (Vermeidung von Thromboembolien, Stentthrombosen, kardiovaskulären Ereignissen) nur in acht Studien dokumentiert. Die aggregierte Inzidenz für schwere Blutungen unter Triple-Therapie lag nach 30 Tagen Beobachtungszeit bei 4,6 % und stieg nach zwölf Monaten und mehr auf 10,6 % an. Stentthrombosen waren unter Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Plättchenhemmung oder der Kombination von oraler Antikoagulation und ASS am seltensten. Von der Autorengruppe der Übersichtsarbeit [53] ist die Prävention von Thromboembolien und kardiovaskulären Ereignissen unter der Kombination von oraler Antikoagulation und lediglich einem Plättchenhemmer als nicht ausreichend eingeschätzt worden.

Zwei der bis dato publizierten Studien erfüllen die Kriterien einer prospektiv durchgeführten (Register)-Studie: die WAR-STENT- [54] sowie die STENTICO-Studie, wobei nur letztere Nachbeobachtungsdaten zur Fragestellung von Nutzen (Verhinderung thromboembolischer Ereignisse) und Risiko (Blutungen) der Triple-Therapie publiziert hat. In dieser französischen Registerstudie [55] waren 359 Patientinnen/Patienten mit vorbestehender oraler Antikoagulation nach koronarer Stentimplantation eingeschlossen. Das Follow-up betrug zwölf Monate. Bei 234 Personen wurde die orale Antikoagulation periinterventionell ausgesetzt (im Mittel 22 ± 31 Tage), bei 125 Personen die orale Antikoagulation weitergeführt. In der Gruppe mit unterbrochener Antikoagulation traten in 3 % Schlaganfälle auf, in der Gruppe mit fortgesetzter Antikoagulation in 0,8 %; diese Differenz war statistisch nicht signifikant. Schwere und moderate Blutungen (nach GUSTO-Kriterien, siehe Glossar) traten in der Gruppe ohne Unterbrechung der oralen Antikoagulation signifikant häufiger auf (6,4 vs. 2,1 %). Aus den Ergebnissen wird abgeleitet, dass Unterbrechungen der Antikoagulationstherapie das Blutungsrisiko senken, aber das Risiko für thromboembolische Ereignisse steigern können. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass sich beim Vergleich der Angiographiemethoden (A.

femoralis oder A. radialis) ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Blutungsrisiko für die Radialisangiographie darstellte.

Basierend auf der – allerdings unzureichenden – Datenlage scheint die Triple-Therapie den besten Schutz vor Thromboembolien und kardiovaskulären Ereignissen um den Preis eines erhöhten Risikos für schwere Blutungskomplikationen zu bieten. Die kombinierte Anwendung von Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist sowie aller drei Wirkstoffe sollte demnach nur nach gründlicher individueller Erfassung des Blutungs- und Thromboserisikos (siehe auch Kapitel 12 „Revaskularisation“) durchgeführt werden. Die Wahl der Therapiestrategie wird zusätzlich durch das individuelle Stentthromboserisiko beeinflusst. Dieses ist wiederum von klinischen aber auch angiographischen Faktoren abhängig (siehe Tabelle 22: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES).

Tabelle 22: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [56]

Klinische Prädiktoren	Angiographische Prädiktoren
Thienopyridineinnahme < 6 Monate	Stents im Hauptstamm der linken Koronararterie
insulinpflichtiger Diabetes Mellitus	lange Stents > 28 mm
Raucherstatus	multiple Stents
mittlere bis schwere Verkalkung an den Läsionen	
Referenzdurchmesser der Gefäße < 3 mm	

Eine individuelle Risikostratifizierung zur sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Risiko bei dieser schwierigen Fragestellung ist dringend notwendig. Da Blutungen und thromboembolische Ereignisse häufig jedoch durch die gleichen Risikofaktoren begünstigt werden (Alter, Diabetes mellitus, Hypertonie) entsteht ein klinisches Dilemma, welches zusätzlich durch die Dringlichkeit der klinischen Situation erschwert wird.

Bei unzureichender Datenlage werden in den jeweiligen Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften unterschiedliche Strategien empfohlen. Aktuelle Empfehlungen sind in einem Konsensusdokument der European Society of Cardiology formuliert [52; 57]. Unter Einbeziehung dieses Konsensusdokuments können nachfolgende Empfehlungen zur PCI und der assoziierten antikoagulativen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur oralen Antikoagulation (Triple-Therapie)¹ gegeben werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass die empfohlenen INR-Zielbereiche nur für Cumarine, nicht jedoch für neuere Substanzklassen wie z. B. die direkten Thrombininhibitoren (z. B. Dabigatran) gelten.

¹ Bei den folgenden Empfehlungen wird davon ausgegangen, dass eine klare Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.

Empfehlungen für Personen mit KHK nach Stentimplantation und Indikation zur Antikoagulation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-4 Bei Patientinnen/Patienten nach koronarer Stentimplantation und Indikation zur oralen Antikoagulation sollte eine Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) durchgeführt werden.	↑↑
11-5 Um die Dauer der Triple-Therapie möglichst kurz zu halten und damit die Gefahr schwerwiegender Blutungen zu verringern, sollten bei oral antikoagulierten Patientinnen/Patienten Bare Metal Stents (BMS) eingesetzt werden.	↑↑
11-6 Nach koronarer Stentimplantation mit einem BMS sollte mit der Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) für 4 Wochen behandelt werden.	↑↑
11-7 Bei Patientinnen/Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und Implantation eines BMS ist nach Abschluss der 4-wöchigen Triple-Therapie postinterventionell die alleinige Gabe der oralen Antikoagulation ausreichend.	↔
11-8 Bei Patientinnen/Patienten unter oraler Antikoagulation kann die Durchführung der Koronarangiographie und der perkutanen Koronarintervention (PCI) über den Radialiszugang Vorteile bieten.	↔
11-9 Für die Dauer der Triple-Therapie sollte ein INR im unteren therapeutischen Zielbereich gewählt werden (z. B. 2 – 2,5).	↑↑
11-10 Nach aortokoronarer Bypassoperation und Notwendigkeit zur Antikoagulation soll postoperativ die alleinige Antikoagulation fortgeführt werden.	↑↑↑

KHK nach akutem Koronarsyndrom

Nach einem akuten Koronarsyndrom besteht für ein Jahr ein erhöhtes Risiko weiterer kardialer Ereignisse. Für diese Zeit lässt sich die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich zur OAK rechtfertigen. Eine Metaanalyse zum indirekten Vergleich von ASS und Clopidogrel sowie ASS und Warfarin kommt zu dem Schluss, dass nach einem akuten Koronarsyndrom im Vergleich zu ASS alleine beide Maßnahmen vergleichbar in Bezug auf die Verhütung von Gefäßkomplikationen sind [58].

KHK nach Myokardinfarkt

Im Rahmen einer dänischen Registerstudie konnten die Daten von 40 812 Personen (mindestens 30 Jahre alt), welche aufgrund eines Myokardinfarktes erstmals stationär behandelt worden waren, nachbeobachtet werden. Die Patientinnen/Patienten wurden mit Monotherapie (ASS oder Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonist), dualer Therapie (ASS und Clopidogrel, ASS und Vitamin-K-Antagonist, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist) oder Triple-Therapie behandelt (alle drei Wirkstoffe). Das Blutungsrisiko der Herzinfarktpatienten stieg mit der Anzahl der antithrombotischen Wirkstoffe, insbesondere Clopidogrel. Die „numbers needed to harm“ (NNH) lagen bei 81,2 für ASS und Clopidogrel, bei 45,5 für ASS und Vitamin-K-Antagonist, bei 15,2 für Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist sowie bei 12,5 für die Triple-Therapie [59].

Unter Einbeziehung des Konsensusdokuments der European Society of Cardiology [52; 57] können folgende Empfehlungen für die Situation nach akutem Koronarsyndrom und der assoziierten

antikoagulativen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur oralen Antikoagulation (Triple-Therapie)¹ gegeben werden:

Empfehlungen für Personen nach akutem Koronarsyndrom und Indikation zur Antikoagulation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-11 Bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne Stentimplantation und ohne aortokoronare Bypassoperation kann bei geringem Blutungsrisiko für 1 Jahr die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich zur oralen Antikoagulation sinnvoll sein.	↔
11-12 Bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom und BMS-Implantation kann nach 4 Wochen Triple-Therapie bei geringem Blutungsrisiko für 1 Jahr die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich zur oralen Antikoagulation sinnvoll sein.	↔
11-13 Bei akutem Koronarsyndrom und aortokoronarer Bypassoperation soll bei Notwendigkeit zur Antikoagulation postoperativ die orale Antikoagulation ohne Thrombozytenaggregationshemmung fortgeführt werden.	↑↑

H 11.1.2 Lipidsenker

Erhöhte LDL-Cholesterin- und erhöhte Triglyzeridspiegel sowie erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel stellen unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar (PROCAM) [60; 61]. Epidemiologische Studien und Register zeigen übereinstimmend ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit steigendem LDL-Cholesterinspiegel. Dabei verhält sich die Beziehung log-linear, d. h. die positive Assoziation ist bei höheren Serumkonzentrationen steiler und flacht bei niedrigeren Konzentrationen (z. B. LDL < 100 mg/dl) ab [62].

Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie sind Lebensstiländerungen (siehe auch Kapitel 10). Hier stehen körperliche Aktivität, Tabakkarenz und eine adäquate Kalorienaufnahme im Vordergrund. Bei erhöhten Triglyzeridspiegeln kommt darüber hinaus der Alkoholkarenz eine besondere Bedeutung zu. Während erhöhte Triglyzerid- und niedrige HDL-Serumkonzentrationen in relevantem Ausmaß durch Sport sowie Alkohol- und Kalorienreduktion verbessert werden, wird die LDL-Serumkonzentration nur gering beeinflusst. Hauptsächlich dessen Senkung steht jedoch im stärksten Zusammenhang mit verminderten kardiovaskulären Risiken [63]. Insbesondere bei Patientinnen/Patienten mit familiären Hypercholesterinämien und stark erhöhten LDL-Serumkonzentrationen ist der Einsatz von Lebensstilmaßnahmen allein zur LDL-Spiegelsenkung nicht ausreichend.

Zur medikamentösen Lipidsenkung stehen derzeit Statine, Fibrate, Gallensäure bindende Mittel (Anionenaustauscher), Nikotinsäurepräparate, Cholesterinresorptionshemmer und Fischölpräparate zur Verfügung. Während die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit von kardiovaskulären Risikopatienten für Mitglieder der Familie der HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) eindeutig belegt ist, stellt sich die Datenlage für andere Prinzipien der Cholesterinspiegelsenkung heterogen dar.

H 11.1.2.1 Statine

Substanzbeschreibung: Statine hemmen kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase. Im Hepatozyten führt dies zu einer Hochregulation des LDL-Rezeptors und damit zu einer vermehrten LDL-Aufnahme aus dem Blut. Der LDL-Spiegel sinkt dosisabhängig um bis zu 50 %. Der Triglyzeridspiegel kann ebenfalls leicht abfallen. Der HDL-Cholesterinspiegel kann geringgradig (bis zu 10 %) ansteigen. [64]

¹ Bei den folgenden Empfehlungen wird davon ausgegangen, dass eine klare Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.

Anwendungsgebiete: Statine stehen zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Personen mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind, zur Verfügung.

Evidenz: Die medikamentöse Lipidsenkung mit Statinen ist sehr gut untersucht. Zahlreiche randomisierte kontrollierte Langzeitstudien haben einen positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität nachweisen können. Dabei zeigt sich eine konstante relative Risikoreduktion in verschiedenen Subgruppen: unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, anderen Risikofaktoren und Vorerkrankungen sowie den Cholesterinausgangswerten beträgt diese 25-30 % für kardiale Ereignisse.

Die absolute Risikoreduktion (oder „number needed to treat“) hängt vom Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse ab. Patientinnen/Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit gehören grundsätzlich zur Hochrisikogruppe, bei der substanzielle Effekte zu erwarten sind (absolute Risikoreduktion kardialer Ereignisse von 10 – 15 % in zehn Jahren) [65]. Für jede absolute Absenkung des LDL-Spiegels um 25 mg/dL (0,65 mmol/L) ist eine relative Risikoreduktion kardialer Ereignisse von 10 – 15 % zu erwarten [66]. Durch eine intensivierte Therapie (höhere Dosierungen) kann eine erweiterte absolute Absenkung des LDL-Spiegels erreicht werden. Diese geht mit einer weiteren relativen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse einher [67].

Während die Lipidsenkung den wichtigsten Wirkmechanismus darstellt, sind davon unabhängige sogenannte „pleiotrope“ Effekte nachgewiesen. Hierzu zählen insbesondere die Verbesserung der stickstoffmonoxidabhängigen Endothelfunktion, antioxidative und antiinflammatorische Effekte (CRP-Senkung). Die Untersuchung cholesterinunabhängiger Effekte bei Menschen ist jedoch durch die Tatsache erschwert, dass Statine auch bei niedrigen LDL-Ausgangswerten den Cholesterinspiegel weiter senken. Die „pleiotropen“ Effekte der Statine im Tierversuch sind dosisabhängig. Da sie genau wie die Hemmung der Cholesterinbildung durch die Hemmung der Mevalonatsynthese vermittelt werden, ist eine stärkere Lipidsenkung auch mit einer vermehrten „pleiotropen“ Wirkung assoziiert. Für die klinische Praxis bedeutet dies: die beobachteten „pleiotropen“ Effekte unterstützen die Empfehlung, Statine als Lipidsenker der ersten Wahl einzusetzen. (z. B. [68])

Eine lipidsenkende Therapie mit Statinen senkt bei stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch die Gesamtmortalität. Statine vermindern Komplikationen der Arteriosklerose wie Schlaganfall [69; 70] und pAVK [71-73]. Hierbei handelt es sich um einen Klasseneffekt der Statine [74]. Folgende Statine haben sich in kontrollierten Langzeitstudien mit relevanten Zielkriterien als wirksam erwiesen: Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin.

Die relative Risikoreduktion von 25-30% gilt auch bei alten Menschen [75; 76]. Da hier das Ausgangsrisiko besonders hoch ist, sind entsprechend hohe absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Allerdings ist im Einzelfall zu überlegen, wie weit die Prognose durch die Progression der Arteriosklerose bestimmt ist. Wenn hier andere Erkrankungen im Vordergrund stehen, sollte die Indikation für Statine und andere Medikamente zur Verbesserung der Prognose überdacht werden.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Statinwirkung

Statine zeigen bei Frauen genauso gute sekundärpräventive Wirkungen (relative als auch absolute Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse) wie bei Männern [77; 78]. Im Gegensatz zum primärpräventiven Ansatz [79; 80] fehlt der Nachweis der Reduktion der Gesamtmortalität bei Frauen mit bereits bestehender KHK. Die Gesamtzahl der in RCTs untersuchten Frauen ist jedoch auch weitaus geringer als die der Männer. Befürchtungen bezüglich einer erhöhten nichtkardialen Mortalität unter Lipidsenkern, insbesondere durch Karzinome, haben sich nicht bestätigt [77].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-14 HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.	↑↑
11-15 Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.	↑↑

Bedeutung der Einnahmetreue von Statinen

Mehrere Registerstudien zeigen ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patientinnen/Patienten mit KHK mit einer reduzierten Einnahmetreue für Statine im Vergleich zu denen, die regelmäßig ein Statin einnehmen [81-84]

Wirksame Massnahmen zur Verbesserung der Einnahmetreue sind regelmäßiges Ansprechen der Einnahmetreue durch Ärztinnen/Ärzte, Apothekerinnen/Apotheker und versorgende Personen sowie Hilfsmittel zu Erleichterung der Medikamenten-Einnahme wie z. B. Wochenblisters [85; 86].

Ausnahmen von der allgemeinen Indikation für Statine bei stabiler KHK

Alte Patientinnen/Patienten (> 73 Jahre) mit KHK und ischämischer Kardiomyopathie und Patientinnen/Patienten mit Typ-2-Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz profitieren hinsichtlich ihrer Gesamtsterblichkeit nicht mehr von dem Neubeginn einer Statintherapie [87-90].

Die Auswirkungen des Absetzens einer etablierten Statintherapie bei ischämischer Kardiomyopathie oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz sind bisher nicht ausreichend untersucht. Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage sollte daher eine bestehende Statintherapie auch bei diesen Patientinnen/Patienten nicht beendet werden (Expertenmeinung). Der Neubeginn einer Statintherapie bei älteren Menschen mit Herzinsuffizienz und/oder bei Diabetes mellitus mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist dagegen nicht generell indiziert.

Unverträglichkeit von Statinen

Die am meisten diskutierte unerwünschte Statinwirkung ist die Myopathie, unter die vor allem Myalgie ohne CK-Erhöhung und Myopathie mit CK-Erhöhung bis zur Rhabdomyolyseentwicklung subsumiert werden. In einem systematischen Review wurden die Inzidenzen der Myopathie mit 11, der Rhabdomyolyse mit 3,4 und der peripheren Neuropathie mit 12 jeweils pro 100.000 Patientenjahre angegeben [91; 92]. Die Häufigkeit einer Rhabdomyolyse erhöht sich bei Statinen, die über das CYP3A4 metabolisiert werden durch Komedikation mit konkurrierenden Substanzen, bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil sogar um das zehnfache [91; 92]. Da die muskulären Effekte dosisabhängig sind, können erhöhte und hohe Statindosen das Auftreten von muskulären Nebenwirkungen begünstigen und gegebenenfalls deutliche muskuläre Beeinträchtigungen nach sich ziehen [93-95]. Die FDA hat explizit auf das erhöhte Myopathierisiko unter hohen Simvastatindosen (80 mg) im Vergleich zu niedrigerer Dosierung und möglicherweise auch im Vergleich zu anderen Statinen aufmerksam gemacht, das sich in verschiedenen Studien gezeigt hat [67; 96-98]. Dabei schränkt die FDA eine hochdosierte Gabe von Simvastatin (80 mg/Tag) auf Patienten ein, die dies bereits mindestens ein Jahr ohne Myopathiesymptome tolerieren und rät von einer Neueinstellung auf diese Tagesdosis ab [99]. Folgende Medikamente hält die FDA in Kombination mit Simvastatin aufgrund des Interaktionspotentials für kontraindiziert: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Gemfibrozil, Ciclosporin. Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Dosis 10 mg nicht überschreiten: Amiodaron, Verapamil, Diltiazem. Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Dosis 20 mg nicht überschreiten: Amlodipin, Ranolazin [99]. Gemäß Fachinformation sollten prädisponierende Faktoren für eine Rhabdomyolyse vor der Indikationsstellung erhoben werden: Reduzierte Nierenfunktion, Hypothyreose, erbliche Myopathien, muskuläres Ereignis nach Gabe von Statinen oder Fibraten, Lebererkrankungen, Alkoholabusus, ältere Patienten (> 70 Jahre) [93; 100-104].

Die Creatinkinase (CK) sollte bei zusätzlichen Risiken (Interaktionen, Kombinationstherapie, Begleiterkrankungen wie z. B. Myopathien) vor Therapiebeginn oder beim Auftreten von Symptomen unter Therapie geprüft werden. Bei CK-Erhöhungen um das zehnfache des Ausgangswertes muss die Statin-Medikation abgebrochen werden. Bei Erhöhungen um das fünffache ist das Absetzen zu erwägen und eine sorgfältige Kontrolle indiziert (für praktische Empfehlungen zur Umsetzung siehe S. 35).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-16 Bei Nebenwirkungen unter Statinen sollte durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.	↑
11-17 Bei Unverträglichkeit von Statinen kann zur Lipidsenkung ein anderes Medikament in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer).	↔

H 11.1.2.2 Umsetzung in der Praxis

Bezüglich des konkreten Vorgehens in der Versorgung werden zwei Strategien zwischen den beteiligten Fachgesellschaften diskutiert:

1. Senkung des LDL-Cholesterinspiegels auf einen Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L) (DGK, DGIM);
2. Strategie der festen Dosis (DEGAM).

Die **Zielwertstrategie** beinhaltet die Definition eines risikoabhängigen Zielwertes für einzelne Patientinnen/Patienten. Um diesen zu erreichen, werden bei koronar Herzkranken in erster Linie ein Statin (Normaldosierung) und Verhaltensänderungen eingesetzt. In Abhängigkeit von Kontrollmessungen des LDL-Spiegels ist das Statin höher zu dosieren bzw. durch weitere lipidsenkende Substanzen zu ergänzen („titrate to target“).

Die **Strategie der festen Dosis** beinhaltet die Verschreibung eines Statins in Normaldosierung ohne weitere Kontrollen oder Adjustierungen. Verhaltensänderungen sind parallel anzustreben. Andere Lipidsenker als Statine kommen bei Unverträglichkeit von Statinen zum Einsatz.

Zielwertstrategie

Entscheidend für die Therapiestrategie ist die individuelle absolute Risikoreduktion. Diese hängt von vier Einflussfaktoren ab:

- dem globalen Risiko einer Patientin/eines Patienten;
- der Höhe des LDL-Cholesterinausgangswertes;
- der absoluten LDL-Cholesterinsenkung;
- dem verwendeten Medikament.

Die zugrundeliegende Evidenz dieser vier Einflussfaktoren ist unumstritten. Entsprechend profitieren z. B. Personen mit KHK und familiärer LDL-Hypercholesterinämie von einer LDL-Senkung über die sogenannte „Standarddosierung“ eines Statins hinaus [67]. Im Extremfall sind Maßnahmen bis hin zur Lipidapherese notwendig, um einen rapiden Progress der malignen Arteriosklerose zu kontrollieren. Andererseits ist für Personen mit KHK und niedrigen LDL-Serumkonzentrationen eine niedrige Statindosis ausreichend und vermindert das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu einer hohen Dosis. Um bei der individuellen Patientenbetreuung sowohl Unter- als auch Übertherapien zu vermeiden, empfehlen die nationalen und internationalen kardiovaskulären Fachgesellschaften (z. B. DGK, DGIM, ESC, AHA, NCEP) nach Risiko abgestufte LDL-Zielwerte. Für Patientinnen/Patienten mit KHK oder äquivalentem kardiovaskulären Risiko (z. B. Diabetes mellitus, ischämischer Schlaganfall, symptomatische pAVK) wird eine Senkung des LDL-Spiegels < 100 mg/dl empfohlen [105-108].

Ein prospektiver Vergleich der beiden Strategien liegt nicht vor und ist aufgrund des Aufwandes einer solchen Studie auch nicht zu erwarten. Der LDL-Zielwert < 100 mg/dl stellt daher eine Expertenempfehlung dar. Der Wert „100 mg/dl“ wird aus den großen Metaanalysen und den großen Registern abgeleitet, die übereinstimmend eine eindeutige Korrelation einer stärkeren LDL-Cholesterinsenkung mit einer größeren Risikoreduktion zeigen. Diese Beziehung gilt für alle Altersgruppen einschließlich Personen > 75 Jahre [65; 81; 109]

Es liegen mehrere Studien vor, die Statine mit einer geringeren und mit einer stärkeren LDL-Senkung vergleichen (z. B. PROVE-IT [110], A-to-Z [98], TNT [111], ALLIANCE [112], REVERSAL [113], IDEAL [114]). Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass eine stärkere LDL-Cholesterinspiegelsenkung prinzipiell zu einer stärkeren Risikoreduktion führt. Allerdings vergleichen diese Studien LDL-Cholesterinwerte im Bereich < 80 mg mit Werten um 100 mg/dl, d. h. weit unterhalb des Zielwertes von 100 mg/dl. Aufgrund der log-linearen Bedeutung des Cholesterins für das kardiovaskuläre Risiko ist der absolute Gewinn einer LDL-Cholesterinspiegelsenkung z. B. von 100 auf 80 mg/dl kleiner als z. B. von 150 auf 130 mg/dl. Daher werden LDL-Cholesterinwerte < 80 mg/dl oder gar < 70 mg/dl ausdrücklich nicht als generelles Therapieziel für Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK empfohlen. Für die große Gruppe der Menschen mit stabiler KHK ist der absolute Vorteil einer aggressiveren Therapie im Vergleich zu einer „moderaten“ LDL-Cholesterinspiegelsenkung auf 100 mg/dl nur gering ausgeprägt und bisher nicht eindeutig belegt. Einzelne Personen mit hohem vaskulärem Risiko, insbesondere unter denen mit einem akuten Koronarsyndrom, können von einer früheren und aggressiveren LDL-Cholesterinspiegelsenkung auf < 80 mg/dl profitieren. Bei der Identifizierung von einzelnen Hochrisikopatienten besteht ein ärztlicher Ermessensspielraum. In Frage kommen zum Beispiel Personen mit rascher Progression einer symptomatischen Koronarsklerose unter Therapie oder hohem lipidbezogenem familiärem Risiko.

Die Strategie einer individuellen Statintherapie stellt in der Abwägung der Therapieziele das Prinzip einer optimalen Behandlung Einzelner über das Ziel einer kostengünstigen „Versorgung“ einer „Bevölkerung“. Aus dieser unterschiedlichen Gewichtung ergibt sich die unterschiedliche Interpretation der praktischen Umsetzung der vorliegenden Daten. Ein weiteres Grundprinzip der individuellen LDL-Cholesterinspiegelbehandlung ist die Betonung von Lebensstilmaßnahmen als obligate Basis jeder lipidsenkenden Pharmakotherapie, d. h. gemeinsam mit den Patientinnen/Patienten wird eine Reduktion der Medikamentendosis durch multimodale Lebensstiländerungen angestrebt. Entsprechend unterscheiden sich das prozedurale Prinzip und das ärztliche Grundverständnis der individuellen Titration fundamental von der Strategie der festen Dosis. Eine große Registerstudie zeigt, dass eine feste Dosis im Vergleich zur Titration zu einer deutlichen Reduktion der Einnahmetreue und vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führt [115]. Die individuelle Lipidtherapie hat sich im Alltag der hausärztlichen Versorgung bewährt und ist in der Regel unkomplizierter als das Erreichen von Blutdruck- oder Glukosezielen.

Praktische Empfehlungen zur Umsetzung der Titrationsstrategie

1. Basistherapie bei KHK sind intensive Lebensstilmaßnahmen (siehe Kapitel 10) und die Gabe eines Statins, begründet durch eine überlegene Datenlage. Für Simvastatin liegen aus der HCS und der 4S-Studie [116; 117] gute Endpunktdaten vor, daher ist in Deutschland derzeit der Einsatz von generischem Simvastatin als lipidsenkende Substanz der ersten Wahl sinnvoll.
2. Hilfestellungen zu einer verbesserten Einnahmetreue (siehe [118]) führen in vielen Fällen zu einer stärkeren LDL-Cholesterinspiegelsenkung als eine Erhöhung der Dosis.
3. Bei unzureichender LDL-Cholesterinspiegelsenkung unter Simvastatin in voller Dosierung oder Unverträglichkeit der hohen Simvastatindosis kommt die Umstellung auf ein stärker LDL-Spiegel-senkendes Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin) in Frage. Für beide Substanzen ist eine Reduktion von klinischen Endpunkten nachgewiesen.
4. Bei unzureichender LDL-Cholesterinspiegelsenkung auch mit einem Statin in voller Dosierung oder bei Unverträglichkeit der hohen Statindosen kommt als dritte Stufe die Kombinationstherapie in Frage. Die Kombination Statin und Ezetimib führt zu einer starken synergistischen LDL-Cholesterinspiegelsenkung. Es ist jedoch unbekannt, ob diese Kombination klinische Ereignisse reduzieren kann. Nikotinsäurederivate oder Fibrate kommen als Kombinationspartner der Statine insbesondere in Frage, wenn eine HDL-Cholesterinspiegelerhöhung und/oder eine Triglyzeridsenkung angestrebt werden.

In der Kombinationstherapie sind spezifische unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen sorgfältig zu beachten. Das individuelle Ausschöpfen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten ermöglicht in vielen Fällen auch bei schwerer LDL-Hypercholesterinämie die Vermeidung einer Lipidapherese. Ebenso wie für Mehrfachkombinationen existieren auch für die Lipidapherese keine suffizienten Studien mit klinischen Endpunkten. Insbesondere bei komplizierenden Begleiterkrankungen oder -medikationen kann eine Vorstellung der Betroffenen in einer spezialisierten Lipidambulanz sinnvoll sein.

Strategie der festen Dosis

Die bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit der Statine setzten überwiegend eine feste Dosis ein [67]. Bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Eine Titration mit Dosiserhöhung und Einsatz von zusätzlichen Medikamenten wurde lediglich in der CARE-Studie [119] geprüft. Interessanterweise wurde auch in den Hochdosisstudien jeweils eine feste Dosis (meist Atorvastation 80 mg/d) verabreicht. Eine Titrierung auf die heute propagierten Zielwerte wurde in keiner der kontrollierten Studien evaluiert. Damit ist die Evidenzbasierung der „Strategie der festen Dosis“ wesentlich stabiler.

Zahlreiche Untersuchungen haben eine Assoziation zwischen einem Absinken des Lipidspiegels und koronarpräventiver Wirkung unter der Behandlung gezeigt. Dabei dürften neben der biologischen Wirkung die Einnahmetreue der Patientinnen/Patienten und andere Störgrößen eine Rolle spielen. Diese konnten in der Heart Protection Study [120], in welcher die Wirkung von Simvastatin auf ein Hochrisikokollektiv nachgewiesen wurde, kontrolliert werden. Alle Teilnehmenden haben vor der Randomisierung für 4-6 Wochen Simvastatin (40 mg/d) eingenommen, so dass ihr „Ansprechen“ auf die Behandlung im Sinne einer LDL-Cholesterinspiegelsenkung bestimmt werden konnte. In der späteren Behandlungsphase unterschied sich die Gruppe mit deutlicher LDL-Cholesterinspiegelsenkung jedoch nicht von der ohne bzw. mit einem geringen Abfall in Bezug auf die relative Reduktion klinisch relevanter Endpunkte. Entsprechend schlagen die Autoren einer Metaanalyse die Revision von Leitlinien in Bezug auf die Zielwertstrategie vor [121].

Während für die früheren Studien Personen mit erhöhten Cholesterinwerten rekrutiert wurden (z. B. 4S initial > 213 mg/dl [116] oder WOS > 252 mg/dl [122]), waren bei den folgenden Studien immer niedrigere Schwellenwerte als Einschlusskriterium festgelegt. Bei der ASCOT-LLA-Studie schließlich galt für die Rekrutierung ausschließlich eine Obergrenze von 250 mg/dl Gesamtcholesterin [123]. Trotzdem ergaben sich überall vergleichbare relative Effekte (relative Risikoreduktion). Auch in der skandinavischen 4S-Studie war der relative Therapieeffekt unabhängig vom LDL- und Gesamtcholesterinspiegel [117].

Die heute empfohlenen Zielwerte sind für einen großen Teil der Betroffenen nicht erreichbar. Selbst in den Hochdosisstudienarmen erreichen weniger als die Hälfte der Teilnehmenden den heute vielfach empfohlenen LDL-Cholesterinspiegel von 70 mg/dL [111]. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung. Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK in den USA nur zu 18 % [124] bzw. 14 % [125] das Ziel von einem LDL-Cholesterinspiegel < 100 mg/dL erreichen.

Die Titrationsstrategie ist komplex und aufwändig. Nicht nur müssen regelmäßig Laborwerte bestimmt, verschiedene Zielwerte berücksichtigt, die Dosierung angepasst und zusätzliche Medikamente verschrieben werden, es besteht auch eine große Zahl von Fehlermöglichkeiten, wie z. B. das Absetzen des Statins wenn der LDL-Cholesterinspiegel „nicht anspricht“. Es gibt außerdem Hinweise, dass die Vermarktung des cholesterinsenkenden Ezetimib zu einer Substitution von Statinen geführt hat [126]. Die negativen Ergebnisse aktueller Studien zum Ezetimib lassen befürchten, dass Patientinnen/Patienten dadurch ein wirksames Medikament vorenthalten worden ist.

Die Studienlage zur Hochdosisbehandlung, die zur Unterstützung der Zielwertstrategie immer wieder erwähnt wird, ist uneinheitlich. In Bezug auf koronare Sterblichkeit und Myokardinfarkt zeigte die TNT-Studie [111] eine signifikante Überlegenheit der Hochdosis, nicht jedoch die IDEAL-Studie [114] und die PROVE-IT-Studie [110]. Durch eng gefasste Einschlusskriterien hat das Design vor allem der TNT-Studie explanatorischen (anschaulichen) Charakter [127; 128]. Dieses an einem eng begrenzten Patientensegment dargestellte Ergebnis (NNT von 50 Personen über 5 Jahre) gibt deshalb keinen Hinweis über die Wirksamkeit der Zielwertstrategie insgesamt.

Die Forschung zur Therapietreue zeigt, dass Behandlungen um so eher langfristig durchgehalten werden, je einfacher sie umzusetzen sind. Dabei sind die Zahl der einzunehmenden Medikamente, die Anzahl der Tabletten und die Einnahmezeiten, aber auch Nebenwirkungen, Untersuchungsintervalle und relevante Tests zu bedenken. Mit der „Strategie der festen Dosis“ lassen sich die Effekte von Statinen für breite Patientengruppen umsetzen.

Praktische Empfehlungen zur Umsetzung der Strategie der festen Dosis

Folgende in großen Endpunktstudien auf ihre Wirksamkeit untersuchten Substanzen stehen in jeweiliger Tagesdosis zur Verfügung: Simvastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Lovastatin 40 mg. Wenn zusätzliche Substanzen (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, Omega-3-Fettsäuren) zum Einsatz kommen, sollte entsprechend den Dosierungen in den Studien therapiert werden.

Abschliessend ist zu betonen, dass trotz der hier aufgeführten Unterschiede der Umsetzung der Statintherapie, vollständige Übereinstimmung in dem entscheidenden Punkt besteht, dass alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit von einer Statintherapie profitieren und entsprechend behandelt werden sollen.

H 11.1.2.3 Weitere Lipidsenker ohne ausreichend nachgewiesene Prognoseverbesserung

Zur medikamentösen Lipidsenkung stehen derzeit neben Statinen (siehe oben) Fibrate, Gallensäure bindende Mittel (Anionenaustauscher), Nikotinsäurepräparate, Cholesterinresorptionshemmer und Fischölpräparate zur Verfügung, welche auf unterschiedliche Weise den Lipidstoffwechsel beeinflussen.

Fibrate

Substanzbeschreibung: Fibrate wirken als Agonisten am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor; damit bewirken sie einen intrazellulären Abbau des LDL-Cholesterinspiegels und verringern die VLDL-Synthese. Fibrate vermindern die LDL-Konzentration nur gering, während sie den HDL-Cholesterinspiegel steigern und die Triglyzeridwerte deutlich verringern.

Anwendungsgebiete: Fibrate stehen als unterstützende Behandlung bei einer Diät oder anderen nichtmedikamentösen Therapien (z. B. sportliche Betätigung, Gewichtsabnahme) bei schwerer Hypertriglyzeridämie und gemischter Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, zur Verfügung.

Evidenz: Die Studienlage in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte ist heterogen. Eine Metaanalyse [129] kommt zu dem Ergebnis, dass Fibrate koronare Ereignisse um 13 % vermindern. Allerdings konnte in zwei Studien (jeweils ohne [130] oder mit [131] gleichzeitiger Statineinnahme der Teilnehmenden) eine Überlegenheit von Fenofibrat über Placebo nicht nachgewiesen werden. Die älteren eingeschlossenen Studien weisen methodische Mängel auf.

Dosierung: In den Endpunktstudien wurden folgende Substanzen in der jeweiligen Tagesdosis auf ihre Wirksamkeit untersucht: Gemfibrozil 1 – 2 g, Bezafibrat 400 – 600 mg, Fenofibrat 160 – 200 mg und Etofibrat 1000 mg.

Nikotinsäurederivate

Substanzbeschreibung: Nikotinsäure (Niacin, Vitamin B3) wirkt vermutlich über eine Hemmung der Freisetzung freier Fettsäuren und der hepatischen Triglyzeridsynthese. Sie zeichnet sich im Vergleich zu Statinen durch eine stärkere Anhebung des HDL-Cholesterinspiegels und Senkung der Triglyzeridwerte bei geringerer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels aus. Nikotinsäure ist derzeit die einzige medikamentöse Möglichkeit, Lipoprotein (a)-Werte (siehe Glossar) im Serum zu senken, es ist jedoch unbekannt, ob dies mit einem prognostischen Vorteil assoziiert ist.

Anwendungsgebiete: Substanzen dieser Gruppe stehen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Personen mit kombinierter Dyslipidämie (erhöhtem LDL-Cholesterinspiegel und erhöhten Triglyzeridwerten sowie niedrigen HDL-Cholesterinwerten) und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zur Verfügung. Ausser bei Statinunverträglichkeit sind

sie nur in Kombination mit Statinen anzuwenden, wenn die cholesterinsenkende Wirkung einer Statinmonotherapie unzureichend ist.

Evidenz: Nachweise für die primärpräventive Wirksamkeit von Nikotinsäure fehlen. In der Sekundärprävention wurde im Rahmen des Coronary Drug Project (placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Wirksamkeit von Lipidsenkern in der Sekundärprävention der KHK) eine Senkung nichttödlicher Myokardinfarkte (Niacin 8,9 %, Placebo 12,2 %, ARR 3,3 %, NNT 30 für 6,5 Jahre) beobachtet [132; 133]. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität fand sich auch in anderen Studien, wobei allerdings weitere Lipidsenker als Kombinationspartner gegeben wurden [134; 135]. Neuere publizierte klinische Studien untersuchten laborchemische oder andere Surrogatparameter [136-140]. Eindeutige Belege für eine günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität oder Gesamtmortalität anhand placebokontrollierter klinischer Studien liegen nicht vor. Auch die positiven Ergebnisse einer Metaanalyse sind aufgrund methodischer Mängel (Heterogenität der eingeschlossenen Studien bzgl. der Endpunkte, Begleitmedikation, Kontrollinterventionen) nicht für den Beleg der prognostischen Wirksamkeit von Nikotinsäure geeignet [141].

Besonderheiten: Zur Verminderung des häufigen Flushes (siehe Glossar), der mit der Gabe schnell freisetzender Präparate auftritt, liegen Nikotinsäurepräparate heute in retardierter Darreichungsform bzw. deren Kombination mit Laropiprant, einem Antagonisten des Prostaglandin-D2-Rezeptor-Subtyps-1 (DP1) vor, der die prostaglandinvermittelte Symptomatik reduziert.

Dosierung: Nikotinsäurepräparate wurden in Tagesdosen zwischen 0,25 – 3 g auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Anionenaustauscher

Substanzbeschreibung: Anionenaustauscher werden nicht resorbiert und binden im Darm Gallensäuren. Die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs senkt die LDL-Cholesterinkonzentration im Blut.

Anwendungsgebiete: In Deutschland stehen die Wirkstoffe Colestyramin und Colesevelam zur Reduktion der LDL-Konzentration bei Patientinnen/Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zur Verfügung, wenn mit Statinen keine ausreichende Kontrolle möglich ist.

Evidenz: In kleineren Studien, die überdies zum Teil in Kombination der Anionenaustauscher Colestyramin oder Colestipol (in Deutschland seit 2007 nicht mehr im Handel) mit anderen Lipidsenkern durchgeführt wurden, fanden sich Verbesserungen angiographischer und laborchemischer Befunde, jedoch keine konsistenten Ergebnisse zur Reduktion klinischer Ereignisse als primärem Endpunkt [134; 135; 142-144]. Eine ältere, einfach verblindete Studie mit über 2.000 Patientinnen/Patienten und teils primär-, teils sekundärpräventiver Colestipolapplikation erbrachte Hinweise auf eine Senkung der koronaren Sterblichkeit unter Verum [145]. Für Colesevelam liegen placebokontrollierte Studien mit Endpunkten zu Surrogatparametern, nicht jedoch zu relevanten kardiovaskulären Endpunkten bei Personen mit Hypercholesterinämie vor [146-149].

Dosierung: In den Studien wurden Colestyramin und Colesevelam in einer jeweiligen Tagesdosis von 16 g und 3,75 g auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Cholesterinresorptionshemmer

Substanzbeschreibung: Ezetimib hemmt die enterale Resorption sowohl des alimentären als auch des biliären Cholesterins und senkt den LDL-Cholesterinspiegel. HDL-Cholesterinspiegel und Triglyzeridwerte bleiben unbeeinflusst [150-155].

Anwendungsgebiete: Ezetimib steht, zusammen mit einem Statin eingenommen, begleitend zur Diät bei Personen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht, zur Verfügung. Alternativ kann es als Monotherapie begleitend zu einer Diät gegeben werden, wenn ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.

Evidenz: Während die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels durch Ezetimib in Kombination mit Statinen gut belegt ist, liegen bislang keine belastbaren Daten über die klinische Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vor [156; 157].

Besonderheiten: Eine Dosierung > 10 mg führt nicht zu einer stärkeren Cholesterinspiegelsenkung, da die hepatische Cholesterinsynthese aktiviert wird. Diese wiederum wird durch Statine gehemmt, hieraus ergibt sich in der Kombination beider Prinzipien ein synergistischer cholesterinsenkender Effekt [151; 154; 158; 158-164].

Omega-3-Fettsäuren

Substanzbeschreibung: Omega-3-Fettsäuren senken insbesondere die Triglyzeridkonzentration. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden [165].

Anwendungsgebiete: Omega-3-Fettsäuren kommen für die Senkung stark erhöhter Blutfett-(Triglyzerid-) Spiegel zur Anwendung.

Evidenz: Für Omega-3-Fettsäuren liegen mehrere publizierte klinische Studien sowie Metaanalysen und systematische Übersichten vor, die hinsichtlich der Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte einschließlich der Mortalität und Gesamtmortalität zu widersprüchlichen Ergebnissen gelangten [166-168]. Umfassende Analysen der Cochrane Collaboration, aber auch des englischen National Collaborating Centre for Primary Care kommen zu dem Schluss, dass die Datenlage eine Empfehlung zur Behandlung von Patientinnen/Patienten mit oder ohne Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht rechtfertigt [92; 169; 170]. In hoher Dosierung (2 – 4 g) kommen Omega-3-Fettsäuren als Reserve-Medikament zur Senkung der Triglyzeridwerte in Frage.

Dosierung: In den Studien wurden Omega-3-Fettsäuren in Tagesdosierungen zwischen 0,4 und 7,0 g auf ihre Wirksamkeit untersucht [168].

H 11.1.3 Betarezeptorenblocker

Substanzbeschreibung: Betarezeptorenblocker senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch Hemmung der Katecholaminwirkung auf Herzfrequenz, Kontraktilität und Blutdruck.

Anwendungsgebiete: Sie haben in der medikamentösen Therapie der KHK einen besonderen Stellenwert. Durch ihre antihypertensive Wirkung dienen sie der Besserung der Prognose, außerdem haben sie eine spezifische Indikation zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt. Durch ihre antianginöse Wirkung dienen sie auch der langfristigen Besserung der Symptomatik. (siehe auch Abschnitt Hypertonie in Kapitel 10: „Risikofaktoren-Management, Prävention“).

Evidenz für die Therapie von KHK mit Hypertonie: Betarezeptorenblocker reduzieren bei Patientinnen/Patienten mit Hypertonie nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. [171-177].

Eine Metaanalyse [178] vereint die Ergebnisse aus 147 randomisierten, kontrollierten Studien zu Antihypertensiva (Thiaziddiuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Kalziumkanalblocker) zur Prävention der KHK. Untersucht wurde unter anderem die Frage, ob Betarezeptorenblocker ihre präventive Wirksamkeit bei Personen mit bereits bestehender KHK über eine Wirkung erreichen, welche über den blutdrucksenkenden Effekt hinausgeht. In 37 der eingeschlossenen Studien wurde die Wirksamkeit verschiedener Betarezeptorenblocker gegen Placebo oder gar keine Behandlung (fünf Studien) bei Personen mit KHK verglichen. In vier eingeschlossenen Studien wurde die Wirksamkeit der Betarezeptorenblocker im Vergleich zu anderen Antihypertensiva verglichen, wobei in den Kontrollgruppen jeweils ein anderer als der zu untersuchende Wirkstoff zur Blutdrucksenkung verwendet werden konnte. Insgesamt können durch den Einsatz von Betarezeptorenblockern, insbesondere ein bis zwei Jahre nach einem Herzinfarkt, im Vergleich zu anderen Antihypertensiva erneute kardiovaskuläre Ereignisse doppelt so häufig verhindert werden. Nach diesem Zeitraum ist die erzielte Risikoreduktion durch Hypertonieprophylaxe für alle Wirkstoffe ähnlich.

Evidenz für die Therapie von KHK nach Herzinfarkt: Unabhängig vom Blutdruck verbessern Betablocker die Prognose von Patientinnen/Patienten nach einem Myokardinfarkt, und zwar sowohl in

Bezug auf Mortalität als auch auf kardiovaskuläre Morbidität [179-184]. Dies gilt vor allem für den Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach einem Herzinfarkt [178].

Für die Prävention bei Personen mit KHK nach akutem Myokardinfarkt wurden in den Studien die Substanzen Acebutolol, Alprenolol, Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol, Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Sotalol und Timolol untersucht. Eine signifikante Reduktion der Mortalität ist allerdings nur für Propranolol (OR 0,71), Timolol (OR 0,59), Acebutolol (OR 0,49) und Metoprolol (OR 0,80) beschrieben worden [181]. Die Wirkstoffe Timolol und Acebutolol sind als Monopräparate für diese Indikation nicht mehr im Handel.

Evidenz für die Therapie von KHK mit Herzinsuffizienz: Betarezeptorenblocker senken die Mortalität von Patientinnen/Patienten mit Herzinsuffizienz [185; 186]. Bei diesen ist eine einschleichende Dosierung notwendig [187; 188]. Zum Einsatz sollten diejenigen Betarezeptorenblocker kommen, welche in randomisierten kontrollierten Studien hoher Qualität eine mortalitätssenkende Wirkung erzielt haben [185]. In diesen Studien wurden folgende Wirkstoffe in den jeweiligen Tagesdosierungen verwendet: Metoprolol Succinat „ZOK-Galenik“ (initial: 12,5 – 25,0 mg, maximal: 200 mg), Bisoprolol (initial: 1,25 mg, maximal: 10 mg), Carvedilol (initial: 2 mal 3,125 mg, maximal: 2 mal 25 mg).

Evidenz für die antianginöse Therapie: Betarezeptorenblocker sind auch wirksam in der Prophylaxe der Angina pectoris (siehe Abschnitt H 11.2.1) und werden daher bei stabiler KHK und Hypertonie als Therapie der ersten Wahl angesehen [189].

Welcher Betarezeptorenblocker?

Die Wirksamkeit der verschiedenen Vertreter dieser Stoffgruppe ist nicht vergleichend untersucht worden. Für die Prävention bei Personen mit *KHK nach akutem Myokardinfarkt* wurden in den Studien die Substanzen Acebutolol, Alprenolol, Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol, Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Sotalol und Timolol untersucht.

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die meisten Ergebnisse auf bereits lange zurückliegenden Studien basieren. Die klinische Situation (keine Anwendung von Hemmern des RAAS, ohne Thrombozytenaggregationshemmung mit Ausnahme von ASS, ohne perkutane Koronarintervention inkl. Stentimplantation) ist häufig nicht direkt auf die zeitgemäße Behandlung nach Myokardinfarkt übertragbar.

Für die Prävention bei Personen mit *KHK ohne akuten Myokardinfarkt* wurden die Substanzen Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol und Oxprenolol untersucht. Daten aus systematischen Auswertungen weisen jedoch darauf hin, dass die Hochdrucktherapie mit dem Betablocker Atenolol schlechter vor kardiovaskulären Komplikationen schützt als mit anderen Antihypertensiva [190]. In die Metaanalyse wurden vier Studien (n = 6 825) eingeschlossen, welche die Wirksamkeit von Atenolol im Vergleich zu Placebo untersuchten und fünf Studien (n = 17 671) zum Vergleich der Wirksamkeit von Atenolol mit anderen Antihypertensiva. Im Vergleich zu Placebo ergab sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren keine unterschiedliche Wirksamkeit in Bezug auf allgemeine Sterblichkeit, kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Myokardinfarkt. Im Vergleich mit anderen Antihypertensiva ergab sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren eine signifikant höhere Sterblichkeit unter der Atenololbehandlung. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit war tendenziell erhöht. Für die Blutdruckveränderungen in den Behandlungsarmen ergaben sich keine Unterschiede.

Bei der Wahl eines Betablockers sollten Wirkstoffe mit insgesamt guter Datenlage bevorzugt werden. Davon ist aus heutiger Sicht Metoprolol zur Anwendung bei Hypertonie und Z.n. Myokardinfarkt hervorzuheben, bei Herzinsuffizienz zusätzlich Bisoprolol und Carvedilol.

Beta-1-selektive Rezeptorenblocker sind bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder COPD nicht kontraindiziert, sondern für die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil [183; 188; 191-194].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Betarezeptorenblockerwirkung

Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik von Betarezeptorenblockern führen häufig zu einer höheren Arzneimittlexposition bei Frauen. Der beta-1-selektive Blocker Metoprolol wird überwiegend über CYP2D6 abgebaut. Da die Aktivität dieses Isoenzym bei Frauen niedriger ist als bei Männern,

baut sich Metoprolol langsamer ab [195]. Darüber hinaus haben Frauen ein niedrigeres Verteilungsvolumen für Metoprolol. Nach einer standardisierten Tagesdosis von 100 mg weisen Frauen etwa 40 % höhere maximale Metoprololplasmakonzentrationen und eine etwa doppelt so hohe Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve auf als Männer [196]. Auch für andere nichtselektive Betarezeptorenblocker wie Propranolol (Abbau über CYP2D6 und CYP2C19) sind die Plasmaspiegel bei Frauen um etwa 80 % höher als bei Männern [197]. Dies bedeutet für Frauen deutlich stärkere Wirkungen in Bezug auf die Herzfrequenz- und Blutdrucksenkung. Gleichzeitig leiden Frauen bei der Therapie mit CYP2D6-metabolisierten Betarezeptorenblockern (Metoprolol, Propranolol, Carvedilol, Nebivolol) häufiger unter schwerwiegenden UAW. Für Betarezeptorenblocker, die unabhängig von CYP2D6 abgebaut werden, konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet werden [198].

Große Endpunktstudien zur Wirksamkeit von Betarezeptorenblockern nach Myokardinfarkt schlossen insgesamt zu wenige Frauen ein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen [199]. Den Ergebnissen einer Metaanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von Metoprolol nach Myokardinfarkt zufolge, wurden in Bezug auf die Sterblichkeit keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden [182].

Bei herzinsuffizienten Frauen ist die Untersuchungssituation - im Vergleich zu den Männern - zusätzlich durch den Einschluss älterer und kränkerer Frauen erschwert [199]. Aus einer gemeinsamen Analyse der Mortalitätsdaten von MERIT-HF, CIBIS II und COPENICUS ergibt sich eine signifikante Reduktion bei den Frauen [200].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-18 Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).	↑↑
11-19 Patientinnen/Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat).	↑↑
11-20 Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten Betablocker als blutdrucksenkendes Medikament der ersten Wahl angewendet werden, da eine günstige sekundärpräventive Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos und gegebenenfalls der KHK-Symptomatik zu erwarten ist.	↑

Dosierung nach Herzfrequenz

Die Dosierung der teils intravenös, teils oral verabreichten Betablocker richtet sich jeweils nach der empfohlenen Tagesdosis, welche für die einzelnen Betarezeptorenblocker sehr unterschiedlich ist.

In einer Subgruppe von Personen mit einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 Schläge/min ($n = 5\,392$) der BEAUTIFUL-Studie (siehe Abschnitt H 11.2.3.2 If-Ionenkanalblocker) ließ sich in zwei Jahren zwar nicht der primäre Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Rehospitalisierung wegen Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz) senken, wohl aber die Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt (HR 0,64; $p = 0,001$) und die Notwendigkeit zur Koronarrevaskularisation (HR 0,70; $p = 0,016$) [201]. In einer weiteren Subgruppe dieser Studie – Personen mit limitierender Angina pectoris (geringe/spürbare Einschränkung der körperlichen Aktivität, angenehm in Ruhe, aber alltägliche körperliche Aktivität endet in Fatigue, Herzrasen oder Dyspnoe), $n = 1\,507$ – fand sich eine 24 %ige Senkung des primären Endpunktes von 12,0 vs. 15,5 % ($p = 0,05$) und eine 42 %ige Reduktion der Hospitalisationen wegen Herzinfarkt (HR 0,58; $p = 0,021$). Die Reduktion der Hospitalisationen wegen letaler und nichtletaler Herzinfarkte war für die Patientinnen/Patienten mit limitierender Angina pectoris und einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 Schläge/min mit 73 % besonders ausgeprägt (HR 0,27; $p = 0,002$) [202]. Ob sich mit Ivabradin in einer Subgruppe von Patientinnen/Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 70 Schläge/min eine Verbesserung der Prognose erzielen lässt, ist Gegenstand einer laufenden Studie.

In der SHIFT-Studie (RCT: Therapie der Herzinsuffizienz mit Ivabradin; 68 % ischämische Herzinsuffizienzursache; EF $\leq$ 35 %; [203]) konnte bei 6 558 Personen mit Herzinsuffizienz und einer Ruheherzfrequenz $\geq$ 70/min eine klare Korrelation von Ruheherzfrequenz und 2-Jahres-Letalität aufgezeigt werden [204]. In der Placebogruppe (n = 3 290) fand sich in der Quintile mit der höchsten Herzfrequenz ($\geq$ 87/min) eine 2,34 fach höhere Sterblichkeit als in der Quintile mit der niedrigsten Herzfrequenz (70 - < 72/min) (HR 2,34; 95% KI 1,84 – 2,98; p < 0,0001). Das Risiko, den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod und Rehospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) zu erreichen, nahm für jede Zunahme einer Herzschlagrate um einen Schlag um 3 % und um 16 % für eine Zunahme der Herzschlagrate um fünf Schläge zu. In der Ivabradin-Gruppe gab es eine direkte Korrelation von erzielter Herzfrequenzsenkung an Tag 28 und nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen: unter 60 Schlägen/min lag die Ereignisrate des primären Endpunktes um 17,4 % (95% KI 15,3 – 19,6) niedriger als bei höheren Herzfrequenzen. Die Wirkung des Ivabradin war dabei auf die Senkung der Herzfrequenz zurückzuführen, da nach Adjustierung auf die Herzfrequenzrate an Tag 28 der Behandlungseffekt neutralisiert wurde (HR 0,95; 95% KI 0,85 – 1,06; p = 0,352).

Aus diesen Studien kann indirekt abgeleitet werden, dass eine Senkung der Ruheherzfrequenz unter 70 Schläge/min prognostisch von Vorteil ist.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-21 Die Dosierung kann für Personen nach akutem Herzinfarkt so titriert werden, dass eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf < 70 Schläge pro Minute (Sinusrhythmus) erreicht wird.	$\leftrightarrow$

H 11.1.4 Hemmer des RAA-Systems

Auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wirken Substanzen der folgenden Gruppen: ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane), Aldosteron-Antagonisten und Renininhibitoren.

H 11.1.4.1 ACE-Hemmer

Substanzbeschreibung: ACE-Hemmer sind Inhibitoren des angiotensinkonvertierenden Enzyms („Angiotensin Converting Enzyme“). Sie wirken über die Reduzierung der Nachlast bei gestörter Pumpfunktion, verringerten Gefäßtonus und verringerte Natrium- bzw. Wasserretention bei Hypertonie. Weitere Wirkungen über Hemmung des gewebspezifischen RAAS werden diskutiert.

Anwendungsgebiete: Ein therapeutischer Nutzen ist bei Hypertonie, asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, chronischer Herzinsuffizienz, sowie nach akutem Myokardinfarkt belegt.

Evidenz: Die Evidenz zu diesen häufigen Indikationen ist unumstritten [175; 205-211]. Lediglich zur Detailfrage, ob bei der kleinen Patientengruppe mit hohem Risiko (z. B. Personen mit KHK) OHNE eine Hypertonie bzw. eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion durch ACE-Hemmer eine prognoseverbessernde Wirkung gegeben ist, besteht eine Diskussion. Dazu liegen insgesamt fünf placebokontrollierte Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten vor.

Der ACE-Hemmer Ramipril senkte in der HOPE-Studie (n = 9 297) die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patientinnen/Patienten mit vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus und einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Eine Herzinsuffizienz oder früher nachgewiesene Einschränkung der LV-Funktion war ein Ausschlusskriterium; eine systematische Messung der LV-Funktion erfolgte jedoch nicht (z. B. durch Echokardiografie). Die Ausgangsblutdruckwerte betrugen 139/79 mmHg [212].

Diese Ergebnisse wurden von der EUROPA-Studie (n = 13 655) bei Menschen mit geringerem Risiko unterstützt. Durch die Behandlung mit Perindopril konnte die Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Herzstillstand) signifikant gesenkt werden. Die Anteile älterer Patientinnen/Patienten, derer mit Diabetes mellitus, Hypertonie oder Schlaganfall in der Vorgeschichte waren geringer als in der HOPE-Studie; der Ausgangsblutdruck betrug 137/82 mmHg. Auch fand kein systematischer Ausschluss von LV-Funktionsstörungen statt [213].

Patientinnen/Patienten mit noch geringerem Risiko wurden in der PEACE-Studie [214] untersucht (n = 8 290), das Risiko der Interventionsgruppe lag niedriger als das Risiko der Placebogruppe in EUROPA und HOPE. Die Anwendung des ACE-Hemmers Trandolapril zeigte im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Inzidenz der primären Endpunkte (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation). Hier wurden nur Personen mit nachgewiesener KHK rekrutiert, bei denen zuvor eine LV-Funktionsstörung ausgeschlossen worden war. Der Ausgangsblutdruck betrug 133/78 mmHg.

Auch in der CAMELOT-Studie [215], (n = 1 991) wurden Personen mit koronarangiografisch dokumentierter KHK rekrutiert, bei denen zuvor eine linksventrikuläre Funktionsstörung ausgeschlossen worden war. Der Ausgangsblutdruck betrug 129/77. Enalapril (n = 673) zeigte einen Trend jedoch keine klinisch signifikanten Wirkungsunterschiede in Bezug auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo.

Ebenfalls negativ verlief die QUIET-Studie (n = 1 750), welche die Wirkung von Quinapril an Personen mit koronarangiografisch nachgewiesener KHK untersuchte [216]. Auch hier führte eine LV-Funktionsstörung zum Ausschluss; der Ausgangsblutdruck betrug 123/74 mmHg. Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht in Bezug auf ischämische Ereignisse.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der ACE-Hemmer-Wirkung

In einem HTA-Bericht zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit ACE-Hemmern und der Gesamtmortalität, sowie zur Frage, ob sich für diesen Zusammenhang statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Geschlechts ergeben, wurden geschlechtsbezogene Daten aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien (CONSENSUS, SAVE, zwei SOLVD-Studien, SMILE, TRACE, AIRE) eingeschlossen [210]. Für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ergibt sich ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil im Vergleich zu Männern. Im Unterschied dazu scheinen Frauen mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (n = 1 294) nicht von einer Therapie mit ACE-Hemmern zu profitieren, obwohl dies für die Männer belegt werden konnte. Eine spätere ACE-Hemmer-Studie, die Personen mit linksventrikulären Funktionsstörungen einschloss (EUROPA), zeigte für Frauen (14.5 % der Stichprobe) ebenfalls keinen signifikanten Nutzen in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse im Gegensatz zu Männern [213]. Bei den Studien zur Untersuchung der Effekte bei Personen ohne linksventrikuläre Funktionsstörungen zeigten sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern keine signifikanten Vorteile im Vergleich zu Placebo (PEACE, CAMELOT, QUIET). Im Gegenzug zeigte eine australische Blutdruckstudie eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei Männern, aber nicht bei Frauen, trotz vergleichbarer Blutdrucksenkungen [209]. Eingeschlossen waren Personen mit Hypertonie und einem mittleren Alter von 72 Jahren.

Da Östrogene ACE hemmen, können sie eine endogene Bremse des Systems darstellen [217-220]. Die bisherigen Studien sind jedoch nicht geeignet, die klinische Relevanz dieses Effektes definitiv zu beantworten [221]. Der häufigste Nebeneffekt der ACE-Hemmer - Husten - war jedoch in allen Studien bei Frauen häufiger als bei Männern [222-224].

Evidenzbewertung: Auf der Basis der HOPE- und EUROPA-Studien ist ein Effekt der ACE-Hemmer unabhängig von ihrer blutdruck- und nachlastsenkenden Wirkung postuliert worden. Dass dieses Ergebnis in den übrigen Studien nicht repliziert werden konnte, kann mit dem systematischen Ausschluss von Personen mit LV-Funktionsstörungen in PEACE, CAMELOT und QUIET zusammenhängen. Außerdem waren bei den letztgenannten Studien die Ausgangsblutdruckwerte höher. Eine HOPE-Substudie konnte mit Langzeitblutdruckmessungen zeigen, dass sich unter Ramipril das 24-h-Blutdruckprofil deutlicher änderte als dies durch konventionelle Blutdruckmessungen nahegelegt worden war [225].

In der Zusammenschau der Studien zeigt sich, dass Patientinnen/Patienten mit KHK und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Herzinsuffizienz) von einem ACE-Hemmer auch bei niedrigen Ausgangsblutdruckwerten in Bezug auf klinische Ereignisse profitieren und daher mit einem ACE-Hemmer behandelt werden sollten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei Personen mit KHK und normalem bzw. gut eingestelltem Blutdruck und ungestörter LV-Funktion ein ACE-Hemmer zu keiner zusätzlichen Verbesserung der Prognose führt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-22 Alle Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.	↑↑↑
11-23 Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung sowie Reduktion der Morbidität und Sterblichkeit eingesetzt werden.	↑

Besonderheiten: Wenn ACE-Hemmer zum Einsatz kommen, sollte entsprechend den Tagesdosierungen in den Studien therapiert werden (Ramipril 10 mg, Perindopril 8 mg, Trandolapril 4 mg, Enalapril 20 mg, Quinapril 20 mg).

Bei systolischer Herzinsuffizienz wird zunächst die Titration von ACE-Hemmern und ergänzend die Gabe von Betarezeptorenblockern empfohlen. Es empfiehlt sich jedoch - wegen initial nicht unerheblicher Nebenwirkungen - bei tachykarden Patientinnen/Patienten mit einem Betarezeptorenblocker vor einem ACE-Hemmer zu beginnen [188].

H 11.1.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten

Substanzbeschreibung: AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane) sind Hemmstoffe, welche spezifisch am Subtyp 1 des Angiotensin-II-Rezeptors wirken. Sie entfalten die gleichen Effekte wie ACE-Hemmer, lösen jedoch weniger UAW aus, weil sie den Abbau von Kininen nicht hemmen [64].

Anwendungsgebiete: Die Indikationen sind denen der ACE-Hemmer vergleichbar.

Evidenz: In der ONTARGET-Studie [226] wurde an insgesamt 25 620 Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko ohne hypertensive Ausgangsblutdruckwerte untersucht, ob der AT1-Rezeptorantagonist Telmisartan hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz dem ACE-Hemmer Ramipril nicht unterlegen oder sogar überlegen ist. Außerdem wurde die Wirksamkeit einer Kombination von Ramipril und Telmisartan gegenüber der Therapie mit Ramipril geprüft. Die untersuchten Personen waren entweder vaskulär erkrankt oder hatten Diabetes mellitus mit Endorganschäden aber ohne Herzinsuffizienz. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten zeigte sich Telmisartan gegenüber Ramipril nicht unterlegen. Die Kriterien für eine Überlegenheit von Telmisartan wurden jedoch nicht erfüllt (RR 1,01; 95 % KI 0,94 bis 1,09). Daher kann Telmisartan bei Unverträglichkeit von Ramipril zur Verbesserung der Prognose eingesetzt werden. Die Analyse der Nebenwirkungen ergab Hinweise auf einen Vorteil von Telmisartan hinsichtlich des Auftretens von Husten (ARR 3,1 %), hypotensiven Symptomen ohne Synkopen (ARR 1 %) und Angioödemem (ARR 0,2 %). Die Kombination von Telmisartan und Rampril führte zu keinen Vorteilen gegenüber der Therapie mit Ramipril, jedoch zu Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen: hypotensive Symptome und Synkopen (ARR 3,1 % und 0,1 %), Diarrhoe (ARR 0,4 %) und Nierenfunktionseinschränkung (ARR 0,4 %). Bei Personen mit hohem vaskulärem Risiko sollten ACE-Hemmer daher nicht mit AT1-Rezeptorantagonisten kombiniert werden. Etwa 27 % der untersuchten Personen waren Frauen. Hinweise auf eine geschlechterabhängige Wirksamkeit ergaben sich im Rahmen von Subgruppenanalysen nicht.

In der HIJ-CREATE-Studie [227] wurde die Effektivität der Langzeitanwendung (4,2 Jahre) des AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan (n = 1 024) im Vergleich zu ACE-Hemmern (n = 1 025) im Rahmen einer medikamentösen Standardtherapie (zusätzlich Diuretika, Kalziumkanalblocker, Betarezeptorenblocker möglich) in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, kardial bedingte Krankenhausbetreuung/Revaskularisation) bei Personen mit KHK und Hypertonie untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Der Nutzen von AT1-Rezeptorantagonisten für Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, ist belegt für Valsartan, Candesartan und Losartan [228; 229] [230].

Evidenzbewertung: Es liegen für AT1-Rezeptorantagonisten keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit vor [188]. Da der Wirksamkeitsbeleg für ACE-Hemmer besser ist und die aktuellen Tagestherapiekosten für AT1-Rezeptorantagonisten deutlich über denen der ACE-Hemmer liegen, gehören die AT1-Rezeptorantagonisten bei stabiler KHK nicht zu den Arzneimitteln der ersten Wahl.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-24 Bei allen Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, sollen AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden.	↑↑

H 11.1.4.3 Weitere Hemmer des RAA-Systems ohne ausreichend nachgewiesene Prognoseverbesserung

Neben den Medikamenten der ersten Wahl, welche sich zur Erreichung des Therapieziels Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit als wirksam erwiesen haben, werden weitere Wirkstoffe beschrieben.

Renininhibitoren

Substanzbeschreibung: Aliskiren ist ein oraler Renininhibitor [64]. Durch die Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt und verhindert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I. Die Spiegel von Angiotensin II und Aldosteron fallen ab. Kompensatorisch nimmt die Reninkonzentration zu, die Reninaktivität sinkt jedoch im Gegensatz zur Behandlung mit ACE-Hemmern und AT-II-Blockern. Ob dies mehr ist, als ein theoretischer Vorteil, ist bislang nicht belegt. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Aliskiren ist mit 24 Stunden relativ lang.

Anwendungsgebiete: Aliskiren steht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie zur Verfügung.

Evidenz: Die Wirksamkeit von Aliskiren wurde in einer Reihe von doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien bei Personen mit Hypertonie untersucht [231-242].

Der direkte Vergleich mit anderen Antihypertensiva zeigte, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in der Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie mit demjenigen von Sartanen [236], ACE-Hemmern [232; 233; 237; 239], Betablockern [234] oder Hydrochlorothiazid-Diuretika (HCTZ) [235; 238] vergleichbar ist.

Bislang hatte die Mehrheit dieser Studien lediglich eine kurz- bis mittelfristige Behandlungsdauer. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit einer Laufzeit von mehr als einem Jahr liegen noch nicht vor. Es existiert bislang keine Studienevidenz zur Wirksamkeit bei Personen mit KHK.

Evidenzbewertung: Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Aliskiren in Langzeitstudien nicht untersucht worden ist, andererseits eine große Zahl von Antihypertensiva mit nachgewiesener Langzeitwirkung zur Verfügung steht, kommt das Mittel nur für seltene Ausnahmesituationen bei therapierefraktärer Hypertonie in Frage.

Besonderheiten: Beachtet werden muss unter anderem die pharmakokinetisch begründete Kontraindikation für eine gleichzeitige Gabe von Verapamil oder Ciclosporin (P-Glykoproteininhibition). Bei einer Kombinationsbehandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten (duale Reninblockade) besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie.

H 11.2 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris

Zur Linderung oder Befreiung von Angina-pectoris-Beschwerden stehen Betarezeptorenblocker und Kalziumkanalblocker sowie Nitrate, ein If-Ionenkanalblocker und ein Piperazinderivat zur Verfügung.

H 11.2.1 Betarezeptorenblocker

Substanzbeschreibung: Betarezeptorenblocker senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch Hemmung der Katecholaminwirkung auf Herzfrequenz, Kontraktilität und Blutdruck.

Anwendungsgebiete: Betarezeptorenblocker vermindern bei langfristiger Gabe die Angina-pectoris-Symptome und verbessern die Belastungstoleranz.

Evidenz: Sie haben sich in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt als prognostisch günstig erwiesen (siehe Abschnitt H 11.1.3. Betarezeptorenblocker).

Evidenzbewertung: Obwohl speziell für Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris keine entsprechenden Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei KHK akzeptiert [171-177; 179; 182; 183; 191; 192; 243-247].

Aufgrund der günstigen Daten zur Verbesserung von Symptomatik und Belastungstoleranz sowie aufgrund ihrer präventiven Wirksamkeit, werden Betarezeptorenblocker als Arzneimittel der ersten Wahl bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris angesehen.

Besonderheiten: Beta-1-selektive Rezeptorenblocker ohne partielle antagonistische (paA) bzw. intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) sollten bei dieser Indikation bevorzugt eingesetzt werden (z. B. Bisoprolol, Metoprolol). Diese sind auch bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder COPD nicht kontraindiziert, sondern für die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil [183; 188; 191-194].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-25 Betarezeptorenblocker sollen zur Verminderung von Angina-pectoris-Symptomen und/oder dadurch zur Verbesserung der Belastungstoleranz angewendet werden. Sie sind wegen der gleichzeitigen Prognoseverbesserung Medikamente der ersten Wahl.	

Dosierung: Die Dosierung richtet sich im Kontext der symptomatischen Therapie grundsätzlich nach der antianginösen Wirkung. Einschränkungen ergeben sich möglicherweise durch Nebenwirkungen oder die jeweils empfohlene Höchstdosis; eine Herzfrequenz von 50 Schlägen pro Minute sollte nicht unterschritten werden.

H 11.2.2 Kalziumkanalblocker

Substanzbeschreibung: Kalziumkanalblocker (KKB) wirken bei der Behandlung der Angina pectoris insbesondere durch die Verringerung der Nachlast.

Anwendungsgebiete: Sie dienen daher der Hypertoniebehandlung und gleichzeitig der langfristigen Besserung der Symptomatik (siehe auch Kapitel 10 „Risikofaktoren-Management, Prävention“ Abschnitt Hypertonie der 1. Auflage).

Evidenz: Zur Frage der Wirksamkeit und Sicherheit lang wirksamer Kalziumkanalblocker liegen mehrere Metaanalysen vor [178; 248; 249]. In eine Metaanalyse wurden 15 Studien mit Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen [249]. Insgesamt wurden die Effekte der Behandlung von 23 451 Personen unter KKB gegen die von 7 992 Personen unter Placebo und 16 251 Personen unter anderen Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker) über einen Zeitraum von 1 – 4,9 Jahre verglichen. In zwölf Studien wurde die Wirksamkeit von Dihydropyridin-KKBs (Nifedipin retard, Amlodipin, Nisoldipin, Felodipin) und in fünf

Studien die von Nichtdihydropyridinen (Verapamil, Mibefradil) untersucht. Mibefradil ist zwischenzeitlich vom Markt genommen.

Aus dieser Metaanalyse können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Der Einsatz von lang wirksamen KKB führt zu keinem erhöhten Risiko hinsichtlich Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Letalität, nichtletaler Herzinfarkte oder Herzinsuffizienz im Vergleich zu anderen Antihypertensiva. Im Vergleich zu Placebo sind sie auch in der Minderung von Herzinsuffizienz effektiver. Unterschiede zwischen Dihydropyridin-KKBs und Nichtdihydropyridinen ergaben sich nicht. Die Studienlage für die Endpunkte Angina pectoris und Herzinsuffizienz ist jedoch insgesamt heterogen.
- Der Einsatz von KKB führt in der Behandlung der KHK – analysiert in 7 Studien – zu einer 25 %igen Reduktion an Angina pectoris ($p = 0,001$) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe (Placebo, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer).
- In der Behandlung der Angina pectoris – analysiert in 3 Studien – führte der Einsatz von KKB zu einer 25 %igen Reduktion an Schlaganfällen ($p = 0,001$) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe (Placebo, Betarezeptorenblocker). Im Trend ($p = 0,37$) fand sich auch eine Reduktion der Herzinsuffizienz.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kalziumkanalblockerwirkung

Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine erhöhte „in-vivo-clearance“ für Verapamil [250] aber auch für Nifedipin [251], welche CYP3A4-Substrate sind, festgestellt. Ob diese pharmakokinetischen Unterschiede einen relevanten Einfluss auf die klinischen Effekte hat, kann anhand der Endpunktstudien nicht abschließend geklärt werden. Während Frauen im Vergleich zu Männern in einigen Studien signifikant größere Vorteile in Bezug auf die Blutdrucksenkung [252] und auch die Infarktraten hatten [253], zeigte sich in anderen Studien kein geschlechtsbezogener Unterschied [254-258].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-26 Langwirksame Kalziumkanalblocker können nachrangig zu Betarezeptorenblockern zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.	↔
11-27 Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind als Monotherapie im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.	Statement

Besonderheiten: Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker bieten gegenüber den Substanzen vom Verapamil- und Diltiazemtyp den Vorteil der Kombinierbarkeit mit Betarezeptorenblockern und geringerer Kardiodepression. Sie sind jedoch im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.

Bei koronarer Herzkrankheit und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz sollten Kalziumkanalblocker vermieden werden [259-265]. Kalziumkanalblocker mit kurzer und mittellanger Wirksamkeit (Nifedipin-Typ, Verapamil-Typ, Diltiazem) sind bei Herzinsuffizienz kontraindiziert, da sie mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind. Nur bei Amlodipin zeigten sich keine negativen Effekte unter dieser Therapie, allerdings bei Personen die größtenteils keine Betarezeptorenblocker einnahmen [266] (zitiert nach [261]). Bestehende Therapien mit diesen Kalziumkanalblockern sollten bei Diagnostizierung einer chronischen Herzinsuffizienz beendet werden. In Ausnahmen können Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz sowie einer begleitenden arteriellen Hypertonie langsam anflutende Dihydropyridine (z. B. Amlodipin) zur Blutdruckeinstellung bzw. zur Therapie der Angina-pectoris-Beschwerden erhalten.

Kalziumantagonisten sind wirksam bei der symptomatischen Behandlung einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina) [267]. Hier können als einzige Ausnahme auch einmal rasch freisetzende Arzneiformen von Nifedipin eingesetzt werden [64].

H 11.2.3. Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung

Zur erweiterten Behandlung der chronischen stabilen Angina Pectoris stehen Nitrate, der If-Ionenkanalblocker Ivabradin und Ranolazin aus der Gruppe der Piperazinderivate zur Verfügung.

H 11.2.3.1 Nitrate

Substanzbeschreibung: Präparate aus der Gruppe der Nitrate senken durch Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Anwendungsgebiete: Sie dienen der kurz- und langfristigen Besserung der Symptomatik.

Evidenz: In sublingualer Applikation haben sich Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat als wirksam zur Kupierung eines Angina-pectoris-Anfalls erwiesen. Langwirkende Nitrate verbessern die Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris [268-279]. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Nitrate liegen nicht vor.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-28 Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.	↑↑↑
11-29 Nitrate und Nitratanaloga sollten nur zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.	↑

Besonderheiten: Schnellwirkende Nitrate sind Mittel der ersten Wahl zur Anfallskupierung. Langwirkende Nitrate sind für die Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen wie Kalziumantagonisten als Therapeutika der zweiten Wahl anzusehen. Sie können bei Kontraindikationen für Betarezeptorenblocker sowie bei unzureichender antianginöser Wirkung einer Monotherapie mit Betarezeptorenblockern in Kombination mit diesen eingesetzt werden. Es besteht eine synergistische antianginöse Wirkung in Kombination mit Betarezeptorenblockern. Der Effekt von Nitratpflastern ist nur für eine intermittierende Applikation belegt. Der Nitratpflaster muss durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem nitratfreien Intervall von 8-12 Stunden begegnet werden. In der Nitratpause bleiben kurzwirkende Nitrate wirksam [274; 275; 280-286].

Trotz vieler Studien älteren Datums gibt es einige Vorteile in der symptomatischen Anwendung von Nitraten. Die Vorteile liegen in der jahrzehntelangen ärztlichen Erfahrung und der Verfügbarkeit einer großen Auswahl verschiedener Präparate mit unterschiedlicher Pharmakokinetik begründet.

Vorsicht ist bei hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) und Aortenstenose geboten.

Aufgrund der gemeinsamen Pathogenese besteht bei vielen Patienten mit erektiler Dysfunktion eine KHK. Hier sollte eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos erfolgen (Anamnese, ggf. Belastungsuntersuchung). Umgekehrt sollte die Anamnese von Patienten mit V. a. KHK die Abklärung einer erektilen Dysfunktion einschließen [287]. Die Interaktion von Nitraten mit Phosphodiesterase-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen.

Molsidomin (Stickstoffmonoxid-donator) hat eine den Nitraten vergleichbare antianginöse Wirkung, ist jedoch nicht zur Kupierung eines akuten Angina-pectoris-Anfalls geeignet. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Molsidomin liegen nicht vor [64].

Eine Überlegenheit bestimmter Nitrat-, bzw. Molsidomin-Präparate ist nicht belegt.

H 11.2.3.2 If-Ionenkanalblocker (Ivabradin)

Substanzbeschreibung: Ivabradin hemmt den so genannten Schrittmacherkanal (If-Kanal, siehe Glossar). Die antiischämische Wirkung von Ivabradin wird mit der Senkung der Herzfrequenz erklärt:

Der Sauerstoffverbrauch des Myokards wird reduziert, die diastolische Koronarperfusion verlängert [288-291].

Anwendungsgebiete: Seit 2006 steht es zur antianginösen Therapie als Reservemedikament bei Betablocker-Unverträglichkeit zur Verfügung. Im Jahr 2009 ist die Zulassung auf die Kombination mit Betablockern erweitert worden.

Studien zum Vergleich mit Placebo: Bei 360 Patientinnen/Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie [292] untersucht, ob die Anwendung von Ivabradin (2,5, 5, 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo effektiv ist in Bezug auf die Dauer bis zum Beginn der ST-Senkung (1 mm) sowie auf die belastungsinduzierten Angina-pectoris-Symptome am Fahrradergometer zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration. Nach 14 Tagen verlängerte sich die Dauer bis zum Beginn der ST-Senkung (1 mm) in den Gruppen mit 5 und 10 mg Ivabradin signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. Die Dauer bis zum Beginn der belastungsinduzierten Angina-pectoris-Symptome war in der Gruppe mit 10 mg Ivabradin signifikant verlängert. Es liegen aus der Studie lediglich Ergebnisse aus der „per protocol“-Analyse vor (n = 257). Enthalten sind Personen, welche bis zum Ende der Studie ohne bedeutende Verstöße gegen das Studienprotokoll teilgenommen haben.

Studien zum Vergleich mit anderen antianginös wirksamen Medikamenten: In einer doppelblinden Studie wurden 939 Patientinnen/Patienten randomisiert zur Untersuchung der Effektivität von 7,5 mg bzw. 10 mg Ivabradin zweimal täglich im Vergleich zu 100 mg Atenolol. Gemessen wurden Veränderungen der Belastungstestdauer am Laufband (Bruce Protokoll) zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration [293]. Nach 16 Wochen Therapie verlängerte sich die Dauer der Belastungstests unter beiden Wirkstoffen. Im Vergleich mit Atenolol ergab sich eine signifikante Nichtunterlegenheit von Ivabradin (Verlängerung um 10,3 sek bei 7,5 mg bzw. 15,7 sek bei 10 mg). Angina-pectoris-Anfälle waren unter beiden Wirkstoffen reduziert. Die antianginöse Wirksamkeit von Ivabradin ist vergleichbar mit der des Betarezeptorenblockers Atenolol.

Studien mit Ivabradin als Zusatz zu anderen antianginös wirksamen Medikamenten: Bei 10 917 Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 40 %) wurde Ivabradin zusätzlich zur optimalen Basistherapie (94 % ASS oder Antikoagulanzen, 74 % Statine, 90 % ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten) eingesetzt, wobei 86,9% der Gruppe Betablocker erhielten. Primäres Studienziel (BEAUTIFUL) war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen akuten Myokardinfarktes oder Hospitalisierung wegen neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der Ivabradingruppe gegenüber Placebo im primären kombinierten Endpunkt (RR Ivabradin vs. Placebo: 1,00; p = 0,945) [201].

In einer weiteren Studie an 889 Patientinnen/Patienten (ASSOCIATE) mit chronischer, stabiler Angina pectoris wurde Ivabradin (7,5 mg) zusätzlich zu einmal täglich Atenolol 50 mg im Vergleich zu Placebo eingesetzt [294]. Primäres Studienziel waren Veränderungen der Belastungstestdauer am Laufband (Bruce Protokoll). Ivabradin zeigte zusätzliche Wirksamkeit bei der Dauer (Verlängerung Ivabradin vs Placebo: 24,3 sek vs. 7,7 sek; p = 0,001) und allen weiteren Belastungstestparametern (p = 0,001 für alle) zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration (12 Stunden nach der Einnahme). Für die Reduktion von Angina pectoris-Anfällen ergaben sich keine Vorteile zugunsten von Ivabradin. Sie waren in beiden Gruppen reduziert.

Studien zur prognoseverbessernden Therapie: In der BEAUTIFUL-Studie konnte an 11 000 Personen mit KHK, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer Herzfrequenz ≥ 60 /min für Ivabradin gegenüber Placebo keine Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden [201].

Evidenzbewertung: Für Ivabradin konnte kein Zusatznutzen gegenüber Betarezeptorenblockern belegt werden. Es handelt sich um ein Reservepräparat, das zur Senkung der Herzfrequenz (siehe Kapitel H 11.1.3 Abschnitt „Dosierung nach Herzfrequenz“) nur eingesetzt werden sollte, wenn Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker nicht in Frage kommen [64]. Der Nachweis positiver Langzeiteffekte in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität steht jedoch für Ivabradin noch aus.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-30 Der If-Ionenkanalblocker Ivabradin kann zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Therapie mit Betarezeptorenblockern eingesetzt werden.	↔

Besonderheiten: Bei der Anwendung von Ivabradin traten insbesondere Phosphene (Lichtempfindungen) als Nebenwirkung auf.

H 11.2.3.3 Piperazinderivate (Ranolazin)

Substanzbeschreibung: Ranolazin hemmt den späten Natriumeinstrom in die kardialen Zellen. Dadurch wird die intrazelluläre Natriumakkumulation reduziert und infolge dessen die intrazelluläre Calciumüberladung verringert. Die Wirkung ähnelt der von Kalziumkanalblockern, ohne jedoch auf Blutdruck und Herzfrequenz einen Einfluss zu haben. Es übt keinen direkten Effekt auf den Vasotonus der Koronargefäße aus [295].

Anwendungsgebiete: Piperazinderivate dienen als Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die unzulänglich kontrolliert werden kann, oder wenn antianginöse Arzneimittel der ersten Wahl (Betarezeptorenblocker) nicht toleriert werden.

Studien mit Ranolazin als Monotherapie im Vergleich mit Placebo: In einer vierarmigen randomisiert-kontrollierten Studie (MARISA, n = 191) wurde der Nutzen von Ranolazin in den Dosen 500 mg/2 x Tag, 1000 mg/2 x Tag und 1500 mg/2 x Tag gegenüber Placebo hinsichtlich der Belastungsdauer (Laufband) in einem 4 x 1 Woche „cross-over“-Design untersucht. Für alle Dosierungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Ranolazin gegenüber Placebo (23,8 s, 33,7 s, 45,9s für 500, 1000, bzw. 1500 mg), wobei sich ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zeigte. Die Untersuchung sekundärer Endpunkte ergab Hinweise auf einen Vorteil von Ranolazin in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris und die Zeit bis zur Senkung des 1 mm ST-Segmentes [296; 297].

Studien mit Ranolazin als Monotherapie im Vergleich mit anderen antianginös wirksamen Medikamenten: Zu dieser Fragestellung konnten keine Studien identifiziert werden.

Studien mit Ranolazin als Zusatz zu anderen antianginös wirksamen Medikamenten („add-on“) im Vergleich zu Placebo: Im Rahmen einer dreiarmligen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (CARISA, n = 823) wurde der Nutzen von Ranolazin als „add-on“ zu Atenolol (50 g), Amlodipin (5 mg) oder Diltiazem (180 mg) untersucht. Weitere Koronarmittel wie Nitrate, Betarezeptorenblocker und Kalziumantagonisten durften nicht eingesetzt werden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 16 Wochen zeigte sich für die Dosierungen 750 mg/2 x Tag und 1000 mg/2 x Tag ein signifikanter Vorteil für Ranolazin in Bezug auf die Belastungsdauer auf dem Laufband (primärer Endpunkt) von 23,7 s (750 mg/2 x Tag) bzw. 24 s (1000 mg/2 x Tag) [296; 298].

In einer weiteren Studie (ERIKA, n=565) wurde der Nutzen von Ranolazin (1000 mg/2 x Tag) als „add-on“ zu einer Therapie mit Amlodipin 10 mg und Nitraten in einer zweiarmligen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht [296; 299]. Andere Koronarmittel waren nicht erlaubt. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von sechs Wochen zeigte sich gegenüber Placebo ein signifikanter Vorteil von 0,4 Angina-Episoden/Woche (primärer Endpunkt) zugunsten von Ranolazin.

Studien mit Ranolazin zur prognoseverbessernden Therapie: Ranolazin zeigte im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie (n = 6.560) bei Personen mit akutem Koronarsyndrom nach 348 Tagen Nachbeobachtung keinen Vorteil in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder wiederkehrende Ischämie (primärer Endpunkt) [296; 300]. Bei den sekundären Sicherheitsendpunkten (Tod, Hospitalisierung und symptomatische Arrhythmien) zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede.

Evidenzbewertung: Eine Prognoseverbesserung bei KHK ist für Ranolazin weder als Alternative zu den etablierten Wirkstoffen noch als Ergänzungstherapie zu diesen durch valide Studien nachgewiesen. Vorteile von Ranolazin im Vergleich zu Placebo oder ergänzend zu anderen

Koronartherapeutika sind bezüglich Belastungsdauer und Abnahme von Angina-pectoris-Anfällen belegt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-31 Das Piperazinderivat Ranolazin kann alternativ zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern eingesetzt werden. Ranolazin kann – bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Betarezeptorenblocker – in Kombination mit diesen eingesetzt werden.	↔

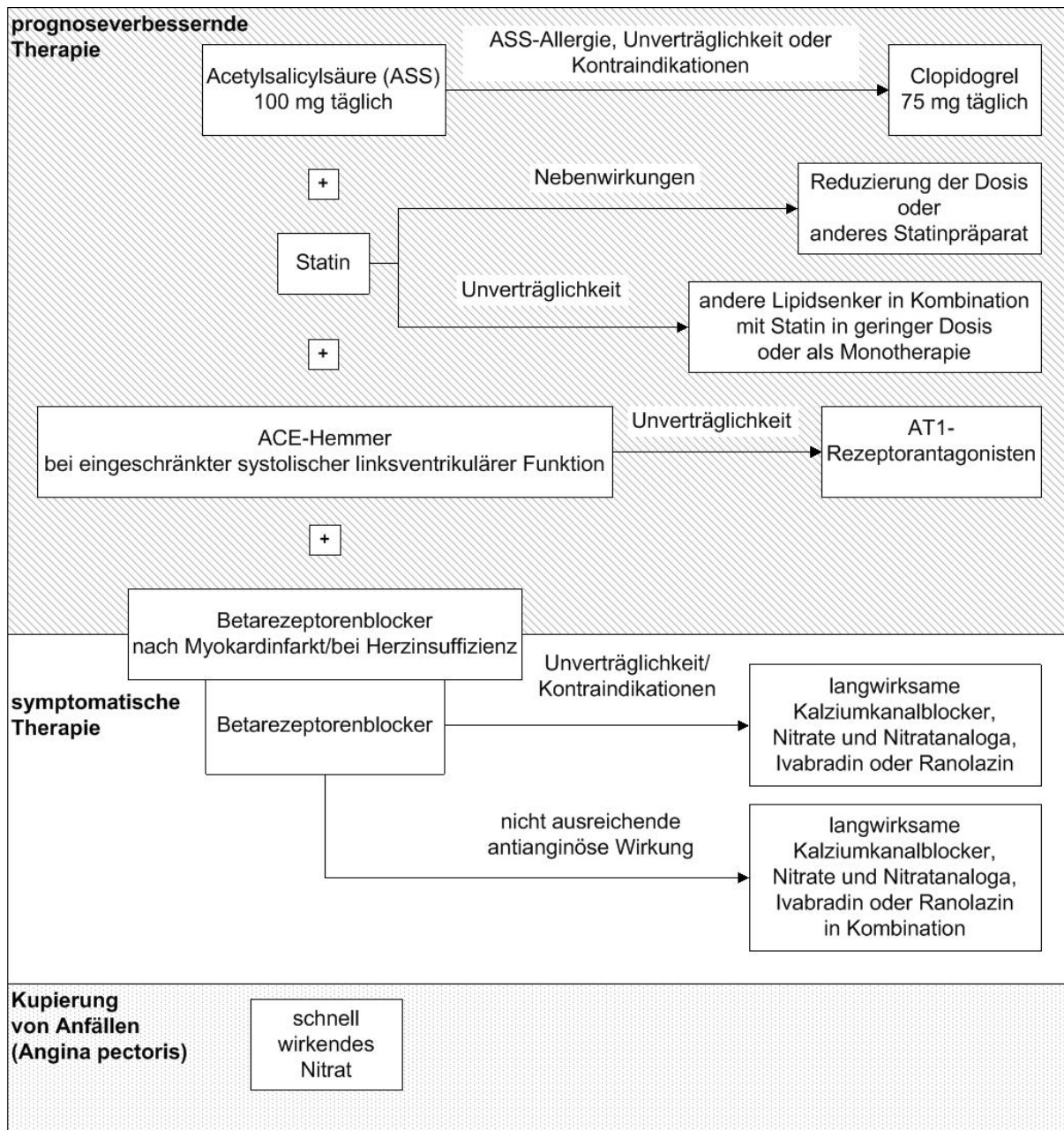
Besonderheiten: Ranolazin ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz und signifikanter Leberfunktionsstörung. Personen mit Untergewicht und Herzinsuffizienz bedürfen einer sorgfältigen Überwachung [295]. Eine Auswertung aller vier Ranolazinstudien hinsichtlich einer unterschiedlichen Wirksamkeit zwischen den Geschlechtern kommt zu dem Schluss, dass Frauen in den Studien zwar unterrepräsentiert sind, es aber keinen Hinweis auf eine generelle Unwirksamkeit von Ranolazin bei Frauen gibt [301].

H 11.2.3.4 Zusammenfassung

Lassen sich die Angina-pectoris-Symptome durch eine Therapie mit Betarezeptorenblockern und/oder Kalziumkanalblockern nicht ausreichend kontrollieren, stehen drei weitere Wirkstoffe zur Verfügung. Diese entlasten durch unterschiedliche Wirkmechanismen den Herzmuskel. Die Wirksamkeit der Langzeitanwendung in Bezug auf symptomatische Endpunkte ist für alle Substanzen gleichermaßen belegt. Die schnellwirksamen Nitrate haben eine gesonderte Funktion, da sie im akuten Angina-pectoris-Anfall zu unmittelbarer Symptomlinderung führen.

Das individuelle Ausschöpfen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten ermöglicht in vielen Fällen auch bei schwerer Angina-pectoris-Symptomatik eine suffiziente symptomatische Therapie (Indikationen siehe Kapitel H 12 „Revaskularisationstherapie“). Gleichzeitig sind in der Kombinationstherapie spezifische unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen sorgfältig zu beachten.

Zwischen den Substanzen bestehen deutliche Unterschiede in Bezug auf die Kosten. Da die aktuellen Tagestherapiekosten für die neuen Substanzen Ranolazin und Ivabradin deutlich über denen der anderen Antianginosa liegen (etwa drei- bis neunzehnfach erhöht), ist die Indikation zu deren Anwendung individuell gründlich zu prüfen. Unter folgendem Link sind die entsprechenden Tagestherapiekosten wiedergegeben: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>.



Algorithmus 1: Medikamentöse Therapie bei stabiler KHK

H 11.3 Weitere Maßnahmen

Weitere medikamentöse Maßnahmen umfassen die Gripeschutzimpfung, Chelattherapie, Homöopathie, Phytotherapie, peri- und postmenopausale Hormontherapie, Vitaminsupplementierung oder Sauerstofftherapie. Die Wirksamkeitsnachweise sind dabei sehr unterschiedlich.

H 11.3.1 Gripeschutzimpfung

Durch eine Influenzaphylaxe kann bei Patientinnen/Patienten nach koronarem Ereignis eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität erreicht werden. Sie wird daher regelmäßig im Herbst empfohlen. Die Evidenz dafür ist schwach und die Größe des Wirksamkeitsvorteils ist unbekannt.

Die Cochrane-Recherchen bis zum Jahr 2008 ergaben zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Gripeschutzimpfung im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung in Bezug auf die Prävention koronarer Ereignisse [302]. Von insgesamt 778 Personen sind insgesamt 39 aus kardiovaskulärer Ursache verstorben und 35 erlitten einen Herzinfarkt. Die Arbeitsgruppe zieht den Schluss, dass trotz der signifikanten Ergebnisse zugunsten der Gruppe mit Gripeschutzimpfung die Daten der Studien zu gering sind, um als Wirksamkeitsnachweis zu gelten.

Die STIKO empfiehlt die Influenzaimmunisierung für Personen ≥ 60 Jahre und für Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge chronischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen [303].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-32 Bei Patientinnen/Patienten mit symptomatischer KHK sollte die jährliche Gripeschutzimpfung durchgeführt werden.	↑

H 11.3.2 Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis

Berichte über kardioprotektive Wirkungen der Hormontherapie entstammen nicht-intervenierenden Studien. Kontrollierte Studien sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention erbrachten einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Für eine Hormontherapie mit Östrogenen als Monotherapie ist die Women's Health Initiative (WHI) die umfangreichste kontrollierte Studie, die daher auch im Wesentlichen die Ergebnisse der Metaanalysen bestimmt. Hier konnte kein positiver Einfluss gezeigt werden. Die Studie wurde wegen erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen. Daher wird die Hormontherapie zur Prävention der KHK nicht empfohlen [304].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-33 Eine Hormontherapie soll zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht angewendet werden.	↓↓↓

Für folgende Maßnahmen konnte die Wirksamkeit der symptomatischen Behandlung oder prognostischen Besserung der KHK nicht belegt werden:

- Chelattherapie [305];
- Phytotherapie [306];
- Vitaminsupplementierung [307; 308].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
11-34 Chelattherapie, Phytotherapie und Vitaminsupplementierung sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.	↓↓↓

Für folgende Maßnahmen fehlen hinreichende Daten der Wirksamkeit der symptomatischen Behandlung oder prognostischen Besserung der KHK:

- Homöopathie;
- Sauerstofftherapie.

Algorithmusverzeichnis

Algorithmus 1: Medikamentöse Therapie bei stabiler KHK.....	169
---	-----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 22: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [56].....	146
Tabelle 23 Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien je nach klinischer Situation (nach [178; 179; 181] und eigene Berechnungen).....	183

Anhang

Anhang 1: Thrombozytenaggregationshemmer

Wirksamkeitsnachweis		• Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; • schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; • akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen; • Acetylsalicylsäure (ASS): - o wenn in Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde, - o krankhaft erhöhte Blutungsneigung, - o schwere nicht eingestellte Herzinsuffizienz, - o Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche, - o letzte 3 Monate der Schwangerschaft; • Prasugrel: - o Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese; • Ticagrelor: - o intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte, - o mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen, - o gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir); • Ticlopidin: - o bestehende oder aus der Anamnese hervorgehende Blutbildveränderungen, wie z. B. Neutropenie, Agranulozytose oder Thrombozytopenie.
Kommunikation Patientinnen/Patienten	mit 	
• Ziele und Nutzen der Therapie; • Einnahme von ASS nicht auf nüchternen Magen, sondern nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser); - o erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo); • Einnahme von Clopidogrel unabhängig von Mahlzeiten; • Prasugrel: Einnahme der Aufsattdosis im nüchternen Zustand für schnellste Möglichkeit des Einsetzens der Wirkung, ansonsten zum Essen oder unabhängig von Mahlzeiten; • Einnahme von Ticagrelor zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit; - o Einnahme regelmäßig und so lange wie verordnet; • Vermeidung/Verminderung der möglichen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe von Ticlopidin: Verteilung der Tagesdosis auf jeden Fall nur auf zwei Dosen, zu zwei Hauptmahlzeiten (nach der Hälfte des Essens).		
Kontraindikationen		Dosierung 
		• Acetylsalicylsäure (ASS): - o 1-mal 100 mg; • Clopidogrel: - o 1-mal täglich 75 mg; • Prasugrel (in Kombination mit ASS): - o einzelne Aufsattdosis: 60 mg, - o Erhaltungsdosis: 1-mal täglich 10 mg; • Ticagrelor (in Kombination mit ASS): - o einzelne Initialdosis 180 mg, - o Erhaltungsdosis: 2-mal täglich 90 mg; • Ticlopidin (bei Unverträglichkeit gegenüber ASS): - o 2-mal täglich 250 mg.

Interaktionen	
- andere Hemmstoffe der Hämostase (z. B. Antikoagulantien, Heparine, jeweils andere Thrombozytenaggregationshemmer: Verstärkung der Wirkung inkl. erhöhtem Blutungsrisiko; - Acetylsalicylsäure (ASS): - systemische Glukokortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison) oder bei Alkoholkonsum: Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht, - Antidiabetika: Blutzuckerspiegel kann sinken, - Methotrexat: reduzierte Methotrexat-Clearance, erhöhtes Toxizitätsrisiko, - Valproinsäure: Steigerung der (freien Fraktion der) Valproinsäurekonzentration, - ACE-Hemmer bzw. Diuretika (Dosierungen ≥ 3 g ASS/Tag): Abschwächung der Wirkung, - Ibuprofen: Blutplättchenaggregation gehemmt; - Clopidogrel: - nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR): vermehrter okkultes gastrointestinaler Blutverlust, - Protonenpumpeninhibitoren (PPI): können Therapieerfolg beeinträchtigen, Vor- und Nachteile einzelner PPIs derzeit unklar; - Prasugrel: - nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR): erhöhtes Blutungsrisiko, - ausschließlich über CYP2B6 metabolisierte Arzneimittel mit gleichzeitig geringer therapeutischer Breite (z. B. Cyclophosphamid, Efavirenz); - Ticagrelor: - Arzneimittel, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (Simvastatin, Atorvastatin): erhöhte Konzentration, - P-glykoprotein(P-gp)-Substrate (einschließlich Digoxin, Cyclosporin): erhöhte Konzentration, - Diltiazem: erhöhte Ticagrelorkonzentration, - potenten PGlykoprotein(P-gp)-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin): erhöhen möglicherweise die Ticagrelorkonzentration; - Ticlopidin: - Cimetidin: Ticlopidin-Plasmakonzentrationen signifikant erhöht, - Theophyllin: Wirkung erhöht (Dosierung anpassen), - Phenazon: Wirkung erhöht (Dosierung anpassen),	
- Antazida: Wirkung von Ticlopidin geschwächt, - Ciclosporin: Wirkung geschwächt (Dosierung anpassen).	
Nebenwirkungen	
- Acetylsalicylsäure (ASS): - häufig: Magen-Darm-Beschwerden (Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen), - gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen); - Clopidogrel: - häufig: Hämatome, Epistaxis, Gastrointestinale Blutungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Bluterguss, Blutung an Punktionsstellen, - gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel/Benommenheit, Augenblutungen, Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni, Gastritis, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Flatulenz, Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura), Hämaturie; - Prasugrel: - häufig: Anämie, Hämatome, Epistaxis, Gastrointestinale Blutungen, Hautausschlag, Ekchymose, Hämaturie, Hämatom/Blutung an Punktionsstellen, - gelegentlich: Augenblutungen, Bluthusten, Retroperitoneale Hämorrhagie, rektale Hämorrhagie, Blutstuhl, Zahnfleischbluten, Blutung nach Eingriff; - Ticagrelor: - häufig: Dyspnoe, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, subkutane oder dermale Blutungen, blaue Flecken, Blutungen bei Verletzungen, - gelegentlich: intrakranielle Blutungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Augenblutungen, Hämoptysis, Hämatemese, Blutungen gastrointestinaler Geschwüre, hämorrhoidale Blutungen, Gastritis, Blutungen im Mundraum, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen,	

Übelkeit, Dyspepsie, Hautausschlag, Juckreiz, Harnwegsblutungen, vaginale Blutungen, Blutungen (nach Eingriffen);

- Ticlopidin:
 - o häufig: gastrointestinale Störungen (wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen),
 - o gelegentlich: hämorrhagische Nebenwirkungen (wie Ekchymosen, Epistaxis, Hämaturie, sowie gastrointestinale Blutungen), Schwindel, Kopfschmerzen bzw. Schmerzen anderer Lokalisation sowie Asthenie oder Anorexie, allergischen Hautreaktionen (wie Exantheme, Pruritus oder Urtikaria).

Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).

Praktischer Rat



- Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.
- Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.
- Bei Thrombolysebehandlung ist aufmerksam auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen zu achten.
- Bei der Notwendigkeit gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen und ASS, sollte die ASS-Einnahme mindestens 30 min vor oder 8 Std. nach der Ibuprofen-Einnahme erfolgen.
- Zur Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen (vor allen Dingen Blutungen) sind PPI wirksam, H2-Rezeptorenblocker weniger, Antazida sind nicht effektiv.
 - o Hinweise auf Interaktionen liegen vor. Es fehlen hierzu jedoch belastbare Daten.
- Prasugrel und Ticagrelor sind nur in Kombination mit ASS zugelassen.
- Wenn Digoxin zusammen mit Ticagrelor gegeben wird, ist eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung empfohlen.
- Unter Clopidogrel und Ticlopidin sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig.
- Ticlopidin ist ein Reservemedikament bei Unverträglichkeit gegenüber ASS.
- ASS ist bei chronisch stabiler KHK ohne vorherigen Herzinfarkt nicht zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). Dennoch ist ASS bei dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).
- Clopidogrel ist weder bei chronisch stabiler KHK noch nach elektiver Stenteinlage zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). Für „Off-

Anhang 2: Lipidsenker

Wirksamkeitsnachweis	
- positiver Effekt der <u>Statine</u> auf Morbidität und Mortalität in zahlreichen randomisierten kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen; - konstante relative Risikoreduktion in verschiedenen Subgruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, anderen Risikofaktoren und Vorerkrankungen sowie Cholesterinausgangswerten; - Studienlage für die Effektivität der <u>Fibrate</u> in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte heterogen; - keine eindeutigen Belege für die günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch <u>Nikotinsäurederivate</u>; - keine eindeutigen Belege für die günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch <u>Anionenaustauscher</u>; - gute Belege für die Senkung von LDL-Cholesterinspiegel durch <u>Cholesterinresorptionshemmer</u> (Ezetimib) in Kombination mit Statin, keine belastbaren Daten zur klinischen Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität; - Studienlage für die Effektivität der <u>Omega-3-Fettsäuren</u> in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte widersprüchlich.	
Kommunikation Patientinnen/Patienten	mit 
- Ziele und Nutzen der Therapie: - geringe Einnahmetreue mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verbunden; - bei Muskelschmerzen und dunkel verfärbtem Urin: Ärztin/Arzt informieren und weiteres Procedere mit Arzt/Ärztin abstimmen; - Lovastatin/Simvastatin/Nikotinsäure möglichst abends einnehmen; - Simvastatin nicht zusammen mit Grapefruitsaft; - Nikotinsäure nicht zusammen mit Alkohol oder heißen Getränken einnehmen: kann Nebenwirkungen (Flush, Juckreiz) verstärken; - Anionenaustauscher mit einer Mahlzeit und mit Flüssigkeit einnehmen; - Omega-3-Fettsäuren unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise Trinkwasser) unmittelbar vor den Mahlzeiten einnehmen.	
Kontraindikationen	
- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einem der sonstigen Bestandteile; - Schwangerschaft, Stillzeit. - Statine: - aktive Lebererkrankungen, persistierend erhöhte Transaminasen, cholestatische Störungen, bekannte Myopathien; - Fibrate: - Krankheiten der Gallenblase, Gallenwege, Pankreas, Lebererkrankungen, nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Stoffwechselstörungen, photoallergische/-toxische Reaktionen unter Fibraten in Anamnese, gleichzeitige Gabe von Repaglinid, nicht mit Statinen kombinieren (Muskelschädigung); - Nikotinsäure, Xantinolnicotinat: - bedeutsame Leberfunktionsstörungen, akute Magengeschwüre, arterielle Blutungen, Geschwür im Magen-Darm-Bereich (gastrointestinales Ulcus), Herz-Kreislauf-Insuffizienz (nach frischem Herzinfarkt, bei dekompensierter Herzinsuffizienz, akuten Blutungen, schwerer Hypotonie), - nicht mit Substanzen, die eine Gefäßerweiterung bewirken; - Anionenaustauscher: - Darmverschluss, Gallengangverlegung; - Cholesterinresorptionshemmer: - Lebererkrankungen, Myopathie, Stoffwechselstörungen, unklare Transaminasenerhöhung; - Omega-3-Fettsäuren: - akute und subakute Pankreatitis, akute Pankreasnekrose, akute bis chronische Leberintoxikationen, Leberzirrhose jeder Herkunft, akute bis chronische Gallenblasenentzündung, Gallenblasenempyem, Störungen der Fettverdauung bzw. Fettemulgierung im Dünndarm durch Erkrankung der Gallenblase und/oder der Bauchspeicheldrüse, Gerinnungsstörungen.	

Dosierung		
		
- Atorvastatin, Fenofibrat: Dosierreduktion bei Nieren- und Leberinsuffizienz; - Bezafibrat: Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz; - Nikotinsäure: mit einer niedrigen Dosis beginnen, danach Dosis stufenweise steigern; - nach anfänglicher Titration auf 1000 mg nicht um mehr als 500 mg innerhalb von vier Wochen steigern; - Xantinolnicotinat: anfangs höher dosiert anwenden, bei normalisierten/stabilisierten Laborwerten reicht mittlere Tagesdosis; - Anionenaustauscher: mit einschleichender Dosierung beginnen, erforderliche Dosiserhöhungen schrittweise mit regelmäßiger Überprüfung der Lipidwerte.		
Tabelle A2-1: Start- und Zieldosen der empfohlenen Lipidsenker für die Behandlung der chronischen KHK		
Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	maximale Tagesdosis
Atorvastatin	10-20 mg	80 mg
Lovastatin	20-80 mg	-
Pravastatin	20-40 mg	-
Rosuvastatin	20 mg	-
Simvastatin	20-40 mg	80 mg
Bezafibrat	3mal 20 mg	-
Fenofibrat	300 mg	initial auch 400 mg bis Stabilisierung der Blutfette
Gemfibrozil	900-1200 mg	-
Nikotinsäure	2mal 500 mg	2mal 1000 mg
Xantinolnicotinat	2mal 1 g	4mal 1 g
Colesevelam	6mal 625 mg	7mal 625 mg
Colestyramin	1-4mal 4 g	6mal 4 g
Ezetimib	10 mg	-
Fischöl	2mal 5-10 g	-

Interaktionen	
	
- Pravastatin: - Medikamente, die ebenfalls über CYP450-System verstoffwechselt werden: Vorteile für Pravastatin, - Ciclosporin, Erythromycin, Gemfibrozil: Myopathie; - Atorvastatin/Lovastatin/Simvastatin: - CYP3A4-Hemmer: Abbau von Simvastatin als auch anderer CYP3A4-Nutzer (z. B. Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, SSRI-Antidepressiva, Verapamil, Diltiazem, Phenprocoumon, Digoxin) verzögert, - CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Barbiturate): Wirkungsabschwächung; - Fibrate: - Antikoagulanzen (oral), Antidiabetika (auch Insulin): Wirkung verstärkt, - Bezafibrat/Gemfibrozil und Colestyramin: Resorption von Bezafibrat beeinträchtigt, - Fenofibrat und Ciclosporin: Einschränkung der Nierenfunktion, - Gemfibrozil und Rosiglitazon: erhöhte Rosiglitazonexposition, - Gemfibrozil und Bexaroten: erhebliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Bexaroten (Kombination vermeiden!); - Nikotinsäure(derivate): - Antikoagulanzen: Abnahme der Thrombozytenzahl, Anstieg der Prothrombinzeit, - Ganglienblocker (z. B. transdermales Nikotin, Nitrate, Kalziumkanalblocker, antiadrenerge Substanzen): blutdrucksenkende Wirkung verstärkt, - falsch positive Ergebnisse bei einigen fluorometrischen Katecholamin-Bestimmungen in Plasma oder Urin und auf kupfersaure Sulfatlösung (Benedict'sches Reagenz) bei Glukose-Tests im Urin, - Statin: Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse erhöht; - Anionenaustauscher: - orale Antikoagulation, Levothyroxin, orale Kontrazeptiva, Ciclosporin, Glibenclamid/Repaglinid, Ursodeoxycholsäure: Konzentration verringert; - Arzneimittel, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (z. B. Digoxin, orale Antikoagulanzen, Östrogene), stark beeinflusst; - Cholesterinresorptionshemmer: - Colestyramin: mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib verkleinert, - Ciclosporin: mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib vergrößert,	

- o Cumarin-Antikoagulanzen/Fluindion: INR-Erhöhung möglich,
- o Fenofibrat: Risiko einer Gallenerkrankung/Cholelithiasis;
- Omega-3-Fettsäuren:
 - o Antikoagulanzenwirkung verstärkt.

Nebenwirkungen¹



- Statine:
 - o leichtere gastrointestinale Störungen,
 - o (reversibler) Anstieg der Transaminasen und Kreatinkinase,
 - o Muskelschmerzen, Myopathie mit Rhabdomyolyse und Gefahr eines akuten Nierenversagens (Crush-Niere durch Myoglobin),
 - o allergische Reaktionen,
 - o Sehstörungen (reversible hintere Schalenstrübung der Augenlinse), Schlafstörungen, Geschmackstörungen, neurologische Symptome;
- Fibrate:
 - o Immunsyndrom mit Fieber, Myopathie, Kopf- und Gelenkschmerzen (grippeähnliches Syndrom) mit Myositis,
 - o Schwindel, Kopfschmerzen, Dyspepsie., Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Ekzem, Ausschlag, Müdigkeit;
- Anionenaustauscher:
 - o Obstipation, Übelkeit, Völlegefühl, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Brechreiz, Blähungen, Diarrhoen, Abdominalschmerzen, Stuhlanomalien, erhöhte Serumtriglyzeride, Kopfschmerzen;
- Nikotinsäure(derivate):
 - o Flush (Wärmegefühl, Rötung, Juckreiz, Kribbeln), Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Juckreiz, Exanthem, Hautausschlag;
- Cholesterinresorptionshemmer:
 - o Ezetimib-Monotherapie häufig mit Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Fatigue,
 - o Kombination von Ezetimib mit verschiedenen Statinen: Erhöhungen der ALT und/oder AST, Kopfschmerzen, Myalgie;
- Fischölpräparate:
 - o gelegentlich bei höherer Dosierung Brechreiz, Aufstoßen (Geruch oder Geschmack nach Fisch).

Praktischer Rat



- HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.
- Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.
- Bei Nebenwirkungen unter Statinen sollte durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.
- Bei Unverträglichkeit von Statinen kann zur Lipidsenkung ein anderes Medikament in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer).
- Bei Atorvastatin/Lovastatin/Simvastatin/Rosuvastatin ist besondere Aufmerksamkeit bei gleichzeitiger Antikoagulation erforderlich.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat/Gemfibrozil sollen die Patienten zwischen der Einnahme beider Arzneimittel einen Abstand von mindestens 2 Stunden einhalten.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Nikotinsäure(derivaten) und Antikoagulanzen, sollen die Prothrombinzeit und Thrombozytenzahl engmaschig kontrolliert werden.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Nikotinsäure und Statinen sind die Verordnungshinweise für das Statin zu beachten.
- Anionenaustauscher binden andere oral eingenommene Arzneimittel (Levothyroxin/orale Kontrazeptiva/Ciclosporin/Glibenclamid/Repaglinid/Ursodeoxycholsäure) und sind getrennt anzuwenden (mindestens vier Stunden Abstand).
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Anionenaustauschern ist die gerinnungshemmende Therapie engmaschig zu überwachen.
- Wenn unter Anionenaustauschern ein potenziell toxisches Arzneimittel (wie z. B. Digoxin) auf die entsprechende Erhaltungsdosis titriert wurde, kann rasches Absetzen zu einer lebensbedrohlichen Situation führen.

¹ die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

- Bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib bei Personen mit Niereninsuffizienz ist die Behandlung vorsichtig einzuleiten und die Ciclosporin-Konzentration zu überwachen.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib und Cumarin-Antikoagulanzen/Fluindion ist der INR-Wert zu überwachen.

Anhang 3: Betarezeptorenblocker

Wirksamkeitsnachweis



- bei Hypertonie Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität;
- unabhängig vom Blutdruck, Verbesserung der Prognose nach Herzinfarkt;
- Senkung der Mortalität bei Herzinsuffizienz;
- wirksam bei Angina pectoris-Symptomatik.

Kommunikation Patientinnen/Patienten

mit



- Ziele und Nutzen der Therapie;
- bei Komorbidität Diabetes mellitus: Gefahr einer Abschwächung/Maskierung der Symptome des hypoglykämischen Schocks;
- Gefahr des Rebound-Phänomens;
- Einnahme der Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit;
- Celiprolol: gleichzeitige Einnahme von Zitrusfruchtsäften vermeiden.

Kontraindikationen



- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einem der sonstigen Bestandteile;
- manifeste/akute Herzinsuffizienz;
- kardiogener Schock;
- AV-Block 2. oder 3. Grades;
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome);
- sinuatrialem Block;
- Bradykardie;
- Hypotonie;
- metabolische Azidose;
- bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale);
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen;
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme: MAO-B-Hemmstoffe);
- Leberfunktionsstörungen;
- vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina);
- relativ: COPD, arterielle Verschlusskrankheit, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Psoriasis.

Dosierung



Tabelle A3-1:
Tagesdosen der zugelassenen
Betarezeptorenblocker für KHK/Angina pectoris
(alphab. Reihenfolge)

Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	max. Tagesdosis
Bisoprolol	2,5-5 mg	10 mg
Carvedilol	50 mg	100 mg
Metoprolol	50-100 mg	200 mg
Propranolol	120 mg	160-240 mg

Interaktionen



- Antidiabetika: Maskierung einer Hypoglykämie möglich;
- NSMRI-Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung;
- Antiarrhythmika, Narkotika: kardiodepressive Wirkung verstärkt;
- Cimetidin, Lidocain, Chlorpromazin: Verstärkung der Betarezeptoren-blockierenden Wirkung;
- Clonidin, Alpha-Methyldopa, Herzglykoside: verstärkte negativ- chrono- und domotrope Wirkung;
- nichtsteroidale Antiphlogistika: blutdrucksenkende Wirkung geschwächt;
- Monoaminoxidasehemmer, Sympathomimetika: beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich;
- Bisoprolol:
 - o Sultoprid: erhöhtes Risiko ventrikulärer Anämie,
 - o Cholinesterasehemmer: Verstärkung einer Bradykardie,
 - o Ergotamin-Derivate: Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen,
 - o Beta-Symphomimetika: Wirkungsabschwächung beider Substanzen,
 - o Baclofen, Amifostin: erhöhte blutdrucksenkende Aktivität;
- Carvedilol:
 - o Hydralazin, Alkohol: systemische Verfügbarkeit von Carvedilol erhöht,
 - o Ciclosporin: Plasmaspiegel von Ciclosporin erhöht.

Nebenwirkungen¹



- häufigster Grund für Absetzen oder Dosisreduktion: Bradykardie (insbesondere bei älteren Patientinnen/Patienten);
- häufig: Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Verwirrtheit, Nervosität, Schwitzen, Schlafstörungen, depressiver Verstimmungen, Alpträume, Halluzinationen, Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, verstärkter Blutdruckabfall, Bradykardie, Synkopen, Palpitationen, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, allergische Hautreaktionen;
- gelegentlich: Muskelschwäche, Mundtrockenheit, Einschränkung des Tränenflusses, Konjunktivitis, Thrombozytopenie, Pupura.

eine sorgfältige Überwachung erfolgen.

- Die Gefahr der Abschwächung/Maskierung der Symptome des hypoglykämischen Schocks ist bei beta-1-selektiven Blockern geringer als unter Beta-1 und 2-Blockern.
- Wegen der Gefahr des Rebound-Phänomens (Tachykardien, Blutdruckanstieg, Zittern, vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerz) sind Betablocker nicht abrupt abzusetzen.
- Das Absetzen vor Operationen ist nicht erforderlich.

Praktischer Rat



- Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).
- Die Dosierung kann für Personen nach aktuellem Herzinfarkt so titriert werden, dass eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf < 70 Schläge pro Minute (Sinusrhythmus) erreicht wird.
- Patientinnen/Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat).
- Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten Betablocker als blutdrucksenkendes Medikament der ersten Wahl angewendet werden, da eine günstige sekundärpräventive Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos und gegebenenfalls der KHK-Symptomatik zu erwarten ist.
- Betarezeptorenblocker sollen zur Verminderung von Angina pectoris-Symptomen und/oder dadurch zur Verbesserung der Belastungstoleranz angewendet werden. Sie sind wegen der gleichzeitigen Prognoseverbesserung Medikament der ersten Wahl.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Kalziumkanalblockern des Verapamil- und Diltiazemtyp soll

¹ die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

Anhang 4: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien

Tabelle 23: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien je nach klinischer Situation (nach [178; 179; 181] und eigene Berechnungen)

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt [*]
KHK	Taylor (401/285)	Oxprenolol (2 mal 40 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	4 Jahre: -3 %, -33 (-11 – 31)
KHK mit Hypertonie	INVEST (11 309/11 267)	Atenolol (50 mg)/ Kalziumkanalblocker	k. A.	k. A.	k. A.	2,7 Jahre: ARR ~0 (-0,5 – 0,5)
KHK nach akutem Myokardinfarkt, mit Hypertonie	Baber (355/365)	Propranolol (3 mal 40 mg)/ Placebo	9 Monate: -0,5 %, -204 (-22 – 29)	k. A.	9 Monate: 2,6 %, 38 (-105 – 16)	0,6 Jahre: 0,8 %, 132 (-24 – 18)
	Kaul (25/25)	Propranolol/ Placebo	6 Monate: ARR 0 % (-20 – 20)	k. A.	6 Monate: 16 %, 6 (-238 – 3)	0,5 Jahre: 12 %, 8 (-16 – 3)
KHK nach akutem Myokardinfarkt, mit Herzinsuffizienz	BHATRG [†] (1916/1921)	Propranolol hydrochlorid (180 bis 240 mg)/ Placebo	25 Monate: 2,6 %, 39 (122 – 23)	25 Monate: 2,9 %, 34 (108 – 20) [‡]	25 Monate: 0,9 %, 108 (-175 – 41)	2,1 Jahre: 2,5 %, 41 (322 – 22)
	Norwegian Multicenter Study [§] (945/939)	Timolol (2 mal 10 mg)/ Placebo	17 Monate: 4,6 %, 22 (46 – 14)	17 Monate: 8,9 %, 11 (18 – 8) ^{**}	17 Monate: 5,7 %, 18 (36 – 12)	1,4 Jahre: 9,3 %, 11 (18 – 8)

* tödlicher oder nichttödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod (ohne "stille" Infarkte), Schlaganfälle (hämorrhagisch und ischämisch), neue Herzinsuffizienzdiagnose oder Exazerbation einer bekannten Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung oder Tod)

[†] 9,2 % Herzinsuffizienz

[‡] KHK, Myokardinfarkt

[§] 33 % Herzinsuffizienz

^{**} KHK, Myokardinfarkt

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichs- gruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollinter- vention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
	EIS [*] (858/883)	Oxprenolol (2 mal 160 mg)/ Placebo	12 Monate: -1,6 %, -63 (-26 – 156)	k. A.	12 Monate: ARR ~0 % (-1,9 – 2)	1 Jahr: -2,8 %, -36 (-18 – 909)
	Hansteen/Norw egian-2 [†] (278/282)	Propranolol (4 mal 40 mg)/ Placebo	1 Jahr: 4,1 %, 24 (-90 – 11)	k. A.	12 Monate: 1,7 %, 59 (-40 – 17)	1Jahr: 8 %, 13 (61 – 7)
	Olsson/Rehnqv ist 1983 [‡] (154/147)	Metoprolol (2 mal 100 mg)/ Placebo	36 Monate: 4,9 %, 21 (-25 – 7)	k. A.	36 Monate 9,4 %, 11 (98 – 6)	3 Jahre: 13 %, 8 (31 – 4)
	LIT [§] (1195/1200)	Metoprolol (2 mal 100 mg)/ Placebo	18 Monate: 0,6 %, 181 (-64 – 37)	k. A.	k. A.	1,2 Jahre: 0,3 %, 308 (-111 – 64)
	Boissel 1990/APS ^{**} (298/309)	Acebutolol (2 mal 200 mg)/ Placebo	319 Tage: 5,3 %, 19 (115 – 10)	k. A.	k. A.	1 Jahr: 0,3 %, 361 (-21 – 19)
	Capricorn (975/984)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	1,3 Jahre: 4,2 %, 24 (118 – 13)
	Australien and Swedish study/ Pindolol Study ^{††} (263/266)	Pindolol (15 mg)/ Placebo	2 Jahre: 0,6 %, 179 (-17 – 14)	k. A.	2 Jahre: 0,3 %, 308 (-29 – 24)	2 Jahre: -2,1 %, -47 (-11 – 21)

* 7,7 % Herzinsuffizienz

† 5,9 % digitalisiert

‡ 24 % digitalisiert

§ 2,1 % Herzinsuffizienz

** 49,5 % Herzinsuffizienz

†† 61 % linksventrikuläre Dysfunktion

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichs- gruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollinter- vention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
KHK nach akutem Myokardinfarkt	Julian (873/583)	Sotalol hydrochlorid (320 mg)/ Placebo	12 Monate: 1,6 %, 63 (-82 – 22)	1 Jahr: 3,3 %, 31 (§ – 15)*	12 Monate: 2,3 %, 44 (-250 – 21)	1 Jahr: 2,3 %, 43 (-250 – 19)
	Taylor (231/186)	Oxprenolol (2 mal 40 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	4 Jahre: 12 %, 8 (21 – 5)
	Yusuf† (11/11)	Atenolol (100 mg)/ Placebo	12 Monate: ARR 0 % (-3 – 3)	k. A.	k. A.	k. A.
	JBCMI (545/545)	Carvedilol, Bisoprolol, Atenolol, oder Metoprolol/ Kalziumkanalblocker	k. A.	k. A.	k. A.	2,8 Jahre: -3,3 %, -30 (-17 – -109)
KHK mit Herzinsuffizienz	MERIT-HF‡ (1990/2001)	Metoprolol succinat (100 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	1 Jahr: 5 %, 21 (36 – 14)
	CIBIS-2§ (1327/1320)	Bisoprolol (1,25 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	1,3 Jahre: 6 %, 18 (34 – 12)
	COPERNICUS** (1156/1133)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	0,9 Jahre: 7 %, 14 (26 – 10)
	ANZHFRCG†† (208/207)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/	k. A.	k. A.	k. A.	1,6 Jahre: 5,4 %, 19

* KHK, Myokardinfarkt

† Anteil Herzinsuffizienz unklar

‡ 48,5 % Myokardinfarkt in Anamnese

§ 50 % KHK

** Anteil KHK unklar

†† Ausschlusskriterium: „primary myocardial or vascular disease“

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichs- gruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollinter- vention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
		Placebo				(-61 – 8)
Angina pectoris	TIBET [309] (226/232)	Atenolol (2 mal 50 mg) und Nifedipin (2 mal 40 mg)/ Nifedipin	2 Jahre: 0,8 %, 123 (-45 – 25)	2 Jahre: -1,8 %, -55 (-19 – 75) [†]	2 Jahre: 3,4 %, 30 (-152 – 13)	2 Jahre: 1,5 %, 65 (-27 – 15)
	ASIST [310] (152/154)	Atenolol (100 mg)/ Placebo	10,4 Monate: 1,9 %, 52 (-70 – 17)	10,4 Monate: 1,3 %, 79 (-31 – 17) [†]	10,4 Monate: 0,6 %, 158 (-34 – 23)	k. A.
	APSIS [311] (406/403)	Metoprolol (200 mg)/ Kalziumkanalblocker	3,4 Jahre: 0,8 %, 127 (-40 – 24)	3,4 Jahre: 2 %, 50 (-91 – 19) [‡]	3,4 Jahre: -0,7 %, -140 (-29 – 49)	3,4 Jahre: -0,2 %, -60 (-22 – 24)
§ - negative Zahl k. A. - keine Angabe						

* instabile Angina pectoris

† stationäre Behandlung der Angina pectoris

‡ nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Angiographie ohne Revaskularisation, instabile Angina pectoris)

Anhang 5: ACE-Hemmer

Wirksamkeitsnachweis	
• bei KHK und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Herzinsuffizienz) auch bei niedrigen Ausgangsblutdruckwerten Vorteil in Bezug auf klinische Ereignisse belegt; • bei KHK und normalem bzw. gut eingestelltem Blutdruck und ungestörter LV-Funktion keine zusätzliche Verbesserung der Prognose.	

Kommunikation mit Patientinnen/Patienten	
• Ziele und Nutzen der Therapie; • Dauer bis zum spürbaren Wirkeintritt (Symptomverbesserung) kann einige Wochen bis Monate dauern; • erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (Husten, Schwindel/symptomatische Hypotension).	

Kontraindikationen	
• Angioödem oder andere Hypersensitivitätsreaktionen auf ACE-Hemmer in der Anamnese; • beidseitige Nierenarterienstenose; • einseitige Nierenarterienstenose bei Einzelniere; • Serum-Kalium > 5,5 mmol/l; • chronische Niereninsuffizienz mit GFR < 30 ml/Min; • hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM); • Herzklappenstenosen; • Schwangerschaft; • symptomatische Hypotension.	

Dosierung

- nach Möglichkeit schrittweise Steigerung der Dosis auf die jeweils höchste, in randomisierten Studien ermittelte Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis;
- für höhere Dosierungen konnten verminderte Hospitalisierungsraten gegenüber niedrigen Dosierungen gezeigt werden, der Effekt auf die Mortalität war dagegen nicht konsistent dosisabhängig
- vorsichtige Wahl der Initialdosis bei Vorbehandlung mit einem Diuretikum oder bei sonstigem Salz- und Volumenmangel;
- Konsultation der aktuellen Fachinformationen grundsätzlich vor dem Start einer ACE-Hemmer Therapie; zu empfehlen
- Anpassung der Dosierung der ACE-Hemmer bei Niereninsuffizienz.

Tabelle A4-1:
Start- und Zieldosen der zugelassenen ACE-Hemmer für Herzinsuffizienztherapie (alphab. Reihenfolge)

ACE-Hemmer	Startdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Benazepril	1mal 2,5	2mal 5-10
Captopril ^x	3mal 6,25	3mal 25-50
Enalapril ^x	1mal 2,5	2mal 10-20
Fosinopril	1mal 10 ^{xx}	1mal 20
Lisinopril ^x	1mal 2,5	1mal 35
Perindopril	1mal 2	1mal 4
Quinapril	2mal 2,5	1mal 10-20
Ramipril (Cave: Einstellung nur stationär)	2mal 2,5 ^{xxx}	2mal 5 oder 1mal 10
Trandolapril ^x (nur nach Myokardinfarkt)	1mal 0,5 (1. Tag), 1 x 1 (2. Tag)	1mal 4

^x Für diese Substanzen liegen Studien vor, in denen das tatsächliche Überleben von Patienten vergleichend untersucht wurde (Verwendung mortalitätsbezogener Endpunkte).

^{xx} Bei Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel Startdosis auf 5 mg/d reduzieren.

^{xxx} Bei Flüssigkeitsmangel mit niedrigster Startdosis, d. h. 2 x 1,25 beginnen.

Interaktionen



- Salzrestriktion und Diuretika: blutdrucksenkender Effekt von ACE-Hemmern erhöht;
- NSAR: erhöhtes Risiko einer Nierenfunktionsreduktion mit Hyperkaliämie;
- Antidiabetika: verstärkte Blutzuckersenkung.

Nebenwirkungen



- Hypotonie: insbesondere bei dehydrierten Patientinnen/Patienten;
 - nach Erstgabe Überwachung für 2-6 Std. (je nach Halbwertszeit);
- keine Erstgabe bei systolischem Blutdruck < 90 mmHg; bei asymptomatischer Hypotonie systolische Blutdruckwerte < 90 mmHg während der Therapie akzeptabel; bei symptomatischer Hypotonie evt. zunächst andere Vasodilanzien und Antihypertensiva absetzen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren, vor Verminderung der ACE-Hemmerdosis;
- Husten: etwa 5-10 % der Patientinnen/Patienten (bei asiatischer Herkunft häufiger) leiden unter ACE-Hemmer-Husten;
- Kreatininanstieg: bei meisten Menschen unter ACE-Hemmertherapie ein Kreatinin-anstieg um etwa 10-15 % des Ausgangswertes; besondere Vorsicht bei erhöhten Ausgangswerten und außergewöhnlich starkem Anstieg;
- angioneurotisches Ödem.

Praktischer Rat



- Alle Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.
- Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung sowie Reduktion der Morbidität und Sterblichkeit eingesetzt werden.
- „Start low – go slow“ mit niedrigen Startdosen beginnen. Eine Verdoppelung sollte in der Regel alle vier Wochen erfolgen. In Abhängigkeit von der Pumpfunktion und den klinischen Bedingungen kann auch initial höher und/oder schneller dosiert werden.
- „Wenig ACE-Hemmer ist besser als kein ACE-Hemmer“ – Zieldosis oder höchste tolerierte Dosis anstreben.

Monitoring:

- Husten kann (ausser UAW) häufig andere

Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben. **Deshalb Ursache des Hustens abklären** (siehe entsprechende Leitlinie der DGP, AWMF-Nr. 020/003). Wird ACE-Hemmer-Husten subjektiv nicht toleriert, kann auf AT1-Rezeptorenblocker umgestellt werden.

- Die Kontrolle von Kalium, Harnstoff, Kreatinin und Blutdruck sollte erfolgen:
 - vor Therapie,
 - bei Niereninsuffizienz oder Elektrolystörungen (insbesondere Kalium) häufiger (unter anderem vor Dosissteigerung),
 - bei klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierung,
 - ansonsten in sechsmonatlichen Intervallen.
- Bei Problemen mit dem Kreatininspiegel sollte engmaschig kontrolliert und ggf. Kooperation mit Fachleuten (Nephrologie) erwogen werden.
- Keine weitere Dosissteigerung bei:
 - Serum-Kalium > 5,0 mmol/l,
 - Serum-Kreatinin > 200 µmol/l (~2,3 mg/dl),
 - Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 30 % des Ausgangswertes bei eingeschränkter Nierenfunktion,
 - Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 50 % des Ausgangswertes bei erhaltener Nierenfunktion.
- Zu Beginn einer ACE-Hemmertherapie sollten kaliumsparende Diuretika oder eine Kaliumsubstitution ausgesetzt werden.
- Ggf. Rat von Fachleuten einholen:
 - wenn bei ACE-Hemmer-Beginn Diuretika hoch dosiert waren (z. B. 80 mg Furosemid/Tag oder mehr),
 - bei Einstellungsproblemen durch Hypotonie, Hyperkaliämie oder erhöhten Nierenretentionswerten (s. u.),
 - bei Herzklappenfehlern.
- ACE-Hemmer wirken nephroprotektiv! Sowohl für ACE-Hemmer als auch für AT1-Rezeptorantagonisten konnte in klinischen Studien eine nephroprotektive Wirkung – unabhängig von der Blutdrucksenkung – bei Personen mit chronischen Nierenerkrankungen belegt werden^x [321]. Daher sollte ein üblicher Kreatininanstieg bei solchen Menschen nach Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten zunächst kontrolliert werden. Nur bei einem Anstieg über 30 % ist die Dosierung anzupassen bzw. sollte die Komedikation überprüft werden [261; 322].

^x Die nephroprotektive Wirkung von ACE-Hemmern ist bei Typ-1-Diabetes und nichtdiabetischer Nephropathie gut belegt [312-316]. Dagegen fehlen für Patienten mit Typ-2-Diabetes entsprechende große Studien [317]. Für diese Patientengruppe konnte wiederum für AT1-Rezeptorenblocker eine blutdruckunabhängige Nephroprotektion nachgewiesen werden [318-320].

- Kontrolle der Selbstmedikation! Insbesondere ist auf NSAR und COX-2-Inhibitoren zu achten.

Anhang 6: AT1-Rezeptorantagonisten

Wirksamkeitsnachweis



- keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit für AT1-Rezeptorantagonisten;
- da die aktuellen Tagestherapiekosten für AT1-Rezeptorantagonisten deutlich über denen der ACE-Hemmer liegen, gehören diese, bei stabiler KHK, nicht zu den Arzneimitteln der ersten Wahl.

Kommunikation Patientinnen/Patienten

mit



- Ziele und Nutzen der Therapie;
- AT1-Rezeptorenblocker sind als Mittel der ersten Wahl ACE-Hemmern nicht überlegen;
- ACE-Hemmer, die gut toleriert werden, sollten nicht durch AT1-Rezeptorenblocker ersetzt werden;
- Medikament zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Kontraindikationen



- bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe;
- ACE-Hemmer-induziertes Angioödem: Kein Wechsel auf AT1-Rezeptorenblocker nach ACE-Hemmer-induziertem Angioödem unter ambulanten Bedingungen, da Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen;
- Nierenarterienstenose beidseits oder bei Einzelniere (bzw. Zustand nach Nierentransplantation);
- primärer Hyperaldosteronismus.
- Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie von hämodynamisch relevantem Ausmaß;
- schwere Leberfunktionsstörung (Leberinsuffizienz);
- akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris;
- Cave: in der Frühphase nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall;
- ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonist bereits kombiniert;
- Schwangerschaft (mindestens 2. und 3. Trimenon);
- primärer Hyperaldosteronismus;

- Losartan (zusätzlich zu den gruppenspezifischen Kontraindikationen): systolischer Blutdruck unter 90 mmHg.

Dosierung



- Beginn mit niedriger Dosierung;
- Dosisverdopplung etwa alle 2 Wochen;
- Dosisreduktion bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion (siehe jeweilige Fachinformation);
- zu Beginn der Behandlung engmaschige Überwachung des Blutdrucks empfohlen;
 - ggf. Anpassung der Medikation zur Blutdrucksenkung erforderlich.

Tabelle A5-1: Start- und Zieldosen der zugelassenen AT1-Rezeptorantagonisten (alphabetische Reihenfolge)

AT1-Rezeptorenblocker	Startdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Candesartan	1mal 4	1mal 32
Losartan	1mal 12,5	1mal 50
Telmisartan	1mal 80	-
Valsartan	2mal 40	2mal 160

Interaktionen



- ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonisten, kaliumsparende Diuretika, Spironolacton, Eplerenon, nichtsteroidale Antirheumatika, Heparin: erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie, ebenso auch durch nichtstereoidale Antiphlogistika;
- Tripel-Therapie (ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, AT1-Rezeptorantagonisten): ausgewählten Personen, in Kooperation mit Fachleuten (Kardiologie/Nephrologie) vorbehalten, erst dann erwägen, wenn Standardkombination mit entsprechenden Zieldosierungen etabliert ist.

Nebenwirkungen*



- Schwindel, Hautausschläge, Orthostasestörungen, Palpitationen, Angina pectoris-Anfälle, Somnolenz, Obstipation, Schwächegefühl, Müdigkeit, Ödeme, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, erhöhte Kalium- und Kreatininspiegel;
- Hypotension:
 - o niedrige Blutdruckwerte (systolisch < 90 mmHg) bei asymptomatischen Patienten akzeptabel,
 - o bei symptomatischer Hypotension Indikation für andere Vasodilanzien und Antihypertensiva überprüfen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren oder letztlich die AT1-Rezeptorenblocker-Dosis vermindern;
- Nierenfunktionsstörung;
- Hyperkaliämie: bei Kaliumserumwerten $\geq 5,0$ mmol/l keine Dosissteigerung!
- Ödem;
- Atemwegsinfekt: seltener als bei ACE-Hemmern $\rightarrow$ weniger Therapieabbrüche;
- Kreatininanstieg: bei den meisten Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie erfolgt ein Kreatininanstieg um etwa 10-15 % des Ausgangswertes, daher besondere Vorsicht bei erhöhten Ausgangswerten und außergewöhnlich starkem Anstieg;
- keine weitere Dosissteigerung bei:
 - o Serum-Kalium > 5,0 mmol/l,
 - o Serum-Kreatinin > 200 μ mol/l (~ 2,3 mg/dl),
 - o Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 30 % des Ausgangswertes bei Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion;
- Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als 50 % des Ausgangswertes bei Menschen mit erhaltener Nierenfunktion.

der zeitlichen Gabe anderer blutdrucksenkender Medikamente erwägen oder Verteilung des ACE-Hemmers bzw. AT1-Rezeptorenblocker auf mehrere Tagesdosen bei erhaltener Gesamtdosis (cave: kann Adhärenz der Patientinnen/Patienten verringern).

Monitoring:

- Kontrolle von Kalium, Harnstoff, Kreatinin und Blutdruck:
 - o vor Therapie,
 - o bei Niereninsuffizienz oder Elektrolytstörungen (insbesondere Kalium) häufiger (unter anderem vor Dosissteigerung),
 - o bei klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierung,
 - o ansonsten in sechsmonatlichen Intervallen.

Praktischer Rat



- Bei allen Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, sollen AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung ist bei bestehender Niereninsuffizienz notwendig.
- Bei symptomatischer Hypotonie wird das Auftitrieren verlangsamt.
- Bei symptomatischer Hypotonie Verschiebung

* die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

Anhang 7: Kalziumkanalblocker

Wirksamkeitsnachweis



- Kalziumkanalblocker führen in der Behandlung der KHK zu 25 %iger Reduktion an Angina pectoris ($p = 0,001$) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe (Placebo, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer);
- Kalziumkanalblocker führen in der Behandlung der Angina pectoris zu einer 25 %igen Reduktion an Schlaganfällen ($p = 0,001$) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe (Placebo, Betarezeptoren-blocker);
- im Trend ($p = 0,37$) fand sich eine Reduktion der Herzinsuffizienz.

Kommunikation Patientinnen/Patienten

mit



- Ziele und Nutzen der Therapie;
- erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (Flush, Kopfschmerzen, Rhythmusstörungen, Bewusstseinsstörung);
- Einnahme der Tabletten mit einem Glas Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) zu oder unabhängig von den Mahlzeiten.

Kontraindikationen



- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile;
- unbehandelte systolische Herzinsuffizienz ab NYHA III;
- einzelne Substanzen bei Schwangerschaft, z. B. Diltiazem, Lercanidipin (Fachinformation beachten!);
- zusätzlich für Dihydropyridine in den ersten 4 Wochen nach Herzinfarkt;
- Diltiazem, Verapamil: Herzinsuffizienz, höhergradige AV-Blockierungen, Sinusknotensyndrom, Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko der Auslösung einer Kammer tachykardie), Bradykardie;
 - o Vorsicht bei Anwendung mit Betarezeptorenblockern (keine i. v.-Gaben).

Dosierung



- Dosisanpassungen bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen;
- Amlodipin, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil nicht dialysierbar;
- Felodipin gering dialysierbar.

Tabelle A6-1:
Dosierung der Kalziumkanalblocker (alphab. Reihenfolge)

Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	maximale Tagesdosis
Amlodipin	5 mg	10 mg
Diltiazem	240 mg oder 180 mg retard	360 mg
Felodipin	5 mg	10 mg
Isapridin	2,5-5 mg	10 mg
Nicardipin	60 mg	90 mg
Nifedipin retard	40 mg	80 mg
Nisoldipin	10 mg	-
Nitrendipin	1-2 mal 10-20 mg	40 mg
Verapamil	3-4 mal 80-120 mg oder 1-2 mal 120-240 mg retard	480 mg

Interaktionen



- Dihydropyridine: Amlodipin, Felodipin, Israpridin, Nicarpidin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin:
 - o CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Erythromycin, Ritonavir, Telithromycin, Nefazodon): Plasmakonzentration von Amlodipin erhöht,
 - o CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Nevirapin, Rifabutin): möglicherweise verringerte Plasmakonzentration der Dihydropyridine,
 - o andere blutdrucksenkende Substanzen (z. B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Alpha-1-Blocker, Diuretika): Amlodipin kann antihypertensive Wirkung verstärken,
 - o Erhöhung des Plasmaspiegels von Digoxin und Theophyllin möglich;

- Diltiazem, Verapamil (zusätzlich zu den oben genannten):
 - o Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, Inhalationsanästhetika: Verstärkung kardiovaskulärer Wirkungen (AV-Blockade, Herzfrequenz, Blutdruck-senkung),
 - o Chinidin, Ciclosporin, Midazolam, Prazosin, Carbamazepin: erhöhte Plasmaspiegel dieser Substanzen;
- Lithium: Wirkungsabschwächung, verstärkte Neurotoxizität möglich.

Nebenwirkungen¹



- wichtigste Nebenwirkungen der Dihydropyridine:
 - o Flush, Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn), Tachykardie, Arrhythmie (sympathotone Gegenregulation), Brustschmerzen, Verschlechterung einer Angina pectoris (kann zu Behandlungsbeginn vorkommen), Zahnfleischhyperplasie, Knöchelschwellung (Beinödeme);
- Diltiazem, Verapamil (zusätzlich zu den oben genannten):
 - o Blutdruckabfall, gastrointestinale und neurologische Beschwerden,
 - o reversibler Anstieg der Leberenzyme (SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH) und der alkalischen Phosphatase als Zeichen einer akuten Leberschädigung.

Verapamil-Typ, Diltiazem) sind bei Herzinsuffizienz kontraindiziert.

- o Bei Amlodipin zeigten sich keine negativen Effekte unter dieser Therapie (Personen nahmen größtenteils keine Betarezeptorenblocker ein).
- Bestehende Therapien mit diesen Kalziumkanalblockern sind bei Diagnostizierung einer chronischen Herzinsuffizienz zu beenden.
- In Ausnahmen können Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz sowie einer begleitenden arteriellen Hypertonie langsam anflutende Dihydropyridine (z. B. Amlodipin) zur Blutdruckeinstellung bzw. zur Therapie der Angina-pectoris-Beschwerden erhalten.
- Kalziumantagonisten sind wirksam bei der symptomatischen Behandlung einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina).
 - o Als einzige Ausnahme sind hier auch einmal rasch freisetzenende Arzneiformen von Nifedipin einsetzbar.
- Diltiazem, Verapamil:
 - o Bei Langzeittherapie und andauerndem therapeutischen Effekt wird empfohlen, in Abständen von 2-3 Monaten zu überprüfen, ob die Tagesdosis reduziert werden kann.
 - o Leberparameter sind in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Praktischer Rat



- Langwirksame Kalziumkanalblocker können nachrangig zu Betarezeptorenblockern zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.
- Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker bieten gegenüber den Substanzen vom Verapamil- und Diltiazemtyp den Vorteil der Kombinierbarkeit mit Betarezeptorenblockern und geringerer Kardiodepression.
- Sie sind jedoch im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.
- Bei KHK und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz sind Kalziumkanalblocker zu vermeiden.
- Kalziumkanalblocker mit kurzer und mittellanger Wirksamkeit (Nifedipin-Typ,

¹ die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

Anhang 8: Nitrate

Wirksamkeitsnachweis



- In sublingualer Applikation Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat wirksam zur Kupierung eines Angina pectoris-Anfalls;
- Verbesserung der Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris durch langwirkende Nitrate;
- keine Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Nitrate.

Kommunikation Patientin/Patienten

mit



- Ziele und Nutzen der Therapie;
- erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (starker Blutdruckabfall (Hypotonie) mit reflektorischer Erhöhung der Pulsfrequenz, Schwächegefühl, Schwindel und Benommenheit sowie Kopfschmerzen, Hautrötung, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall);
- Anwendung der Sprays: Sprühstöße in Abständen von etwa 30 Sekunden bei angehaltenem Atem in die Mundhöhle, nicht inhalieren;
- Einnahme der Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. mit einem Glas Wasser).

Kontraindikationen



- Überempfindlichkeit gegenüber den einzelnen Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile;
- akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps); kardiogener Schock, ausgeprägte Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg);
- gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann;
- Vorsicht bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, niedrigen Füllungsdrücken bei akuter Linksherzinsuffizienz bzw. akutem Myokardinfarkt, bei Pericarditis constructiva und Perikardtamponade, Aorten- und/oder Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen;
- Glyceroltrinitrat (GTN):
 - o Asthma bronchiale bzw. andere

Atemwegserkrankungen, die mit ausgeprägter Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen (wegen des Gehalts an Levomenthol und Pfefferminzöl),

- o Überempfindlichkeit auch gegenüber dem Farbstoff Conceau 4R;
- Isosorbidmononitrat (ISMN), Pentaerythryl-tetranitrat (PETN), Molsidomin:
 - o chronische rheumatische Herzkrankheiten.

Dosierung



- Glyceroltrinitrat (GTN):
 - o sublingual, Zerbeißkapsel: initial 0,2-0,8 mg, max. 0,8 mg,
 - o Spray: 1-3 Sprühstöße (entsprechend 0,41 mg-1,23 mg Glyceroltrinitrat),
 - o kann bei Nichtansprechen nach 10 Minuten mit der gleichen Dosis wiederholt werden;
- Isosorbiddinitrat (ISDN):
 - o nicht retardiert: in Ausnahmefällen Dosis von 80 mg täglich möglich (2 mal 40 mg),
 - o 2. Tablette nicht später als 8 Stunden nach 1. Tablette einnehmen,
 - o retardiert: 2. Kapsel nicht später als 6 Stunden nach 1. Kapsel einnehmen;
- Isosorbidmononitrat (ISMN):
 - o Behandlung mit niedriger Dosierung beginnen und langsam bis zur erforderlichen Höhe steigern.

Tabelle A7-1: Dosierung der zurzeit zur Therapie der Angina pectoris zugelassenen Nitrate und Molsidomin (alphabetischer Reihenfolge)

Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	max. Tagesdosis
ISDN	2 mal 10–20 mg	3 mal 10–20 mg
ISDN retard	2 mal 20 mg 1 mal 40 mg 1 mal 60 mg 1 mal 80 mg	3 mal 20 mg 2 mal 40 mg 2 mal 60 mg
ISMN	2 mal 20 mg	3 mal 20 mg
PETN	2-3 mal 50 mg	2-3 mal 80 mg
Molsidomin	2 mal 2 mg	3 mal 4 mg

Interaktionen



- andere Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol: blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt;
- insbesondere bei Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil;
- Dihydroergotamin (DHE): Anstieg des DHE-Spiegels (blutdrucksteigernde Wirkung verstärkt);
- Heparin: Wirkungsabschwächung von Heparin.

Nitratverbindungen (z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat) kann eine höhere Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Erzielung der gewünschten hämodynamischen Wirkung erforderlich sein.

- Molsidomin ist zugelassen für die Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina Pectoris, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind, nicht vertragen wurden oder nicht ausreichend wirksam waren, sowie bei Patientinnen/ Patienten in höherem Lebensalter.

Nebenwirkungen



- Kopfschmerzen, die meist nach wiederholtem Gebrauch nachlassen (Prävalenz 40 %);
- häufig bei Erstanwendung, aber auch bei Dosiserhöhung: Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension, reflektorische Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie Schwindel- und Schwächegefühl;
- weitere potentielle Nebenwirkungen: Flush, allergische Hautreaktionen, Übelkeit, Erbrechen, Toleranzentwicklung, myokardiale Hypoxämie mit Verstärkung der Angina pectoris Symptomatik;
- Glyceroltrinitrat (GTN), Pentaerythryltetranitrat (PETN):
 - o Methämoglobinämie bei hohen Dosen (>20 mg/kg Körpergewicht infolge Nitritbildung): Zyanose, beschleunigte Atmung.

Praktischer Rat



- Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.
- Nitrate und Nitratanaloga sollten nur zur symptomatischen Behandlung der Angina Pectoris eingesetzt werden.
- Unter engmaschigen Kontrollen der Blutgerinnungsparameter sollte eine entsprechende Anpassung der Heparin-Dosis erfolgen.
- Nach Absetzen von Glyceroltrinitrat ist eine deutlich verminderte Blutgerinnung (sprunghafter Anstieg der PTT) möglich, daher ist eine Reduktion der Heparin-Dosis erforderlich.
- Bei der Vorbehandlung mit organischen

Anhang 9: weitere Koronartherapeutika

Wirksamkeitsnachweis		Azotyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon, - o Schwangerschaft, Stillzeit, - o gleichzeitige Anwendung mit herzfrequenzsenkenden Kalziumkanalblockern wie Verapamil oder Diltiazem nicht empfohlen, • Ranolazin: - o mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung, - o schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), - o begleitende Anwendung starker CYP3A4-inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin), - o begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron.
Kommunikation Patientin/Patienten mit		Dosierung
• Ziele und Nutzen der Therapie; • Ivabradin: - o Einnahme der Tabletten einmal morgens und einmal abends während der Mahlzeiten, - o keine Einnahme zusammen mit Grapefruitsaft; • Ranolazin: - o Einnahme der Tabletten einmal morgens und einmal abends zu oder unabhängig von den Mahlzeiten (ungeteilt, unzerkaut).		• Ranolazin: - o Aufwärtstitrierung 2 bis 4 Wochen nach Startdosis, - o vorsichtige Aufwärtstitrierung an Personen, bei denen eine erhöhte Exposition erwartet wird (begleitende Anwendung mittelstarker CYP3A4-inhibitoren (z. B. Diltiazem, Fluconazol, Erythromycin) oder von CYP2D6-inhibitoren (z. B. Paroxetin) sowie von P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin), fehlende CYP2d6-Aktivität (schlechte Metabolisierung), Menschen mit geringem Gewicht (≤ 60 kg), Menschen mit mittelgradiger bis schwerer chronischer Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Auswurffraktion < 40 % und/oder NYHA III–IV); • Ivabradin: - o Aufwärtstitrierung 3 bis 4 Wochen nach Startdosis, - o bei Ruheherzfrequenz dauerhaft < 50 Schläge/min oder bradykarden Symptomen wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie Dosis ggf. schrittweise auf 2mal 2,5 mg täglich reduzieren, - o wenn Herzfrequenz weiterhin < 50 Schläge/min bleibt oder Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten, Behandlungsabbruch, - o vorsichtige Anwendung bei leichter bis mäßiger Hypotonie, mäßiger Leberinsuffizienz sowie bei schwerer Niereninsuffizienz.
Kontraindikationen		
• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; • Ivabradin: - o Ruheherzfrequenz < 60 Schläge/min vor der Behandlung, - o kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt, schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg), schwere Leberinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block, Herzinsuffizienz NYHA Klasse III – IV, Herzschrittmacher-Abhängigkeit, instabile Angina pectoris, AV-Block 3.Grades, - o Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom		

Tabelle A8-1:
Start- und Zieldosen der zugelassenen ACE-Hemmer für Herzinsuffizienztherapie (alphab. Reihenfolge)

Wirkstoff	Startdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Ivabradin	2mal 5	2mal 7,5
Ranolazin	2mal 375	2mal 500 (750 max.)

Interaktionen



- Eine Kombination von Ivabradin oder Ranolazin mit Wirkstoffen, die die QTC-Zeit verlängern, sollte vermieden werden.
- Kombination mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Hypericum perforatum [Johanniskraut]): Exposition und Wirksamkeit von Ivabradin und Ranolazin ist herabgesetzt;
- Ivabradin:
 - o mäßig starke CYP3A4-Hemmern (z. B. Fluconazol),
 - o Grapefruitsaft: Ivabradin-Exposition um das 2-fache erhöht,
 - o Johanniskraut: Reduktion der Ivabradin AUC um die Hälfte.

Nebenwirkungen



- Ivabradin:
 - o sehr häufig: dosisabhängige und rückbildungsfähige Lichtwahrnehmungen im Sinne isolierter Aufhellungen im Gesichtsfeld (Phosphene), die während oder nach der Behandlung wieder verschwinden,
 - o häufig: verschwommenes Sehen, Kopfschmerzen, in der Regel während des ersten Behandlungsmonats, Schwindel, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie;
- Ranolazin:
 - o häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Asthenie;
 - o gelegentlich: Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation, Beklemmung, Insomnie, Lethargie, Synkope, Hypästhesie, Somnolenz, Tremor, orthostatischer Schwindel, verschwommenes Sehen, Sehstörung, Vertigo, Tinnitus, fliegende Hitze, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, Pruritus, Hyperhidrose, Schmerz in den Extremitäten, Dysurie,

Hämaturie, Chromaturie, Müdigkeit, peripheres Ödem, Serum-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht.

Praktischer Rat



- Der If-Ionenkanalblocker Ivabradin kann zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Therapie mit Betarezeptorenblockern eingesetzt werden.
- Das Piperazinderivat Ranolazin kann alternativ zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern eingesetzt werden.
- Ranolazin kann – bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Betarezeptorenblocker – in Kombination mit diesen eingesetzt werden.
- Die größere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber QT-Zeit verlängernden Pharmaka ist zu berücksichtigen.
- Mit Ivabradin behandelte Patientinnen/ Patienten sollen regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern (anhaltend oder paroxysmal) klinisch überprüft werden; einschließlich EKG-Kontrolle, sofern klinisch angezeigt (z. B. bei zunehmender Angina, Palpitationen, unregelmäßigem Puls).
- Die Einnahme von Johanniskraut sollte während der Ivabradinbehandlung eingeschränkt werden.
- Eine dringende elektrische Kardioversion ist erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin-Gabe in Betracht zu ziehen.

Glossar

Begriffe	Definition														
akutes Koronarsyndrom (Entitäten)	• instabile Angina pectoris ohne Anstieg von Troponin I oder T; • NSTEMI: instabile Angina pectoris/Myokardinfarkt mit Anstieg von Troponin I oder T, mit ST-Streckensenkung, T-Abnormalitäten, unspezifische EKG-Befunde, aber ohne ST-Hebung; • STEMI: Myokardinfarkt mit Troponin I/T- und Enzymveränderungen und infarkttypischen EKG-Veränderungen (initial ST-Hebung) [323].														
Chelattherapie	Infusionstherapie, wiederholte Gabe (etwa 30 Sitzungen) von Ethylendiamintetraacetat (EDTA), oft in Kombination mit Vitaminen und Mineralien [305].														
CRP	CRP gilt als klassisches „Akute-Phase-Protein“ (APP), das als generelle, unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse und Tumoren gebildet wird. Der diagnostische Wert ist mit der BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) vergleichbar. Der CRP-Wert ist in der Diagnostik akuter Infektionen der BSG überlegen. [323]														
CYP2C19	Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus einiger relevanter Arzneistoffe (Diazepam, Omeprazol, Clopidogrel) involviert ist.														
CYP2D6	Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus zahlreicher Arzneistoffe (Metoprolol, Flecainid, Tamoxifen und zahlreiche Antidepressiva) involviert ist.														
CYP3A4	Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus etwas der Hälfte aller hepatisch metabolisierter Arzneistoffe (Kaliumkanalblocker, Simvastatin, Ciclosporin, Ketokonazol, Metoprolol, Flecainid, Tamoxifen und zahlreiche Antidepressiva) involviert ist.														
Flush	Anfallsweise Hitzewallung, Rötung von Gesicht und Hals, die in Zyanose umschlägt, Herzjagen, Schwitzen [323].														
GUSTO-Score [324]	Abschätzung des Blutungsrisikos durch Punktwerte <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bei Vorliegen von ...</th><th>... ergibt sich</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> • Alter > 65 Jahre • anamnestischer Insult • Z.n. Blutungskomplikationen </td><td>je 1 Punkt</td></tr> <tr> <td> • HK < 30 % • Niereninsuffizienz Stadium III oder Serumkreatinin > 1,5 mg/dl • Diabetes mellitus </td><td>+ 1 Punkt</td></tr> </tbody> </table> Beurteilung: ab 3 Punkte entsprechen einem hohen Blutungsrisiko <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th><th>Blutungsrisiko</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td><td>3 %</td></tr> <tr> <td>1-2</td><td>8-12 %</td></tr> <tr> <td>3-4</td><td>30-48 %</td></tr> </tbody> </table>	Bei Vorliegen von ...	... ergibt sich	• Alter > 65 Jahre • anamnestischer Insult • Z.n. Blutungskomplikationen	je 1 Punkt	• HK < 30 % • Niereninsuffizienz Stadium III oder Serumkreatinin > 1,5 mg/dl • Diabetes mellitus	+ 1 Punkt	Score	Blutungsrisiko	0	3 %	1-2	8-12 %	3-4	30-48 %
Bei Vorliegen von ...	... ergibt sich														
• Alter > 65 Jahre • anamnestischer Insult • Z.n. Blutungskomplikationen	je 1 Punkt														
• HK < 30 % • Niereninsuffizienz Stadium III oder Serumkreatinin > 1,5 mg/dl • Diabetes mellitus	+ 1 Punkt														
Score	Blutungsrisiko														
0	3 %														
1-2	8-12 %														
3-4	30-48 %														

Begriffe	Definition
If-Kanal	„funny“-Strom, der zelleinwärts gerichtet ist und in myozytären Schrittmacherzellen zu einem langsamen Abbau des hyperpolarisierten Membranpotenzials bis zur Depolarisationsschwelle führt. Er wird physiologischerweise durch Neurotransmitter (beta-adrenerge, muskarinerge) moduliert. Er ist für die spontanen diastolischen Depolarisationen des Membranpotenzials der Schrittmacherzellen im Sinusknoten verantwortlich und spielt für die Herzfrequenz eine zentrale Rolle [289]
International Normalized Ratio (INR)	Kenngroße zur Überwachung bei Antikoagulantientherapie, Parameter zum Nachweis von Störungen im exogenen System der Blutgerinnung (Faktor II, V, VII, X), mit internationalen Thromboplastinstandard der WHO bestimmt [325]
Lipoprotein (a)	An Lipid gebundenes Protein, das bei der Ultrazentrifugenfraktion in der HDL-Fraktion gefunden wird, Funktion: Cholestroltransport Leber – Gewebe [325].
Off-Label-Use	Unter "Off-Label-Use" wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Definition des G-BA). Um die Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 1. nachgewiesene Wirksamkeit; 2. günstiges Nutzen-Risikoprofil; 3. fehlende Alternativen – Heilversuch. Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.
Prodrug	Arzneistoff, der als Vorstufe bzw. Derivat appliziert und im Organismus meist enzymatisch zur Wirkform umgewandelt (aktiviert) wird [325].
Prostaglandin-D2-Rezeptor-Subtyp-1 (DP1)	Der Prostaglandin-D2-Rezeptor Subtyp 1 ist ein G-Protein-gekoppelter transmembranöser Rezeptor, der u. a. in Zellen der glatten Muskulatur und in Thrombozyten vorkommt. Stimulation durch das körpereigene Substrat Prostaglandin D2 führt zur vermehrten Bildung von cAMP.
ST-Strecke	Segment zwischen dem Ende des QRS-Komplexes und dem Beginn der T-Welle im EKG [325].

Literatur

1. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116(23):2762-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998462>.
2. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498496>.
3. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998;2(3):i-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2012 Mär 16]. Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empf-coi.pdf
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81-106 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298418>.
6. Gum PA, Thamaras M, Watanabe J, Blackstone EH, Lauer MS. Aspirin use and all-cause mortality among patients being evaluated for known or suspected coronary artery disease: A propensity analysis. *JAMA* 2001;286(10):1187-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559263>.
7. Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346(19):1468-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000818>.
8. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360557>.
9. Manson JE, Grobbee DE, Stampfer MJ, Taylor JO, Goldhaber SZ, Gaziano JM, Ridker PM, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin in the primary prevention of angina pectoris in a randomized trial of United States physicians. *Am J Med* 1990;89(6):772-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252045>.
10. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326(21):1406-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533273>.
11. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):835-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2014943>.
12. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2197-202 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390062>.
13. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482214>.

14. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-304 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753114>.
15. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(3):306-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418466>.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786451>.
17. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297(18):2018-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488967>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag A04-01A. Version 1.0. 2006 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf
19. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(2):246-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653023>.
20. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998;3(3):257-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892520>.
21. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999;21(4):325-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10514023>.
22. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102(6):624-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931801>.
23. Neubauer H, Krüger JC, Lask S, Endres HG, Pepinghege F, Engelhardt A, Bulut D, Mügge A. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol* 2009;98(9):533-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19504141>.
24. Berger J, Bugnon O. Herrscht ein weiterer «Salzkrieg»? Clopidogrelgenerika. *Ars Medici* 2010;14:570-2 http://www.rosenfluh.ch/rosenfluh/articles/download/1571/Herrscht_ein_weiterer_Salzkrieg.pdf.
25. Darius H, Münzel T, Huber K, Sultan E, Walter U. Clopidogrel Salts - Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. *J Kardiologie* 2009;16(11-12):412-6 <http://www.kup.at/kup/pdf/8410.pdf>.
26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De SS, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982182>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis zu Prasugrel. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-868/2009-08-20-AMR4-SN-Prasugrel.pdf>

28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717846>.
29. Europäische Kommission. Beschluss der Kommission vom 3.12.2010 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Brilique - Ticagrelor" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2010 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/dec_90969_de.pdf
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-02. Version 1.0. 2011 [cited: 2011 Okt 24]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V.pdf
31. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1(8649):1215-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2566778>.
32. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321(8):501-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2761587>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien Clopidogrel (z.B. Plavix, Iscover). 2000 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-401/2000_02_16_AMR_4-Clopidogrel.pdf
34. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(1):9-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755280>.
35. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease. Part review of NICE technology appraisal guidance 71. London: NICE; 2008 (Technology Appraisal Guidance; 152).
36. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di MC, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa UM, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von SL, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la RA, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802248>.
37. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH, Mark DB, Harrington RA. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):776S-814S <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574278>.
38. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118(18):1894-909 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836135>.

39. Trenk D. Proton pump inhibitors for prevention of bleeding episodes in cardiac patients with dual antiplatelet therapy - between Scylla and Charybdis? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47(1):1-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203527>.
40. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Circulation* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060077>.
41. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176635>.
42. European Medicines Agency (EMA). Clopidogrel HEXAL 75 mg film-coated tablets - Summary of product characteristics. 2007 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001139/WC500028929.pdf
43. Food and Drug Administration (FDA). Information on Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix). 2010 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>
44. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105(1):34-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904241>.
45. Lin SL, Chang HM, Liu CP, Chou LP, Chan JW. Clinical evidence of interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *World J Cardiol* 2011;3(5):153-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666816>.
46. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9684):119-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577798>.
47. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, Lindhardsen J, Madsen JK, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562004>.
48. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008;42(6):790-805 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477734>.
49. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(2):117-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242311>.
50. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324552>.
51. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282(21):2058-67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591389>.
52. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010;103(1):13-28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20062939>.

53. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, Gershlick AH, Schlitt A, Tse HF, Verheugt FW, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40(6):428-36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18608125>.
54. Rubboli A, Colletta M, Valencia J, Capecchi A, Franco N, Zanolli L, La VL, Piovaccari G, Di PG. Periprocedural management and in-hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *J Interv Cardiol* 2009;22(4):390-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453820>.
55. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le BH, Bosch J. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;104(3):338-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616664>.
56. Baran KW, Lasala JM, Cox DA, Song A, Deshpande MC, Jacoski MV, Mascioli SR. A clinical risk score for prediction of stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2008;102(5):541-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721509>.
57. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31(11):1311-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447945>.
58. Testa L, Zoccai GB, Porto I, Trotta G, Agostoni P, Andreotti F, Crea F. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99(12):1637-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560866>.
59. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1967-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006130>.
60. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2000;43:415-23 <http://www.springerlink.com/content/tf81r2e5f8dey570/>.
61. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804985>.
62. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2(8513):933-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877128>.
63. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, ves da SS, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221140>.
64. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). *Arzneiverordnungen. Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie*. 22nd ed. Neu-Isenburg: MMI; 2009.
65. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of

- data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214597>.
66. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2009;31(2):236-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302897>.
 67. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>.
 68. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172>.
 69. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278(4):313-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228438>.
 70. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, Larsen G, McCall A, Pineros S, Sales A. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1427-36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249352>.
 71. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000123 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943736>.
 72. Coppola G, Novo S. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. *Arch Med Res* 2007;38(5):479-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560452>.
 73. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81(3):333-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468077>.
 74. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(2):139-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456733>.
 75. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(1):37-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174034>.
 76. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(8):879-87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702880>.
 77. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10612322>.
 78. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):640-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15089818>.
 79. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(6):616-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20031900>.

80. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121(9):1069-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176986>.
81. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(3):260-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204217>.
82. Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007;28(2):154-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158123>.
83. Spencer FA, Allogrè J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, Mehta RH, Brieger D. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140(11):857-66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172899>.
84. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105(12):1446-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914253>.
85. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7567):522 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916809>.
86. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(21):2563-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101639>.
87. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984166>.
88. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-407 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332456>.
89. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034009>.
90. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757089>.
91. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581329>.
92. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Stepinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M., Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of

- cardiovascular disease. London: NCCPC; RCGP; 2008 Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40742/40742.pdf>.
93. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370(9601):1781-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559928>.
94. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(3):438-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875966>.
95. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16453090>.
96. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. 2010 [cited: 2011 Sep 16]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>
97. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376(9753):1658-69 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067805>.
98. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292(11):1307-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337732>.
99. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011 [cited: 2011 Sep 16]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
100. Trommsdorff GmbH & Co. KG. Fachinformation "Zodin® 1000 mg Weichkapseln". 2005 [cited: 2011 Sep 16]. Available from: http://www.trommsdorff.de/fileadmin/trommsdorff/redaktion/Fachbereich/Zodin_1000_mg_Weichkapseln.pdf
101. Solvay Arzneimittel GmbH. Fachinformation "Lipidil® 200 mg". 2008.
102. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Sortis®". 2008.
103. Parke-Davis GmbH, Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Gevilon®". 2008.
104. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation "Locol® 20 mg Hartkapseln, Locol® 40 mg Hartkapseln". 2007.
105. National Cholesterol Education Program (NCEP), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>.
106. Gohlke H, Albus C, Bönner G, Darius H, Eckert S, Gerber A, Gohlke-Bärwolf C, Gysan D, Hahmann H, Kübler W, Lauterbach KW, Mathes P, Predel HG, Sauer G, von Schacky C, Schuler G, Siegrist J, Silber S, Tschöpe D, Thüry J, Wirth A, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. 2007 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2007-10_Risikoadjustierte.pdf

107. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De BG, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op RW, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De CR, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726041>.
108. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249516>.
109. Rahilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, Gaziano JM. Cardiovascular benefit of magnitude of low-density lipoprotein cholesterol reduction: a comparison of subgroups by age. *Circulation* 2009;120(15):1491-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786636>.
110. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007110>.
111. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755765>.
112. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44(9):1772-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519006>.
113. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996776>.
114. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287954>.
115. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(4):385-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998946>.
116. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968073>.
117. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345(8960):1274-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7746058>.
118. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2010;in press
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729544>.
119. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial

- infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996;335(14):1001-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8801446>.
120. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360(9326):7-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114036>.
121. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371(9607):117-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191683>.
122. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333(20):1301-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566020>.
123. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361(9364):1149-58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686036>.
124. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med 2000;160(4):459-67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10695686>.
125. McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease. Arch Intern Med 1998;158(11):1238-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625403>.
126. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, Ko DT, Krumholz HM. Use of ezetimibe in the United States and Canada. N Engl J Med 2008;358(17):1819-28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375999>.
127. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Strategies for prescribing statins. BMJ 2008;336(7639):288-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258935>.
128. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis 1967;20(8):637-48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4860352>.
129. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375(9729):1875-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462635>.
130. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9500):1849-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310551>.
131. ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus (ACCORD). N Engl J Med 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228404>.
132. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975;231(4):360-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1088963>.
133. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. Journal of the American College of Cardiology 1986;8(6):1245-55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3782631>.

134. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, Stone NJ, Aldrich RF, Battaglini JW, Moriarty DJ. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69(2):313-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6360414>.
135. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323(19):1289-98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2215615>.
136. Digby JE, Lee JM, Choudhury RP. Nicotinic acid and the prevention of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(4):321-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494772>.
137. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110(23):3512-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537681>.
138. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2243-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17076985>.
139. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361(22):2113-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915217>.
140. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kyliantiras I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(19):1787-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874992>.
141. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079494>.
142. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257(23):3233-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3295315>.
143. Ruoff G. Colestipol hydrochloride for treatment of hypercholesterolemia in a family practice: five-year study. *J Am Geriatr Soc* 1978;26(3):121-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/624819>.
144. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, Mann JI, Swan AV. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992;339(8793):563-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347091>.
145. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Jr., Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978;31(1):5-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/346598>.
146. Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL. Effects of colesevelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1198-205 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616026>.
147. European Medical Agency (EMA). Cholestagel. European Public Assessment Report. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000512/human_med_000697.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

148. Insull W, Jr., Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, Davidson MH. Effectiveness of colescevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76(10):971-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605698>.
149. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, Donovan JM, Burke SK, Davidson MH. Efficacy and safety of combination simvastatin and colescevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110(5):352-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286949>.
150. Bays HE, Moore PB, Drehoel MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, LeBeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23(8):1209-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558859>.
151. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2125-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505224>.
152. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423709>.
153. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L, Mellars L, Veltri E, Batra V. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001;41(9):943-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549098>.
154. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(5):620-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15132403>.
155. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24(8):729-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713767>.
156. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de GE. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358(14):1431-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376000>.
157. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdtz E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359(13):1343-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765433>.
158. Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-59 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222610>.
159. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27(10):1182-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16621868>.
160. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):587-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15887425>.

161. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107(19):2409-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719279>.
162. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri EP. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91(4):418-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586255>.
163. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24(8):717-28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713766>.
164. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423708>.
165. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(8):1593-602 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541540>.
166. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106137>.
167. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165(7):725-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824290>.
168. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey SG. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332(7544):752-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565093>.
169. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey SG, Riemersma RA, Ebrahim SB. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003177 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495044>.
170. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: NCCPC;RCGP; 2008 Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41700/41700.pdf>.
171. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report. *Lancet* 1980;1(8181):1261-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6104081>.
172. MRC working party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304(6824):405-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1445513>.
173. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1682683>.
174. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279(23):1903-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634263>.

175. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997;277(9):739-45
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042847>.
176. Tuomilehto J, Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Elmfeldt D, Berglund G. Coronary artery disease can be prevented by antihypertensive therapy: experiences from the MAPHY Study. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16 Suppl 7:S75-S76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1708032>.
177. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. JAMA 1988;259(13):1976-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3346979>.
178. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454737>.
179. Miller DB. Secondary prevention for ischemic heart disease. Relative numbers needed to treat with different therapies. Arch Intern Med 1997;157(18):2045-52
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9382659>.
180. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27(5):335-71
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2858114>.
181. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318(7200):1730-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381708>.
182. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger C, V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneck EH. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J 1992;13(1):28-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533587>.
183. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339(8):489-97
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9709041>.
184. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. Eur Heart J 2007;28(24):3012-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17981830>.
185. Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. Mayo Clin Proc 2009;84(8):718-29
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648389>.
186. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3(3):351-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378007>.
187. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 2001;104(24):2996-3007 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739319>.
188. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische Herzinsuffizienz. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from:
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>

189. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, Padwal R, Campbell TS, Lindsay MP, Hill MD, Quinn RR, Mahon JL, Herman RJ, Schiffrin EL, Ruzicka M, Larochelle P, Feldman RD, Lebel M, Poirier L, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Trudeau L, Bacon SL, Petrella RJ, Milot A, Stone JA, Drouin D, Boulanger JM, Sharma M, Hamet P, Fodor G, Dresser GK, Carruthers SG, Pylypchuk G, Burgess ED, Burns KD, Vallee M, Prasad GV, Gilbert RE, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, McFarlane PA, Hegele RA, Tobe SW. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2010;26(5):249-58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485689>.
190. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530629>.
191. Bradford WD, Chen J, Krumholz HM. Under-utilisation of beta-blockers after acute myocardial infarction. Pharmacoeconomic implications. *Pharmacoeconomics* 1999;15(3):257-68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10537433>.
192. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317(7160):713-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732338>.
193. Dahlof C, Dimenas E, Kendall M, Wiklund I. Quality of life in cardiovascular diseases. Emphasis on beta-blocker treatment. *Circulation* 1991;84(6 Suppl):VI108-VI118 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1683605>.
194. Herlitz J, Malmberg K. How to improve the cardiac prognosis for diabetes. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B89-B96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097907>.
195. Labbe L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, Hamelin BA. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000;10(5):425-38 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898112>.
196. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(6):594-601 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613615>.
197. Walle T, Byington RP, Furberg CD, McIntyre KM, Vokonas PS. Biologic determinants of propranolol disposition: results from 1308 patients in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(5):509-18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053488>.
198. Thürmann PA, Haack S, Werner U, Szymanski J, Haase G, Drewelow B, Reimann IR, Hippus M, Siegmund W, May K, Hasford J. Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(5):551-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17112812>.
199. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26(16):1585-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996977>.
200. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105(13):1585-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927527>.
201. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757088>.

202. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30(19):2337-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720635>.
203. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>.
204. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801495>.
205. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89(2A):18A-25A <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835907>.
206. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386652>.
207. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>.
208. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>.
209. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12584366>.
210. Shekelle P, Rich M, Morton S, Atkinson S. Pharmacologic Management of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Effect in Female, Black, and Diabetic Patients, and Cost-Effectiveness. Evidence Report/Technology Assessment No. 82 (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication Number 03-E045. 2003 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/heartfailure/heartfail.pdf>
211. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12(3):192-204 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875946>.
212. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639539>.
213. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678872>.
214. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351(20):2058-68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531767>.

215. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292(18):2217-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536108>.
216. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, Bass T, Pepine C, Texter M, Haber H, Uprichard A, Cashin-Hemphill L, Lees RS. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001;87(9):1058-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348602>.
217. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res 2002;53(3):672-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861038>.
218. Harrison-Bernard LM, Schulman IH, Raij L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. Hypertension 2003;42(6):1157-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610098>.
219. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, Floras JS. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy postmenopausal women. Hypertension 2005;45(3):399-405 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699442>.
220. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. Circulation 1997;95(1):39-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994414>.
221. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Kruger S. Geschlechterunterschiede in der kardiovaskulären Pharmakotherapie. Internist (Berl) 2008;49(11):1383-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839124>.
222. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? Br J Clin Pharmacol 1999;47(1):111-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073748>.
223. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, Inman WH. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: studies in prescription-event monitoring. Eur J Clin Pharmacol 1996;49(6):431-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706766>.
224. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, Ricci C, Bassein L, Ambrosioni E. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. Drug Invest 1992;4:69-72.
225. Svensson P, de FU, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. Hypertension 2001;38(6):E28-E32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11751742>.
226. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358(15):1547-59 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378520>.
227. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, Nagashima M, Yamaguchi J, Origasa H, Urashima M, Ogawa H. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). Eur Heart J 2009;30(10):1203-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346521>.
228. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349(20):1893-906 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>.

229. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678870>.
230. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360(9335):752-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241832>.
231. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111(8):1012-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723979>.
232. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschope D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8(4):190-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205098>.
233. Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007;16(6):381-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058456>.
234. Dietz R, Dechend R, Yu CM, Bheda M, Ford J, Prescott MF, Keefe DL. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9(3):163-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957387>.
235. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2009;27(7):1493-501 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444142>.
236. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007;20(1):11-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198906>.
237. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21(10):780-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541390>.
238. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le BS, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):1047-55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353513>.
239. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008;26(3):589-99 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300872>.
240. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370(9583):221-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658393>.
241. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358(23):2433-46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525041>.
242. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif PC, Smith BA, Dahlöf B. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both

- on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119(4):530-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153265>.
243. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274(8):620-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637142>.
 244. Teerlink JR, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84(9A):94R-102R <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568667>.
 245. Laufs U, Erdmann E. Therapie der Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptoren-Blockern. *Herz Kreisl* 1999;31:363-6.
 246. MRC working party. Mild hypertension. Report. *BMJ* 1988;297(6650):739 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3147750>.
 247. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10030325>.
 248. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27(6):1136-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451836>.
 249. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122(4):356-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332231>.
 250. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, Jones MP, Schwartz JB. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J Clin Pharmacol* 2000;40(3):219-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709150>.
 251. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, Slimko J, Kerwin DR, Schwartz JB. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(2):130-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10976544>.
 252. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77(9):713-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8651122>.
 253. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment*. *J Hypertens* 2000;18(5):629-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826567>.
 254. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479763>.
 255. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10972368>.
 256. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension.

- Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1139-44
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973843>.
257. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de FU. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577635>.
 258. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansen P, Hansson L, Lanke J, Lindholm LH, de FU, Dahlof B, Karlberg BE. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J Hypertens* 2002;20(6):1231-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023696>.
 259. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96(3):856-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264493>.
 260. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990;82(6):1954-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242521>.
 261. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-e235 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160202>.
 262. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, Elkayam U, Geltman EM, Greenberg B, McKenna WJ, Ghali JK, Giles TD, Marmor A, Reisin LH, Ammon S, Lindberg E. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000;101(7):758-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683349>.
 263. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. *Br Heart J* 1995;73(5):428-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7786657>.
 264. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH, Smith GW, Norton RL, Stump J. Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 1998;280(2):157-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669789>.
 265. Tan LB, Murray RG, Littler WA. Felodipine in patients with chronic heart failure: discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987;58(2):122-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3304372>.
 266. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(15):1107-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813041>.
 267. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978;299(13):695-702
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/210380>.

268. Emanuelsson H, Ake H, Kristi M, Arina R. Effects of diltiazem and isosorbide-5-mononitrate, alone and in combination, on patients with stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(6):561-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2506059>.
269. Ankier SI, Fay L, Warrington SJ, Woodings DF. A multicentre open comparison of isosorbide-5-mononitrate and nifedipine given prophylactically to general practice patients with chronic stable angina pectoris. *J Int Med Res* 1989;17(2):172-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2656333>.
270. Schneider W, Maul FD, Bussmann WD, Lang E, Hor G, Kaltenbach M. Comparison of the antianginal efficacy of isosorbide dinitrate (ISDN) 40 mg and verapamil 120 mg three times daily in the acute trial and following two-week treatment. *Eur Heart J* 1988;9(2):149-58
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280317>.
271. Tirlapur VG, Mir MA. Cardiorespiratory effects of isosorbide dinitrate and nifedipine in combination with nadolol: a double-blind comparative study of beneficial and adverse antianginal drug interactions. *Am J Cardiol* 1984;53(4):487-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6141727>.
272. Bassan MM, Weiler-Ravell D. The additive antianginal action of oral isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. *Chest* 1983;83(2):233-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6822108>.
273. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O. Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. *Circulation* 1983;68(3):568-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6872169>.
274. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991;338(8774):1036-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1681355>.
275. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338(8):520-31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468470>.
276. Abrams J. A reappraisal of nitrate therapy. *JAMA* 1988;259(3):396-401
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3275814>.
277. Corwin S, Reiffel JA. Nitrate therapy for angina pectoris. Current concepts about mechanism of action and evaluation of currently available preparations. *Arch Intern Med* 1985;145(3):538-43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3919668>.
278. Held P. Effects of nitrates on mortality in acute myocardial infarction and in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34 Suppl 1:25S-8S <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1633075>.
279. Thadani U, Lipicky RJ. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(4):611-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848896>.
280. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72(17):1249-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256699>.
281. Akhras F, Hellestrand K, Whalley D, Jackson G. Efficacy of intermittent (eight hours off) transdermal nitrate therapy in stable angina. *Int J Cardiol* 1994;43(3):251-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8181883>.
282. Akhras F, Chambers J, Jefferies S, Jackson G. A randomised double-blind crossover study of isosorbide mononitrate and nifedipine retard in chronic stable angina. *Int J Cardiol* 1989;24(2):191-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504673>.
283. Feelisch M. The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998;358(1):113-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721012>.
284. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, Heilman JM, Hougham AJ, Vollmer MC, Wilson RR. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. Clinically effective without tolerance or

- rebound. Minitran Efficacy Study Group. *Circulation* 1995;91(5):1368-74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7867175>.
285. Wainwright RJ, Foran JP, Padaria SF, Akhras F, Jackson G, Clark AR. The long-term safety and tolerability of transdermal glyceryl trinitrate, when used with a patch-free interval in patients with stable angina. *Br J Clin Pract* 1993;47(4):178-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8260332>.
 286. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106(19):2510-3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417551>.
 287. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittleman M, Muller JE, Padma-Nathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86(2):175-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913479>.
 288. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64(16):1757-65
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15301560>.
 289. Er F, Hoppe UC. Ivabradin - Ein neues Prinzip zur Herzfrequenzsenkung. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130(24):1501-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942839>.
 290. DiFrancesco D. Cardiac pacemaker I(f) current and its inhibition by heart rate-reducing agents. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1115-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16004681>.
 291. European Medical Agency (EMA). Procoralan. European Public Assessment Report. 2010 [cited: 2011 Okt 17]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000597/human_med_000995.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 292. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107(6):817-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591750>.
 293. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26(23):2529-36
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214830>.
 294. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30(5):540-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136486>.
 295. Michels G, Kochanek M, Hoppe UC. Ranolazin - ein ergänzendes Antianginosum. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(41):2037-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925013>.
 296. European Medical Agency (EMA). CHMP Assessment Report For Latixa. Nonproprietary Name: ranolazine. Procedure No. EMEA/H/C/805. EMEA/CHMP/30876/2008. London: EMA; 2008.
 297. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1375-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093870>.
 298. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):309-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734593>.
 299. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):566-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875985>.

300. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA 2007;297(16):1775-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456819>.
301. Wenger NK, Chaitman B, Vetrovec GW. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. Am J Cardiol 2007;99(1):11-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196454>.
302. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD005050 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646119>.
303. Robert Koch Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010. Epidemiol Bull RKI 2010;30:279-98 http://www.rki.de/clin_151/nn_1493664/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/30_10,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/30_10.pdf.
304. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/015-062.htm>
305. Seely DM, Wu P, Mills EJ. EDTA chelation therapy for cardiovascular disease: a systematic review. BMC Cardiovasc Disord 2005;5:32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16262904>.
306. Zhuo Q, Yuan Z, Chen H, Wu T. Traditional Chinese herbal products for stable angina. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD004468 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464731>.
307. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. J Int Med 2002;251(5):372-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982737>.
308. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2008;300(18):2123-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18997197>.
309. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. Eur Heart J 1996;17(1):104-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682116>.
310. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation 1994;90(2):762-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8044945>.
311. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J 1996;17(1):76-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682134>.
312. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329(20):1456-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413456>.
313. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 1996;334(15):939-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596594>.

314. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 1998;352(9136):1252-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788454>.
315. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. Lancet 1999;354(9176):359-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10437863>.
316. Ruggenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. J Am Soc Nephrol 1999;10(5):997-1006 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232685>.
317. Sawicki PT. Do ACE inhibitors offer specific benefits in the antihypertensive treatment of diabetic patients? 17 years of unfulfilled promises. Diabetologia 1998;41(5):598-602 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628280>.
318. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345(12):861-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565518>.
319. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):851-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565517>.
320. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):870-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565519>.
321. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med 2000;160(5):685-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724055>.
322. Wenzel U, Dominiak P, Neumayer HH, Wolf G. Hemmung der Progression von chronischen Nierenerkrankungen: Therapie durch Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems. Dtsch Arztebl 2003;100(31-32):A-2072-A-2079 <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=37920>.
323. Herold G. Innere Medizin. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung. Mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold; 2010.
324. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993;329(10):673-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204123>.
325. Pschyrembel W, (ed.). Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 260th ed. Berlin: De Gruyter; 2004.

H 12. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 12: Revaskularisationstherapie

Allgemeine Empfehlung

12-1

Vor einer Revaskularisation sind Patienten über die Wirksamkeit konservativer, interventioneller und chirurgischer Maßnahmen in Bezug auf die Therapieziele Symptomatik/Lebensqualität und Prognose zu informieren.



Begründung zu 12-1

Vor einer Revaskularisation sind Patienten über die Wirksamkeit konservativer, interventioneller und chirurgischer Maßnahmen in Bezug auf die Therapieziele, Symptomatik/Lebensqualität und Prognose zu informieren. Die Aufklärung soll den Patienten zu einer eigenen Entscheidung befähigen und die Grundlage einer rechtlich wirksamen Einwilligung zu einer Intervention oder Operation bilden.

Zur Erfüllung der Aufklärungspflicht soll der Patient grundsätzlich über die Diagnose, die mögliche Behandlung und ihre Alternativen, die Risiken der Therapie und, soweit notwendig, über den weiteren Krankheitsverlauf aufgeklärt werden [1].

Hierbei ist darauf zu achten, dass sich die Aufklärung an der Evidenz für Risiko wie Nutzen aller Alternativen orientiert (BGH-Urteil 6. Zivilgesetz 22.2.2000; AZ:VI ZR 100/99 [1]).

In Abhängigkeit von der Planbarkeit und der Schwere der Konsequenzen bei Durchführung oder Unterlassung einer therapeutischen Maßnahme muss dem Patienten ein größerer Zeitraum für die Entscheidungsfindung zugestanden werden.

Spezielle Empfehlungen

Koronare Herzkrankheit mit signifikanter ($\geq 50\%$) linkskoronarer Hauptstammstenose

12-2

- Bei linkskoronarer signifikanter Hauptstammstenose soll die operative Revaskularisation (ACB) angestrebt werden. Sie ist in Bezug auf Überleben, MACE und Lebensqualität der PCI und der konservativen Therapie überlegen.
- Inoperablen Patienten und Patienten, die nach sorgfältiger Aufklärung eine operative Revaskularisation ablehnen, kann alternativ die PCI empfohlen werden. Dies gilt für die Therapieziele Verbesserung der Prognose und Lebensqualität.



Begründung zu 12-2/Hauptstammstenose

Die Empfehlung, dass bei der linkskoronaren signifikanten Hauptstammstenose die operative Revaskularisation die Therapie der 1. Wahl darstellt, beruht auf einem Konsens.

Auswertungen von Registerdaten (s. CASS Darstellung unten) deuten auf eine Überlegenheit der operativen Revaskularisation gegenüber expektativem Verhalten mit medikamentöser Therapie hinsichtlich Symptomatik, MACE und Überleben. Insbesondere profitieren Patienten mit erniedrigter linksventrikulärer Funktion [2; 3].

Aus diesen Daten resultiert die klinische Praxis, Patienten mit höherem Risiko eher einer operativen Intervention zuzuführen.

Ältere randomisierte kontrollierte Studien vergleichen die operative Revaskularisation mit medikamentöser Therapie. Die Ergebnisse sind hinsichtlich der Mortalität im Langzeitverlauf nicht übereinstimmend. Die Daten für Patienten mit Hauptstammstenosen entstammen überwiegend Subgruppenanalysen [4-7]; auf eine detaillierte Darstellung der Subgruppenauswertungen wird verzichtet.

Bei inoperablen Patienten oder Patienten, die nach sorgfältiger Aufklärung eine operative Revaskularisation ablehnen, kann eine PCI empfohlen werden.

Hierbei ist zu beachten, dass der Begriff „Inoperabilität“ unterschieden werden muss hinsichtlich technischer und allgemeiner Inoperabilität und beide Parameter sehr stark von der instrumentellen und apparativen Ausstattung der klinischen Einrichtung und von den individuellen Fertigkeiten der Operateure bzw. den Möglichkeiten des OP-Teams abhängen.

Allgemeine Inoperabilität kann bedingt sein durch

- schwere Lebererkrankungen;
- (seltener) Nierenerkrankungen;
- neurologische Krankheitsbilder (kürzlich stattgefundene intrakranielle Blutungen mit Hirnödemen, Blut-/Hirnschrankenstörung);
- pulmonale Affektionen, die erwarten lassen entweder
 - o bei Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium (auch bei OPCAB Chirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine möglich) oder
 - o bei Beatmung nicht mehr von der Respiratorpflicht loszukommen
- maligne Erkrankungen, die den möglichen Gewinn für den Patienten durch die Herzoperation und anschliessende rehabilitative Massnahmen limitieren.

Technische Inoperabilität kann gegeben sein durch eine weit fortgeschrittene, chronische KHK mit einer bis in die Peripherie reichenden Koronarsklerose, sodass anastomosierbare Targetgefäßsegmente nicht mehr identifizierbar sind.

Patienten mit Hauptstammstenosierung, die die Operation auch nach Aufklärung über die Alternativen weiterhin ablehnen, sollten wissen, dass auch eine wegen zunehmendem Leidensdruck oder durch den Verlauf notwendig werdende PCI risikobehaftet ist. Die Mortalität liegt bei 2,3 % nach 30 Tagen und bei 5 % im Langzeitverlauf [8].

Gerade bei diesen Patienten mit Hauptstammstenosen wird derzeit untersucht, inwieweit sich die bisherigen Ergebnisse durch den Einsatz von beschichteten Stents (DES) verbessern lassen [9-14]. Abschließende Ergebnisse aus bestätigenden Studien liegen allerdings bisher nicht vor.

Daten aus Registerstudien: CASS-Studie [3]

Registerdaten von 24 958 Patienten, aufgenommen zwischen 1974 und 1979, 15 Zentren (USA: 14, Kanada: 1)

Hauptstammstenose: 1484 Patienten, davon 331 med. Therapie, 1153 CABG; Beobachtungszeit zwischen 8,9 und 16,7 Jahren;

Tabelle 24: Kumulative Überlebensrate nach 15 Jahren, CASS-Studie: [3]

	CABG	med.Therapie
Pat. mit signifikanter Hauptstammstenose	37%	27%

Kein Unterschied hinsichtlich Überlebensrate nach 15 Jahren für Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion, je schlechter die linksventrikuläre Funktion, desto größer der Unterschied. Kein Unterschied hinsichtlich Überlebensrate nach 15 Jahren für Patienten mit Hauptstammstenose < 60 %.

Entsprechende Daten liegen auch für Patienten mit Hauptstammstenosen-Equivalent vor [15].

Koronare Mehrgefäßerkrankung mit hochgradigen proximalen Stenosen (> 70 %)

12-3

- Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung sollen revaskularisierende Maßnahmen empfohlen werden, da dadurch die Lebensqualität erhöht werden kann und sie – nach Expertenmeinung und Registerdaten – auch zu einer Verbesserung der Prognose führen.
- Bei Mehrgefäßerkrankung soll eine komplette Revaskularisation angestrebt werden.
- Bei 3-Gefäßerkrankung ist der ACB das primäre Vorgehen und die PCI das sekundäre Vorgehen.

↑↑

Begründung zu 12-3/Mehrgefäßerkrankung

Für Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen liegen nur wenige randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der medikamentösen Therapie mit einer Revaskularisation vor. Die Mortalitätsrate unterscheidet sich bei diesen Studien nicht signifikant, CABG und PCI ermöglichen jedoch eine signifikant bessere Symptomreduktion im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie, hierbei ist die MACE-Rate für PCI höher als für CABG (vor allem bedingt durch höhere Rate an Revaskularisationen)

Tabelle 25: Studienergebnisse zu 12-3 a/Revaskularisation: CABG/PCI versus medikamentöse Therapie

CABG ↔ medikamentöse Therapie								
						Mortalität %		Ergebnis
Studie	Zeit- raum	Dauer	% 3- Gefäß	gescreente Patienten	N	CABG	Med. Ther.	↔: nicht überlegen ↑ überlegen
MASS-II [16]	05/95- 05/00	1 J	58 %	20 769 ↓ 2 077 (mit Indikation)	611	4	1,5	↔
PCI ↔ medikamentöse Therapie						PCI	Med. Ther.	
MASS-II [16]	05/95- 05/00	1 J	58 %	20 769 ↓ 2 077	611	4,5	1,5	↔
RITA-2 [17]	07/92- 05/96	2,7 J mittl. Beob. dauer	7 %	70 000 ↓ 2 750	1 018	2,2	1,4	↔

Tabelle 26: Studiendarstellung zu 12-3 a/Revaskularisation: CABG/PCI versus medikamentöse Therapie

CABG ↔ medikamentöse Therapie		
MASS-II [16]	05/95- 05/00	611 Patienten, 3-armige Studie – med. Ther. ↔ PCI (72 % Stent) ↔ CABG; - primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; - monozentrisch; Beobachtungsdauer 1 J
PCI ↔ medikamentöse Therapie		
MASS-II [16]	05/95- 05/00	611 Patienten, 3-armige Studie – med. Ther. ↔ PCI (72 % Stent) ↔ CABG ↔ CABG; - primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; - monozentrisch; Beobachtungsdauer 1 J
RITA-2 [17]	07/92- 05/96	1 018 Patienten, - PCI (ohne Stent) ↔ med. Ther. - primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder MI nach 5 J - Publikation über Ergebnisse nach 2,7 J (im Mittel); Daten für 5 J liegen nicht vor

Bezüglich der Wahl des Revaskularisationsverfahrens sind in der letzten Dekade mehr als ein Dutzend prospektiv randomisierter klinischer Studien erschienen, welche die Perkutane Koronarintervention mit und ohne Stent mit der chirurgischen Koronarrevaskularisation vergleichen.

- Die weit überwiegende Mehrheit dieser Studien zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den 2 Behandlungsoptionen im mittel- und langfristigen Verlauf hinsichtlich des Endpunktes Mortalität.
- Auch die Inzidenz von Myokardinfarkten verhielt sich ähnlich.
- Deutliche Unterschiede bestehen hinsichtlich der MACE-Rate, die überwiegend auf die höhere Rate erforderlicher Revaskularisationen in den mit PCI behandelten Patientengruppen zurückzuführen ist.

Studienergebnisse zu 12-3 c/Vergleich der Revaskularisationsverfahren

Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich operative Revaskularisation versus perkutane Koronarintervention: CABG ⇔ PCI; Endpunkt Mortalität.

Die Tabellen werden getrennt nach Studien, in denen Patienten Stent erhalten, und Studien, in denen Patienten keinen Stent erhalten, aufgeführt.

Tabelle 27: Studienergebnisse zu 12-3c/Revaskularisation: CABG versus PCI mit Stent

CABG ⇔ PCI mit Stent								
						Mortalität %		Ergebnis
Studie	Zeit- raum	Dauer	% 3- Gefäß	gescreente Patienten	N	CABG	PCI (% Stent)	↔: nicht überlegen ↑ überlegen
MASS II (3-armig) [16]	05/95- 05/00	1 J	58 %	20 769 ↓ 2 077	611	4,0	4,5 (72 %)	↔
ARTS [18]	04/97- 06/98	1 J	30 %	?	1 205	2,8	2,5 (100 %)	↔
ARTS [19]		3 J			1 201	4,6	3,7	↔
ARTS [20]		5 J			1 174	7,6	8,0	↔
ERAC II [21]	10/96- 09/98	30 Tage	55 %	5 619 ↓ 2 759	450	5,7	0,9 (100 %)	PCI ↑
ERAC II [22]		5 J				11,5	7,1	PCI ↑
SoS [23]	11/96- 12/99	2 J	38 %	?	988	8/? (n)	22/? (n) (100 %)	CABG ↑
AWESO ME [24]	02/95- 03/00	3 J	40 %	22 662 ↓ 2 431	454	21	20 (54 %)	↔

Tabelle 28: Studienergebnisse zu 12-3c/Revaskularisation: CABG versus PCI ohne Stent

CABG ↔ PCI ohne Stent								
						Mortalität %		Ergebnis
Studie	Zeit- raum	Dauer	% 3- Gefäß	gescreente Patienten	N	CABG	PCI	↔: nicht überlegen ↑ überlegen
BARI [25]	08/88- 08/91	5,4 J	41 %	?	1 829	111 (n)	131 (n)	↔
BARI [25]		nach 7 J			1 778	Überle- bensrate 84,4 %	Über- lebensrate 80,9 %	↔
CABRI [26]	07/88- 11/92	1 J	40 %	42 580 ↓ 23 047	1 054	2,7	3,9	↔
EAST [27]	07/87- 04/90	1 J	40 %	5 118 ↓ 842	392	6,2	7,1	↔
EAST [28]		8 J			392	Überle- bensrate 82,7 %	Über- lebensrate 79,3 %	↔
ERAC I [29]	06/88- 12/90	1 J	43 %	1 409 ↓ 748	127	0	3,2	↔
RITA I [30]	03/88- 11/91	2,5 J	12 %	27 975 ↓ 17 239	1 011	18/501	16/501	↔
RITA I [31]		7 J				9,0	7,6	↔

Tabelle 29: Studiendarstellung zu 12-3c/Revaskularisation: CABG versus PCI mit Stent

CABG ⇔ PCI mit Stent		
MASS-II [16]	05/95- 05/00	611 Pat.; 3-armige Studie – med. Ther. ⇔ PCI (72 % Stent) ⇔ CABG; primärer Endpunkt: kardiale Mortalität, oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; monozentrisch; Beobachtungsdauer 1 Jahr; Signifikanter Unterschied hinsichtlich primärem kombiniertem Endpunkt: med. Ther. 29(n) ⇔ CABG 13(n) ⇔ PCI 50(n). Verdeckte Randomisierung: unbekannt.
ARTS [18]	04/92- 06/98	1025 Pat.; PCI (100 % Stent) ⇔ CABG primärer Endpunkt: MACE oder major cardiovascular event; Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt ebenfalls erfasst; Lebensqualität mittels EuroQol erfasst; multizentrisch (67 Zentren); Beobachtungszeitraum 1 Jahr; keine Angabe über Anzahl gescreenter Patienten; 30 % Diabetiker in Studie; Signifikanter Unterschied hinsichtlich Revaskularisationsrate: 5 mal höher in PCI Gruppe; Lebensqualität: nach 1 Monat besser nach PCI, nach 6 Monaten gleich, nach 1 Jahr besser nach CABG. Verdeckte Randomisierung: unbekannt.
ARTS [19]		3-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate > 90 %; Weiter keine relevanten Unterschiede mit Ausnahme der Revaskularisationsrate
ARTS [20]		5-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate 97,4 %; Subgruppenauswertung für Diabetiker; Weiter keine relevanten Unterschiede mit Ausnahme der Revaskularisationsrate.
ERAC II [21]	10/96- 09/98	450 Pat., PCI (100% Stent) ⇔ CABG primärer Endpunkt: MACCE; Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt ebenfalls erfasst; multizentrisch (7 Zentren); Beobachtungszeitraum 30 Tage; Beobachtungsdauer sehr kurz. Verdeckte Randomisierung: nein.
ERAC II [22]		5-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; für Gesamtmortalität Nachbeobachtungsrate 100 %.
ERAC II [32]		Subgruppenauswertung für Pat. mit Mehrgefäßerkrankung; Kein Unterschied zu Ergebnis des Gesamtkollektivs.
SoS [23]	11/96- 12/99	988 Pat., PCI (100 % Stent) ⇔ CABG primärer Endpunkt: Rate erneuter Revaskularisationen; Mortalität als sekundärer Endpunkt mit erfasst; multizentrisch (53 Zentren); Beobachtungszeitraum 2 Jahre; erneute Revaskularisation: CABG 6% ⇔ 21% PCI; Autoren selbst sprechen weiteren Klärungsbedarf des Vorteils von CABG gegebüher PCI hinsichtlich Mortalität an. Verdeckte Randomisierung: unklar.
SoS [33]		Studiendesign der SoS Studie.
AWE- SOME [24]	02/95- 03/00	454 Pat., PCI (54 % Stent) ⇔ CABG primärer Endpunkt: Überlebensrate multizentrisch (51 VA Zentren); Beobachtungszeitraum 3 Jahre; Hochrisikopat. eingeschlossen, 50 % > 70 Jahre, 30 % stattgehabter CABG, 32 % MI innerhalb der letzten 7 Tage; Verdeckte Randomisierung: unklar.

Tabelle 30: Studiendarstellung zu 12-3 c/Revaskularisation: CABG versus PCI ohne Stent

CABG ⇔ PCI ohne Stent		
BARI [25]	08/88- 08/91	1829 Pat., PCI ⇔ CABG primärer Endpunkt: Gesamt mortalität; mulizentrisch (18 Zentren); Beobachtungsdauer 5,4 Jahre; 20 % Diabetiker; erneute Revaskularisation: CABG 13 % ⇔ 60 % PCI. Verdeckte Randomisierung: unklar.
BARI [34]		7-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate 97 %; Relevanter Vorteil (Überlebensrate) für CABG bei Pat. mit therapiertem Diabetes mellitus; CABG 76,4 % ⇔ PCI 55 %.
BARI [35-39]		Zusatzauswertungen der Daten der BARI Studie
CABRI [26]	07/88- 11/92	1054 Pat., PCI ⇔ CABG primärer Endpunkte: Mortalität und klinische Symptome; multizentrisch (26 Zentren); Beobachtungszeitraum 1 Jahr; Beobachtungsdauer sehr kurz. Verdeckte Randomisierung: unklar.
CABRI [40]		Zusatzauswertungen der Daten der CABRI Studie.
CABRI [28]		8-Jahres Überlebensraten, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate 100 % für Mortalität; Auch nach 8 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Moratlität.
ERAC I [29]	06/98- 12/90	127 Pat.; PCI ⇔ CABG primärer Endpunkt: MACE; monozentrisch; Beobachtungszeitraum 1 Jahr; Ergebnisse für primären Endpunkt nicht angegeben. Verdeckte Randomisierung: unklar.
ERAC I [41]		3-Jahres Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate unklar; Mortalität absolut identisch wie nach 1 Jahr?
GABI [42]	07/86- 12/91	359 Pat; PCI ⇔ CABG primärer Endpunkte: Anteil Pat. ohne klinische Symptome; Mortalität sekundärer Endpunkt; multizentrisch (8 Zentren); Beobachtungszeitraum 1 Jahr; Studie nach Zwischenauswertung vorzeitig abgebrochen, da sich kein Unterschied zwischen der Interventions-und der Kontrollgruppe fand! Ergebnis nicht in Tabelle aufgenommen!
RITA [30]	03/88- 11/91	1011 Pat; PCI ⇔ CABG primärer Endpunkte: Tod oder MI (komb.); multizentrisch (16 Zentren); Beobachtungszeitraum 5 Jahre; Hinsichtlich primärem Endpunkt kein signifikanter Unterschied: CABG 43(n) ⇔ 50(n) PCI. Geplante Beobachtung über 5 Jahre, in Hauptpublikation Ergebnisse nach 2,5 Jahren berichtet; Verdeckte Randomisierung: möglicherweise?
RITA [31]		7-Jahres Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate für Mortalität 100 % (Cave: unklare Darstellung); Kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Anwendbarkeit der Ergebnisse

Trotz der zahlreichen Studien sind die Daten, welche eine dezidierte Aussage für Patienten mit koronarer 3-Gefäßerkrankung zulassen, limitiert.

Einschränkungen der Anwendbarkeit der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien sind vor allem durch die ausgeprägte Selektion der in die Studien eingeschlossenen Patienten begründet (s. tabellarische Darstellung): überwiegend wurden nur bis zu 10 % der gescreenten Patienten berücksichtigt. In den Studien stellt somit einerseits die koronare 3-Gefäßerkrankung oft nur einen geringen Anteil dar. Aber auch bezüglich weiterer Risikofaktoren (linksventrikuläre Funktion, Anteil Diabetiker) entsprechen die eingeschlossenen Patienten nicht denen, für welche im klinischen Alltag die Entscheidung zwischen den verschiedenen Revaskularisationsverfahren zu treffen ist.

Auf Grund dieser ausgeprägten Selektion kommt Daten aus Beobachtungsstudien größere Bedeutung zu.

Daten aus Registerstudien

(New York Cardiac Registry [43])

Register Daten von 59314 Pat., eingeschlossen 1997-2000, 2 Datenbanken zusammengeführt.

CABG: 37212 Pat.; PCI (mit Stent): 22102 Pat.;

Pat. mit Mehrgefäßerkrankung, in Auswertung unterschieden nach Pat. mit 3- und 2-Gefäßerkrankung, jeweils mit und ohne LAD Beteiligung.

Die Ergebnisse der adjustierten Überlebenszeitraten nach 3 Jahren ergeben einen Vorteil hinsichtlich der Mortalität für CABG gegenüber PCI mit Stent bei Pat. mit 3-Gefäßerkrankung und LAD Beteiligung (Kurven für 3-Gefäßerkrankung ohne LAD nicht angegeben).

Wie auch in den RCTs lässt sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Revaskularisationsrate zu Gunsten CABG beobachten.

Tabelle 31: Kumulative Überlebensraten nach 3 Jahren, New York Cardiac Registry [43]

	CABG	PCI
2-Gefäßerkrankung ohne LAD	90,6 %	92,4 %
2-Gefäßerkrankung mit LAD	91,4 %	91,2 %
3-Gefäßerkrankung mit LAD	89,2 %	84,9 %

Die Bedeutung dieser Auswertung der Registerdaten wird seitens der Leitlinien-Autoren kontrovers diskutiert.

Neben den Einschränkungen der Validität der Aussagen, die für Beobachtungsstudien allgemein gelten, wird hinsichtlich dieser Daten angemerkt, dass nicht zwischen Patienten mit stabiler KHK und solchen mit akutem MI unterschieden wurde.

Dennoch ist die Auswertung der Register- oder Kohortenanalysen für die klinische Entscheidungsfindung bezüglich differentialtherapeutischer Erwägungen bei Patienten mit Mehr- oder 3-Gefäßerkrankung wertvoll.

Patienten mit 3-Gefäßerkrankung die operative Revaskularisation als Methode der Wahl zu empfehlen, war Konsens zwischen den NVL-Autoren und entspricht den Empfehlungen der American Heart Association/American College of Cardiology [44; 45] und der Europäischen Fachgesellschaft [46; 47].

12-4

Patienten mit proximaler RIVA-Stenose ($\geq 70\%$) sollten unabhängig von der Symptomatik einer revaskularisierenden Maßnahme zugeführt werden.



Begründung zu 12-4/1-Gefäßerkrankung

Bei koronarer 1-Gefäßerkrankung mit Befall des proximalen Anteils (d. h. vor Abgang des 1. Septalastes) des RIVA, sollte aus prognostischen Gründen die Revaskularisation durchgeführt werden. Prinzipiell sind der koronarchirurgische Eingriff und die PCI mit Stent als gleichwertige Option zu betrachten.

Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation

Tabelle 32: Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation: PCI versus medikamentöse Therapie

Studie	Zeit- raum	Dauer	gescreente Pat.	N	Mortalität %		MACE		Kommentar
					PCI	Med. Ther.	PCI	Med. Ther.	
MASS [48]	1988- 1991	36 Mon	k. A.	214	1	0	21	9	3-armig; widersprüchl. Angaben in Publikation
MASS [49]		Nachbeo- bachtung 5 J			4	2	29	17	kardiale Mortalität angegeben

Tabelle 33: Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation: CABG versus medikamentöse Therapie

Studie	Zeit- raum	Dauer	gescreente Pat.	N	Mortalität %		MACE		Kommentar
					CABG	Med. Ther.	CABG	Med. Ther.	
MASS [48]	1988- 1991	36 Mon	k. A.	214	1	0	2	9	3-armig; widersprüchl. Angaben in Publikation
MASS [49]		Nachbeo- bachtung 5 J			2	2	6	17	kardiale Mortalität angegeben

Tabelle 34: Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation: CABG versus medikamentöse Therapie versus PCI

CABG $\leftrightarrow$ medikamentöse Therapie $\leftrightarrow$ PCI			
MASS [48]	1988- 1991	214	Pat.
		3-armige Studie – med. Ther. $\leftrightarrow$ PCI $\leftrightarrow$ CABG; Pat. mit 1-Gefäßerkrankung und hochgradiger RIVA-Stenose primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; monozentrisch; Beobachtungsdauer 3 Jahre; widersprüchliche und unklare Angaben hinsichtlich Ereigniszahlen in den Gruppen.	
MASS [49]		Nachbeobachtung nach 5 Jahren.	

Wahl des Revaskularisationsverfahrens

Einige Studien favorisieren den koronarchirurgischen Eingriff gegenüber der PCI. Allerdings sind die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die beide interventionellen Verfahren vergleichen, begrenzt [50-53].

Es deutet sich ein Vorteil für CABG an.

Das perkutan interventionelle Behandeln des proximalen RIVA ist nicht grundsätzlich abzulehnen, jedoch nur geübten Interventionsspezialisten zu empfehlen.

Die geschilderten Vorteile von CABG gegenüber PCI scheinen von größerer Bedeutung zu sein, wenn entweder ausgedehnte Ischämie durch 1-Gefäßbefall dokumentiert ist oder die linksventrikuläre Auswurfleistung weniger als 50 % beträgt.

Tabelle 35: Studiendarstellung/Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisationsverfahren

PCI ⇔ CABG		
Diegeler [50]	06/97-06/01	220 Pat. PCI mit Stent ⇔ CABG; primärer Endpunkt MACE; monozentrisch; mittlere Beobachtung 6 Monate; signifikanter Vorteil für CABG, bedingt durch Revaskularisationsrate; kein Vorteil für CABG hinsichtlich Mortalität. Verdeckte Randomisierung: unklar.
Drenth [54]		102 Pat. PCI ohne Stent ⇔ CABG (off pump); primärer Endpunkt MACCE; monozentrisch; mittlere Beobachtung 3 Jahre; Trend zu besserem Outcome für CABG; bedingt durch Revaskularisationsrate; kein Vorteil hinsichtlich Mortalität. Verdeckte Randomisierung: unklar.
Drenth [52]		Nachbeobachtung nach 4 Jahren; Studie s. o. Trend zu besserem Outcome für CABG, auch hinsichtlich Mortalität
Goy et al. SIMA [52]	10/94-03/98	123 Pat. PCI mit Stent ⇔ CABG; primärer Endpunkt MACE; multizentrisch; mittlere Beobachtung 2,4 Jahre; signifikanter Vorteil für CABG, bedingt durch Revaskularisationsrate; kein Unterschied hinsichtlich Mortalität. Verdeckte Randomisierung: unklar.

12-5

Alle anderen Patienten (ohne RIVA-Stenose) mit symptomatischer, medikamentös nicht adäquat beherrschbarer 1-Gefäßerkrankung sollen mit einer revaskularisierenden Maßnahme (in der Regel PCI) aus antianginöser Indikation behandelt werden.



Begründung zu 12-5/1-Gefäßerkrankung

Patienten mit einer 1- und 2-Gefäßerkrankung ohne Beteiligung des proximalen RIVA, deren Symptomatik medikamentös nicht adäquat beherrschbar ist, sollten mit einer Revaskularisation (PCI) behandelt werden. Durch die Intervention kann die klinische Symptomatik besser beeinflusst werden.

Eine ältere Studie zeigt allerdings eine insbesondere anfänglich erhöhte Rate an kardial bedingten Todesfällen und Myokardinfarkten. Der PCI ist auf Grund der geringeren Invasivität der Vorzug zu geben.

Bei Patienten mit geringem Risiko ist eine medikamentöse Therapie als primäre Option gerechtfertigt.

Tabelle 36: Studiendarstellung/Studienergebnisse zu 12-5/Revaskularisation

PCI ⇔ medikamentöse Therapie		
ACME [55]	05/87-05/90	107 Pat., med. Ther. ⇔ PCI - primäre Endpunkte: Veränderung der Belastbarkeit, Häufigkeit von Angina pectoris, Bedarf an Nitrospray; - multizentrisch (8 Zentren); Beobachtungsdauer 6 Monate; - erhebliche methodische Mängel, medikamentöse Therapie nicht mehr dem heutigen Stand entsprechend Resultate: Größere Verbesserung der Belastbarkeit unter PCI, unter PCI 64 % aller Pat. ohne AP nach 6 Monaten versus 46 % unter med. Therapie, allerdings 5 versus 3 Myokardinfarkte unter PCI.
AVERT [56]	?	341 Pat., med. Ther. (aggressiv Cholesterin senkend) ⇔ PCI - primäre Endpunkte: ischämische Ereignisse; - multizentrisch (37 Zentren); Beobachtungsdauer 18 Monate; - kein Angaben über Lokalisation der Stenosen; - Studie lässt viele Fragen offen: insgesamt wenig symptomatische Patienten
RITA-2 [17]	07/92-05/96	1018 Pat., - PCI (ohne Stent) ⇔ med. Ther. - multizentrisch (20 Zentren); 60 % der Pat. 1-Gefäßerkrankung; - primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder MI nach 5 Jahren; - Publikation über Ergebnisse nach 2,7 Jahren (im Mittel); Daten für 5 Jahre liegen nicht vor; - Ergebnisse für primären Endpunkt: 6,3 % PCI ⇔ 3,3 % med. Ther.

12-6

- Älteren Patienten (> 75 Jahre) mit ausgeprägter, persistierender, trotz medikamentöser Therapie bestehender Symptomatik soll die Revaskularisation empfohlen werden.
- PCI und ACB führen im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung der KHK, ohne eine erhöhte Sterblichkeit zu bedingen. Sie sollten auch bei alten Patienten mit ausgeprägter persistierender Symptomatik trotz medikamentöser Therapie empfohlen werden.



Begründung zu 12-6/Ältere Patienten

Beim älteren Patienten (> 75 Jahre) mit ausgeprägter, persistierender, trotz medikamentöser Therapie bestehender Symptomatik soll die Revaskularisation empfohlen werden.

Studien belegen, dass beide Verfahren zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung der KHK führen [57-59].

Medikamentöse Therapie und Revaskularisation sind nach Auswertung der TIME-Studie in Bezug auf das Überleben gleichwertig.

Viele Patienten mit primär medikamentöser Therapie werden allerdings im weiteren Verlauf wegen persistierender AP einer Revaskularisation zugeführt, daher ist diese primär in Erwägung zu ziehen.

Bei der Entscheidung in Bezug auf das Revaskularisationsverfahren (CABG/PCI) spielen Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, COPD, etc.) gerade bei alten Patienten eine bedeutende Rolle und sind entsprechend zu berücksichtigen.

Grundsätzlich sind die abgegebenen Empfehlungen zur Revaskularisation auch auf Patienten älter als 75 Jahre zu übertragen, obgleich spezielle Untersuchungen zu dieser Altersgruppe weitgehend fehlen.

Es bestehen Hinweise, dass das Ausmaß der Verbesserung der Lebensqualität dem von jüngeren Patienten vergleichbar ist [60].

Unterschiede in Abhängigkeit vom Therapieverfahren lassen sich im Langzeitverlauf nicht dokumentieren [61; 62].

Tabelle 37: Studiendarstellung/Studienergebnisse zu 12-6/Revaskularisation

Interventionelle Therapie ↔ medikamentöse Therapie		
TIME [63]	02/96-11/00	305 Pat., med. Ther. ↔ interventionelle Therapie (von 155 randomisierten Pat., in interventioneller Gruppe: 79 PCI und 30 CABG); - primäre Endpunkte: QoL (SF36 und DASI) und komb. Endpunkt aus Tod, MI und KH-Einweisung bei zunehmender Angina Pectoris oder instabiler Angina - multizentrisch (14 Zentren/Schweiz); Beobachtungsdauer 6 Monate; - eingeschlossen waren Pat. ≥ 75 Jahre, die auf Grund refraktärer Angina pectoris (kein Ansprechen auf mindestens 2 antianginöse Med.) eingewiesen wurden. - In der Gruppe mit interventioneller Therapie hatten 60 % aller Pat. eine 3-Gefäßerkrankung, davon 14 % eine Hauptstammstenose. Resultate: - geringere Mortalität unter med. Ther. (6 ↔ 13), aber MACE deutlich geringer unter interventioneller Therapie (40 ↔ 96); - Angaben zu QoL: Insgesamt Verbesserung hinsichtlich der 7 herangezogenen Endpunkte in beiden Gruppen, Benefit für interventionelle Gruppe; cave: multiples Testen. Verdeckte Randomisierung: unklar.
TIME [62]		1-Jahres Nachbeobachtung: kein Unterschied hinsichtlich Tod oder MI; auch kein Unterschied hinsichtlich QoL; Rate an Revaskularisationen und KH-Einweisungen in Gruppe mit med. Therapie deutlich höher.
TIME [64]		Zusatzauswertung per Protokoll; in Primärpublikation ITT; Kein Unterschied hinsichtlich Mortalität, aber bessere QoL bei Intervention.
TIME [61]		Nachbeobachtung nach 4,1 Jahren (im Mittel) Kein Unterschied hinsichtlich Mortalität, kein Unterschied hinsichtlich QoL

Daten aus Registerstudien

APPROACH [59]

Register-Daten von KHK Patienten der Provinz Alberta, Kanada, seit 1995;
15932 Pat. älter als 70 Jahre, 983 Pat. älter als 80 Jahre.

Tabelle 38: Adjustierte Überlebensrate nach 4 Jahren, APPROACH [59]

	CABG	PCI	med. Ther.
Pat. > 70 Jahre	95 %	94 %	91 %
Pat. > 80 Jahre	77 %	72 %	60 %

Interventionen bei KHK-Patienten mit Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise für einen prognoseverbessernden Effekt des CABG im Langzeitverlauf bei Diabetikern.

Subgruppenanalysen insbesondere der BARI-Studie [34] und der ARTS-Studie [20] zeigen einen Überlebensvorteil im Langzeitverlauf für CABG im Vergleich zu PCI mit und ohne Stent. Dieser ist in der BARI-Studie für Patienten mit Diabetes mellitus besonders ausgeprägt.

Auch bei Anlage von Stents, wie in der ARTS-Studie, besteht für die Subgruppe der Diabetiker ein Vorteil der CABG gegenüber der Stentanlage.

Ein entsprechender Vorteil konnte in der AWESOME-Studie, in welche Hochrisikopatienten eingeschlossen waren, 29 % bzw. 34 % Diabetiker, allerdings nicht gezeigt werden [24] – auch nicht für die Subgruppenauswertung der Diabetiker [65].

Typ-1- und Typ-2-Diabetiker sind gemäß Auswertungen von Beobachtungsstudien gleich einzuschätzen [66].

Sonderfall: Interventionen bei KHK-Patienten nach Herzstillstand

Die Vorteile von CABG bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien wurden in Überlebenden nach Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses und bei Patienten mit induzierbaren ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern während elektrophysiologischer Studien untersucht.

Die Bypasschirurgie war effektiver in der Reduktion von Episoden von Kammerflimmern als von ventrikulären Tachykardien, da die Ursache ventrikulärer Tachykardien typischerweise auf Re-Entry Mechanismen von vernarbtem Endokard zurückzuführen sind als auf Ischämie.

Bei Überlebenden nach Herzstillstand, die eine schwere, aber operable koronare Herzerkrankung haben, kann der CABG die Arrhythmie-Induktion unterdrücken und zu guten Langzeitergebnissen führen [67-69].

Die Operation ist in den Fällen effektiv, in denen eine ischämische Ursache der Arrhythmie, wie beispielsweise unter Belastung, dokumentiert werden kann [70].

Systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Revaskularisationstherapie

Tabelle 39: Zusammenfassende Darstellung der zur Fragestellung vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten

	CABG ↔ med. Ther.	PCI ↔ med. Ther (ohne Stent)	PCI ↔ CABG (mit und ohne Stent)
Yusuf et al. 1994 [71]	X		
Sculpher et al. 1998 [72]	X	x	x
Solomon und Gersh. 1998 [73]	X	x	x
Bucher et al. 2000 [74]		x	
Gunnell et al. 1995 [75]			x
Pocock et al. 1995 [76]			x
Sim et al. 1995 [77]			x
Meads et al. 2000 [78]			x
Biondi-Zoccai et al. 2003 [79]			x
Hill et al. 2004 [80]			x
Hoffman et al. 2003 [81]			x
Mercado et al. 2005 [82]			x

Tabelle 40: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten

Fragestellung		Anzahl SR	Intervention besser	Kontrollther. besser	Kein Unterschied
CABG ⇔ med. Ther.		3			
	Tod		3		
	MI				
	Revask.				
	Angina		1		
PCI (ohne Stent) ⇔ med. Ther		3			
	Tod				2
	MI				3
	Revask.			1	
	Angina		3		
PCI (mit und ohne Stent) ⇔ CABG		10			
	Tod			2	7
	MI		1	6	
	Revask.			11	
	Angina			7	

Darstellung in Anlehnung an [83].

In dieser Übersicht wird auf differenzierte Darstellung der Subgruppenauswertungen (z. B. Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen, z. B. Patienten mit Diabetes mellitus) verzichtet. Hierzu verweisen wir auf die Darstellung der Studienergebnisse zu den Empfehlungen.

Die Ergebnisse der systematischen Übersichten weisen trotz der unterschiedlichen Zielsetzungen der Arbeiten, der Differenzen hinsichtlich der ein- und ausgeschlossenen Studien sowie der Unterschiede hinsichtlich der berücksichtigten Zeiträume große Übereinstimmung auf.

Dieses kann als Hinweis für die Robustheit der Ergebnisse gewertet werden.

Inwieweit diese Ergebnisse insbesondere durch die starke Selektion der Patienten in den Studien bedingt sind und damit die Anwendbarkeit deutlich eingeschränkt wird, ist bereits im Abschnitt Anwendbarkeit unter 12-3 diskutiert.

Literatur Kapitel H 12.

1. Deutsch E. Medizinrecht - Arztrecht, Arzneimittelrecht und Medizinprodukterecht. 4th ed. Berlin: Springer; 2005.
2. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91(9):2335-44.
3. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91(9):2325-34.
4. European Coronary Surgery Study Group. Prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. Second interim report. *Lancet* 1980;2(8193):491-5.
5. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984;311(21):1333-9.
6. Detre K, Murphy ML, Hultgren H. Effect of coronary bypass surgery on longevity in high and low risk patients. Report from the V.A. Cooperative Coronary Surgery Study. *Lancet* 1977;2(8051):1243-5.
7. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988;319(6):332-7.
8. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, Kappetein AP, de Feyter PJ, Smits PC, Regar E, Van der Giessen WJ, Sianos G, de JP, van Domburg RT, Serruys PW. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005;111(11):1383-9.
9. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, Airolidi F, Michev I, Sangiorgi MG, Carlino M, Vitrella G, Colombo A. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005;111(6):791-5.
10. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N, Trento A, Shah PK, Makkar RR. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):864-70.
11. Lee SH, Ko YG, Jang Y, Kwon HM, Lee SH, Yoon JH, Park SH, Kim BO, Jeon DW, Yang JY, Ryu SK. Sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. *Cardiology* 2005;104(4):181-5.
12. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):351-6.
13. Price MJ, Cristea E, Sawhney N, Kao JA, Moses JW, Leon MB, Costa RA, Lansky AJ, Teirstein PS. Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):871-7.
14. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni JB, Roquebert PO, Macaluso G, Bouvier JL, Comet B. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1543-50.
15. Scheld HH, Deng MC. Proposal for an urgency classification in cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(4):183-7.

16. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1743-51.
17. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350(9076):461-8.
18. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344(15):1117-24.
19. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JM, Neves JP, Lindeboom W, Backx B. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109(9):1114-20.
20. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):575-81.
21. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'Neill W. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):51-8.
22. Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez PC, Navia J, Rodriguez AM, Delacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IF. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):582-8.
23. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9338):965-70.
24. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbiere C, Lewis D. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):143-9.
25. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335(4):217-25.
26. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). *Lancet* 1995;346(8984):1179-84.
27. King SB, III, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331(16):1044-50.
28. King SB, III, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1116-21.

29. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):1060-7.
30. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341(8845):573-80.
31. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomised Intervention Treatment of Angina. *Lancet* 1998;352(9138):1419-25.
32. Rodriguez A, Rodriguez AM, Baldi J, Navia J, Delacasa A, Vogel D, Oliveri R, Fernandez PC, Bernardi V, O'Neill W, Palacios IF. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart* 2003;89(2):184-8.
33. Stables RH. Design of the 'Stent or Surgery' trial (SoS): a randomized controlled trial to compare coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty and primary stent implantation in patients with multi-vessel coronary artery disease. *Semin Interv Cardiol* 1999;4(4):201-7.
34. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1122-9.
35. Bourassa MG, Kip KE, Jacobs AK, Jones RH, Sopko G, Rosen AD, Sharaf BL, Schwartz L, Chaitman BR, Alderman EL, Holmes DR, Roubin GS, Detre KM, Frye RL. Is a strategy of intended incomplete percutaneous transluminal coronary angioplasty revascularization acceptable in nondiabetic patients who are candidates for coronary artery bypass graft surgery? The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1627-36.
36. Holubkov R, Detre KM, Sopko G, Sutton-Tyrrell K, Kelsey SF, Frye RL. Trends in coronary revascularization 1989 to 1997: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) survey of procedures. *Am J Cardiol* 1999;84(2):157-61.
37. Mullany CJ, Mock MB, Brooks MM, Kelsey SF, Keller NM, Sutton-Tyrrell K, Detre KM, Frye RL. Effect of age in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999;67(2):396-403.
38. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002;106(21):2652-8.
39. Whitlow PL, Dimas AP, Bashore TM, Califf RM, Bourassa MG, Chaitman BR, Rosen AD, Kip KE, Stadius ML, Alderman EL. Relationship of extent of revascularization with angina at one year in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1750-9.
40. Kurbaan AS, Rickards AF, Ilesley CD, Foale RA, Sigwart U, Bowker TJ. Relation between coronary artery disease, baseline clinical variables, revascularization mode, and mortality. CABRI Participants. Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularisation Investigation. *Am J Cardiol* 2000;86(9):938-42.
41. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez-Balino N, Liprandi MI, Palacios IF. Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1178-84.
42. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel

- coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331(16):1037-43.
43. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352(21):2174-83.
 44. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Eagle KA. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). 2004 [cited: 2005 Sept 28]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/110/14/e340>
 45. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM, Jr., Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110(9):1168-76.
 46. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
 47. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de JP, Scholte op Reimer WJ, Mercado N, Wijns W. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005;26(12):1169-79.
 48. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(7):1600-5.
 49. Hueb WA, Soares PR, meida De OS, Arie S, Cardoso RH, Wajsbrot DB, Cesar LA, Jatene AD, Ramires JA. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II107-II113.
 50. Diegeler A, Thiele H, Falk V, Hambrecht R, Spyridis N, Sick P, Diederich KW, Mohr FW, Schuler G. Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 2002;347(8):561-6.
 51. Drenth DJ, Veeger NJ, Grandjean JG, Mariani MA, van Boven AJ, Boonstra PW. Isolated high-grade lesion of the proximal LAD: a stent or off-pump LIMA? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(4):567-71.
 52. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T, Gaspardone A, Burnand B, Meier B, Versaci F, Tomai F, Bertel O, Pieper M, de BM, Eeckhout E. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting vs Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000;75(11):1116-23.
 53. Herz I, Moshkovitz Y, Hendler A, Adam SZ, Uretzky G, Ben-Gal Y, Mohr R. Revascularization of left anterior descending artery with drug-eluting stents: comparison with off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):88-92.
 54. Drenth DJ, Veeger NJ, Winter JB, Grandjean JG, Mariani MA, Boven van AJ, Boonstra PW. A prospective randomized trial comparing stenting with off-pump coronary surgery for high-grade

- stenosis in the proximal left anterior descending coronary artery: three-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(11):1955-60.
55. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326(1):10-6.
 56. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(2):70-6.
 57. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, White JA, Cosgrove DM. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: late consequences of incomplete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(1):173-84.
 58. Bonetti PO, Kaiser C, Zellweger MJ, Grize L, Erne P, Schoenenberger RA, Pfisterer ME. Long-term benefits and limitations of combined antianginal drug therapy in elderly patients with symptomatic chronic coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10(1):29-37.
 59. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002;105(20):2378-84.
 60. Kaehler J, Koester R, Hamm CW, Meinertz T. Perkutane Koronarinterventionen verbessern die Lebensqualität von Patienten nach dem 80. Lebensjahr. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130(12):639-43.
 61. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110(10):1213-8.
 62. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, Eeckhout E, Erne P, Estlinbaum W, Kuster G, Moccetti T, Naegeli B, Rickenbacher P. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003;289(9):1117-23.
 63. The TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):951-7.
 64. Kaiser C, Kuster GM, Erne P, Amann W, Naegeli B, Osswald S, Buser P, Schlapfer H, Brett W, Zerkowski HR, Schindler C, Pfisterer M. Risks and benefits of optimised medical and revascularisation therapy in elderly patients with angina--on-treatment analysis of the TIME trial. *Eur Heart J* 2004;25(12):1036-42.
 65. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):143-9.
 66. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004;109(19):2290-5.
 67. Autschbach R, Falk V, Gonska BD, Dalichau H. The effect of coronary bypass graft surgery for the prevention of sudden cardiac death: recurrent episodes after ICD implantation and review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(3 Pt 2):552-8.

68. Every NR, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Weaver WD, Cobb LA. Influence of coronary bypass surgery on subsequent outcome of patients resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1435-9.
69. Kelly P, Ruskin JN, Vlahakes GJ, Buckley MJ, Jr., Freeman CS, Garan H. Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(2):267-73.
70. Berntsen RF, Gunnes P, Lie M, Rasmussen K. Surgical revascularization in the treatment of ventricular tachycardia and fibrillation exposed by exercise-induced ischaemia. *Eur Heart J* 1993;14(10):1297-303.
71. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563-70.
72. Sculpher MJ, Petticrew M, Kelland JL, Elliott RA, Holdright DR, Buxton MJ. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. *Health Technol Assess* 1998;2(10):i-176.
73. Solomon AJ, Gersh BJ. Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery. Lessons from the randomized trials. *Ann Intern Med* 1998;128(3):216-23.
74. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321(7253):73-7.
75. Gunnell D, Harvey I, Smith L. The invasive management of angina: issues for consumers and commissioners. *J Epidemiol Community Health* 1995;49(4):335-43.
76. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, III, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346(8984):1184-9.
77. Sim I, Gupta M, McDonald K, Bourassa MG, Hlatky MA. A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76(14):1025-9.
78. Meads C, Cummins C, Jolly K, Stevens A, Burls A, Hyde C. Coronary artery stents in the treatment of ischaemic heart disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(23):1-153.
79. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Parisi Q, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Biasucci LM. Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Ital Heart J* 2003;4(4):271-80.
80. Hill R, Bagust A, Bakhai A. Coronary artery stents: A rapid systematic review. *Health Technol Assess* 2006;8:1-242.
81. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1293-304.
82. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, O'Neill WW, Rodriguez A, Lemos PA, Hueb WA, Gersh BJ, Booth J, Boersma E. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(2):512-9.

83. Kuukasjarvi P, Malmivaara A, Halinen M, Hartikainen J, Keto PE, Talvensaari T, Tierala I, Makela M. Overview of systematic reviews on invasive treatment of stable coronary artery disease. Int J Technol Assess Health Care 2006;22(2):219-34.

H 13. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 13: Rehabilitation

Definition

Begründung zu 13-1 bis 13-3

Die kardiologische Rehabilitation ist der Prozess, bei dem herzkrankte Patienten mit Hilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration wieder zu erlangen und langfristig aufrecht zu erhalten [1; 2].

Die kardiologische Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten [1; 3-7].

Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation [8].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 13-1 bis 13-3
[4; 8]

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-1 bis 13-3
[1; 3; 5-7]

Phasen der Rehabilitation

Begründung zu 13-4

Phase I umfasst die Frühmobilisation der Patienten bereits im Krankenhaus.

Phase II umfasst die Rehabilitation (ambulant oder stationär), die unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung erfolgen soll (Anschlussheilbehandlung (AHB), Anschlussrehabilitation (AR)).

Phase III wird als lebenslange Nachsorge und Betreuung am Wohnort in der Regel von niedergelassenen Ärzten ggf. in Verbindung mit ambulanten Herzgruppen geleistet [9].

Zur Stellung der KHK-Rehabilitation im deutschen Gesundheitssystem

Bei der Rehabilitation handelt es sich in der Bundesrepublik Deutschland um eine sozialrechtlich verankerte medizinische Versorgungsleistung (SGB V und IX), deren Aufgaben, Ziele und Leistungen in medizinischen Fachkreisen und bei Patienten noch nicht hinreichend bekannt sind. Der Sachverständigenrat der konzertierten Aktion im Gesundheitswesen stellt in seinen Gutachten von 2000/01 und 2003/04 eine Unterversorgung der Rehabilitation fest [10].

Im Zuge der kürzeren Verweildauer im Akutkrankenhaus entwickelt sich einerseits eine zunehmende Verlagerung von Risiken und Kosten zum Reha-Bereich. Andererseits wird das immense präventive Potential der Rehabilitation noch viel zu wenig genutzt (SVR-Gutachten) [10].

Leitlinien-Clearingbericht „Koronare Herzkrankheit“ [11-18]

Obwohl es sich in der Bundesrepublik Deutschland bei Rehabilitation um eine sozialrechtlich verankerte, klar definierte medizinische Leistung handelt, bestehen selbst in medizinischen Fachkreisen verschwommene Vorstellungen zur Rehabilitation. Trotz beträchtlicher Bemühungen in der Rehabilitationsforschung führt die medizinische Rehabilitation noch immer ein Randdasein in Ausbildung und Lehre. Zusätzlich ist die öffentliche Meinung geprägt durch die Verwechslung von Rehabilitation mit „Kur“ und „Wellness“.

Eine weitere Schwierigkeit stellen die Schnittstellen dar von der Akutmedizin zur Rehabilitation und dann zur Nachsorge, nicht zuletzt durch häufigen Kostenträgerwechsel. Entsprechend unklar zeigt sich in der täglichen Praxis die Indikation für verschiedene Versorgungsformen (z. B. wann stationäre, wann ambulante/teilstationäre Rehabilitation?). Der kurzfristig günstige Effekt der Rehabilitation zeigt zumindest im deutschen Gesundheitswesen deutliche Defizite im Langzeitverlauf von Sekundärprävention und Nachsorge [13; 15; 19-23].

Die psychosoziale Situation des Patienten ist nicht zuletzt für die sozialmedizinische Prognose von großer Bedeutung und tangiert damit volkswirtschaftliche Belange. Trotzdem haben psychosoziale Aspekte in Diagnostik und Therapie noch keinen zentralen Stellenwert erlangt. Auch hier zeigen sich Defizite in der medizinischen Ausbildung.

Rehabilitation bedingt häufig einen Wechsel beim Kostenträger und damit eine Schnittstellenproblematik im Behandlungsverlauf.

Phase II (Anschlussheilbehandlung, AHB; Anschluss-Rehabilitation, AR)

A. Schnittstellen-Management

[20; 21]

Nach ST-Hebungsinfarkt oder Bypass-Operation mit unkompliziertem Verlauf kann die Phase-II-Rehabilitation ohne zusätzliches Risiko bereits nach einer Woche begonnen werden. Es wird empfohlen, den Übergang von Phase I in Phase II ohne Unterbrechung der Behandlungskette zu gewährleisten [8; 13]. Die Entscheidung, ob die Phase-II-Rehabilitation ambulant oder stationär erfolgt, richtet sich nach medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkten, dem Wunsch des Patienten und nach der Verfügbarkeit von geeigneten Rehabilitationseinrichtungen.

Quellen der DGK-Leitlinie

[11-17; 20; 21]

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 13-4

[8]

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-4

[5]

B. Indikationen

Begründung zu 13-5 bis 13-8

Nach ST-Hebungsinfarkt [4] und nach Bypass-Operation [24-26] verbessern multidisziplinäre Rehabilitationsprogramme die Langzeitprognose durch Senkung der Letalität. Sie verbessern darüber hinaus die kardiovaskuläre Risikokonstellation, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität [4; 8; 11; 15; 16; 27-30].

Bei Patienten nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt und nach PCI ist die Wirkung einer multidisziplinären Rehabilitation bislang nicht hinreichend untersucht. Nach PCI profitieren die Patienten am ehesten in Bezug auf Lebensstiländerungen, körperlicher Leistungsfähigkeit und beruflicher Wiedereingliederung [24-26; 31].

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

- nach akutem Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt) [8; 32; 33];
- nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) [4; 8; 32];
- in ausgewählten Fällen nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt und elektiver PCI (z. B. bei ausgeprägtem Risikoprofil, bei besonderem Schulungsbedarf, bei Compliance-Problemen).

Anmerkung: Die angeführte Evidenz beim Herzinfarkt bezieht sich auf STEMI und NSTEMI, die zum Zeitpunkt dieser Studien noch nicht gesondert untersucht wurden. Neuere Untersuchungen belegen aber die im Vergleich zum STEMI ungünstigere Prognose des NSTEMI und der instabilen Angina pectoris, sodass bei diesen eine Rehabilitation besonders sinnvoll ist.

Literatur

Literatur zu: Indikationen zur kardiologischen Rehabilitation (nach akutem Koronarsyndrom)
[11; 15; 16; 27-29; 31-34]

Literatur zu: Nach Myokardrevaskularisierung [13; 21; 22; 35]

C. Inhalte

Begründung zu 13-9 bis 13-12

Die Inhalte der multidisziplinären kardiologischen Rehabilitation umfassen im Wesentlichen vier Bereiche [1; 1; 3; 3; 5; 23; 34; 36-47]):

- o somatischer Bereich;
- o edukativer Bereich;
- o psychologischer Bereich;
- o sozialmedizinischer Bereich.

Somatischer Bereich

Zu den Aufgaben der Phase-II-Rehabilitation gehören die medizinische Überwachung, Betreuung und Mobilisierung der Patienten, die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention (einschließlich körperlichem Training) [1; 3; 4; 32].

Edukativer Bereich

Durch individuelle Aufklärung, Beratung und Schulung, durch erwachsenenpädagogische, interaktive Methoden in der Gruppe, durch psychologische Beratung und Maßnahmen zur Verhaltensmodifikation kann die Einstellung, das Wissen und die Motivation der Patienten und damit deren Compliance verbessert werden [20; 45; 48-57].

Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten sollen folgende Programme und Schulungsinhalte zur Verfügung stehen und nach dem individuellen Bedarf zur Anwendung kommen [4; 8]:

- Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen;
- Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren und Risikoerkrankungen;
- individuell angepasstes körperliches Training;
- verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Übergewichtige und Raucher;
- Stressbewältigung und/oder Entspannungstraining;
- spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutzuckerselbstkontrolle, Blutdruckselbstkontrolle, INR-Selbstkontrolle).

Auch Angehörige betroffener Patienten sollen in die Beratungen und Schulungen einbezogen werden, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (Partnerprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung) [3; 58].

Psychologischer Bereich

Nach einem kardiovaskulären Ereignis (z. B. nach Herzinfarkt oder Herzoperation) sind psychische Störungen (insbesondere Depression und Angst) häufig, und sie beeinflussen die Prognose von Patienten mit KHK ungünstig [1; 3; 5; 7; 34; 37].

Inwieweit psychologische und psychotherapeutische Maßnahmen neben ihrem Primäreffekt (Minderung/Behebung der psychischen Störung) auch die kardiale Prognose der KHK-Patienten verbessern, ist nicht eindeutig geklärt [42].

- Zu Beginn einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme ist ein validiertes psychologisches/psychiatrisches Screening zu empfehlen.
- Psychologische und psychoedukative Maßnahmen sollen fester Bestandteil einer multidisziplinären Rehabilitation sein.

- Bei schweren oder zeitlich andauernden Depressionen ist eine medikamentöse Therapie unter Hinzuziehung eines Fachpsychiaters erforderlich.
[1; 7; 44; 45]

Sozialmedizinischer Bereich/Sozialer Bereich

Die berufliche Wiedereingliederung von Patienten nach Myokardinfarkt oder Bypass-Operation ist unzureichend [18].

Geeignete Rehabilitationsprogramme können die berufliche Wiedereingliederung verbessern [20; 49; 50].

In der kardiologischen Rehabilitation soll eine bedarfsgerechte, individuelle sozialmedizinische Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen [1; 3; 5].

Dabei wird die enge Kooperation mit den nachsorgenden Hausärzten, Betriebsärzten und ambulanten sozialen Einrichtungen (ältere Patienten) sowie Kostenträgern empfohlen.

Literatur zu 13-9 bis 13-12

[9; 11-17; 19-26; 32; 34; 37-39; 41-43; 47-63]

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-9 bis 13-12

[1; 5; 44]

Phase III (Langzeitbehandlung)

Begründung zu 13-13

Die Ergebnisse der in Phase I und insbesondere in Phase II eingeleiteten Präventionsmaßnahmen gehen in der Phase III im Verlauf eines Jahres teilweise wieder verloren [22].

Strukturierte Langzeitprogramme wie die ambulanten Herzgruppen mit regelmäßigem Training, Schulung und Förderung der Compliance führen zu einer Stabilisierung der in Phase II erreichten Therapieerfolge und zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs der Erkrankung [49; 50; 52; 64].

Der Effekt zeitlich begrenzter Heilmaßnahmen (stationär oder ambulant) auf das langfristige Risikomanagement und/oder die Prognose der KHK-Patienten ist bislang nicht hinreichend untersucht. Bei allen Patienten mit KHK soll eine regelmäßige Kontrolle der Risikofaktoren, sowie eine kontinuierliche und individuelle Beratung in Bezug auf die notwendigen Maßnahmen zur Sekundärprävention erfolgen (Hausarzt, Kardiologe, Rehabilitationsarzt, Herzgruppenarzt).

Für Patienten mit KHK (insbesondere nach Herzinfarkt und/oder nach Bypass-Operation) ist die Teilnahme in einer ambulanten Herzgruppe zur Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und anderer Risiko-reduzierenden Lebensstiländerungen empfehlenswert.

Bei KHK-Patienten mit limitierender Symptomatik trotz Standardtherapie, ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil, ausgeprägter psychosozialer Problematik, sowie bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit ist eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) zu empfehlen.

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-13

[1; 5]

Literatur Kapitel H 13.

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac Rehabilitation. A National Clinical Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/57/index.html>
2. World Health Organisation (WHO). Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1993;831:1-122.
3. Heart Research Centre, Department of Human Services Victoria, Goble AJ, Worcester MUC. Best Practice Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention. Melbourne: 1999 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.health.vic.gov.au/nhpa/card-resc.htm>
4. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Medicine 2004;116(10):682-92.
5. New Zealand Guidelines Group (NZGG), New Zealand Heart Foundation. Cardiac Rehabilitation. Best Practice Evidence-Based Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineCatID=32&guidelineID=1
6. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), US Department of Health and Human Services. Cardiac Rehabilitation. Clinical Guideline No. 17. 1995 [cited: 2005 Oct 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat2.chapter.6677>
7. National Institute of Clinical Excellence (NICE), Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne, Medicines Evaluation Group, Centre for Health Economics, University of York. Prophylaxis for patients who have experienced a myocardial infarction: drug treatment, cardiac rehabilitation and dietary manipulation (Myocardial Infarction - Detailed Guideline). Newcastle upon Tyne: 2001 [cited: 2005 Jun 23]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=20270>
8. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD001800.
9. Dubach P, Myers J, Wagner D. Optimal timing of phase II rehabilitation after cardiac surgery. The cardiologist's view. Eur Heart J 1998;19 Suppl O:O35-O37.
10. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band II: Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege. Bonn: 2001. Available from: <http://dip.bundestag.de/btd/14/056/1405661.pdf>
11. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 1989;80(2):234-44.
12. Baessler A, Hengstenberg C, Holmer S, Fischer M, Mayer B, Hubauer U, Klein G, Riegger G, Schunkert H. Long-term effects of in-hospital cardiac rehabilitation on the cardiac risk profile. A case-control study in pairs of siblings with myocardial infarction. Eur Heart J 2001;22(13):1111-8.
13. Detry JR, Vierendeel IA, Vanbutsele RJ, Robert AR. Early short-term intensive cardiac rehabilitation induces positive results as long as one year after the acute coronary event: a prospective one-year controlled study. J Cardiovasc Risk 2001;8(6):355-61.
14. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, Knuts LR. Reduction in sudden deaths and coronary mortality in myocardial infarction patients after rehabilitation. 15 year follow-up study. Eur Heart J 1995;16(12):1839-44.
15. Hedbäck B, Perk J, Wodlin P. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. Eur Heart J 1993;14(6):831-5.

16. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260(7):945-50.
17. Jereczek M, Andresen D, Schroder J, Voller H, Bruggemann T, Deutschmann C, Schroder R. Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72(1):8-13.
18. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2002 [cited: 2005 Jun 23]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/khk/00khk/view>
19. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goerre S, Buser P, Laske A. Effect of residential cardiac rehabilitation following bypass surgery. Observations in Switzerland. *Chest* 1995;108(5):1434-9.
20. Engblom E, Korpilahti K, Hamalainen H, Ronnema T, Puukka P. Quality of life and return to work 5 years after coronary artery bypass surgery. Long-term results of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17(1):29-36.
21. Hedbäck B, Perk J, Hornblad M, Ohlsson U. Cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: 10-year results on mortality, morbidity and readmissions to hospital. *J Cardiovasc Risk* 2001;8(3):153-8.
22. Willich SN, Muller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Gohlke H, Hahmann H, Bestehorn K, Krobot K, Voller H. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2001;22(4):307-13.
23. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997;18(10):1569-82.
24. Higgins HC, Hayes RL, McKenna KT. Rehabilitation outcomes following percutaneous coronary interventions (PCI). *Patient Educ Couns* 2001;43(3):219-30.
25. Hofman-Bang C, Lisspers J, Nordlander R, Nygren A, Sundin O, Ohman A, Ryden L. Two-year results of a controlled study of residential rehabilitation for patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. A randomized study of a multifactorial programme. *Eur Heart J* 1999;20(20):1465-74.
26. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M, Smolle KH, Toplak H, Eber B, Dittrich P, Elmadfa I, Klein W, Krejs GJ, Wascher TC. Effects of intensified lifestyle modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 1999;29(5):372-9.
27. Marchionni N, Fattiroli F, Fumagalli S, Oldridge N, Del Lungo F, Morosi L, Burgisser C, Masotti G. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003;107(17):2201-6.
28. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, Knuts LR, Arstila M, Hakkila J. Long-term reduction in sudden deaths after a multifactorial intervention programme in patients with myocardial infarction: 10-year results of a controlled investigation. *Eur Heart J* 1989;10(1):55-62.
29. Marra S, Paolillo V, Spadaccini F, Angelino PF. Long-term follow-up after a controlled randomized post-myocardial infarction rehabilitation programme: effects on morbidity and mortality. *Eur Heart J* 1985;6(8):656-63.
30. Mayou RA, Thompson DR, Clements A, Davies CH, Goodwin SJ, Normington K, Hicks N, Price J. Guideline-based early rehabilitation after myocardial infarction. A pragmatic randomised controlled trial. *J Psychosom Res* 2002;52(2):89-95.
31. Yoshida T, Yoshida K, Yamamoto C, Nagasaka M, Tadaura H, Meguro T, Sato T, Kohzuki MM. Effects of a two-week, hospitalized phase II cardiac rehabilitation program on physical capacity, lipid

- profiles and psychological variables in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001;65(2):87-93.
32. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003;(1).
33. Skof E, Span M, Keber I. Secondary prevention in patients several years after myocardial infarction: comparison of an outpatient and an inpatient rehabilitation programme. *J Cardiovasc Risk* 2001;8(3):119-26.
34. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, Day A, Hicks N, Volmink J, Neil A. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62(2):212-9.
35. Simchen E, Naveh I, Zitser-Gurevich Y, Brown D, Galai N. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG Study. *Isr Med Assoc J* 2001;3(6):399-403.
36. National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
37. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek VM, Oldenburg BF, Peach HG, Ruth D, Tennant CC, Tonkin AM. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003;178(6):272-6.
38. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192-217.
39. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 2001;22(13):1082-101.
40. Ladwig KH, Lehmacher W, Roth R, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study (PILP). *J Psychosom Res* 1992;36(8):723-9.
41. Ladwig KH, Kieser M, König J, Breithardt G, Borggrefe M. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study. *Eur Heart J* 1991;12(9):959-64.
42. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156(7):745-52.
43. The ENRICHD Investigators. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med* 2001;63(5):747-55.
44. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107(1):149-58.
45. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002902.
46. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf

47. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89(2A):18A-25A.
48. Carlsson R. Serum cholesterol, lifestyle, working capacity and quality of life in patients with coronary artery disease. Experiences from a hospital-based secondary prevention programme. *Scand Cardiovasc J Suppl* 1998;50:1-20.
49. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, Flint EJ, Stentiford NH, Bone MF, Littler WA. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological wellbeing, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart* 1999;81(4):359-66.
50. Karoff M, Roseler S, Lorenz C, Kittel J. Intensivierte Nachsorge (INA)-ein Verfahren zur Verbesserung der beruflichen Reintegration nach Herzinfarkt und/oder Bypassoperation. *Z Kardiol* 2000;89(5):423-33.
51. Boudrez H, De Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 2000;55(6):341-9.
52. Buchwalsky G, Buchwalsky R, Held K. Langzeitwirkungen der Nachsorge in einer ambulanten Herzgruppe. Eine Fall-/Kontrollstudie. *Z Kardiol* 2002;91(2):139-46.
53. Froom P, Cohen C, Rashcupkin J, Kristal-Boneh E, Melamed S, Benbassat J, Ribak J. Referral to occupational medicine clinics and resumption of employment after myocardial infarction. *J Occup Environ Med* 1999;41(11):943-7.
54. Mark DB, Lam LC, Lee KL, Clapp-Channing NE, Williams RB, Pryor DB, Califf RM, Hlatky MA. Identification of patients with coronary disease at high risk for loss of employment. A prospective validation study. *Circulation* 1992;86(5):1485-94.
55. Mittag O, Kolenda KD, Nordman KJ, Bernien J, Maurischat C. Return to work after myocardial infarction/coronary artery bypass grafting: patients' and physicians' initial viewpoints and outcome 12 months later. *Soc Sci Med* 2001;52(9):1441-50.
56. Myrtek M, Kaiser A, Rauch B, Jansen G. Factors associated with work resumption: a 5 year follow-up with cardiac patients. *Int J Cardiol* 1997;59(3):291-7.
57. Noyez L, Onundu JW, Janssen DP, Stotnicki SH, Lacquet LK. Myocardial revascularization in patients < or = 45 years old: evaluation of cardial and functional capacity, and return to work. *Cardiovasc Surg* 1999;7(1):128-33.
58. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, Williams MA, Bazzarre T. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000;102(9):1069-73.
59. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18(5):506-19.
60. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106(6):666-71.
61. Kollner V. Welche somatischen und psychologischen Faktoren bestimmen den postoperativen Verlauf nach Herzoperationen? In: Rauch B, Held K, editors. *Der schwerkranke und mulitmorbidie Herzpatient - eine Herausforderung für die kardiologische Rehabilitation*. Darmstadt: Steinkopff; 2001. p. 93-7.
62. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 1997;157(17):1921-9.

63. Mullen PD, Mains DA, Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. Patient Educ Couns 1992;19(2):143-62.
64. Lear SA, Ignaszewski A, Linden W, Brozic A, Kiess M, Spinelli JJ, Haydn PP, Frohlich JJ. The Extensive Lifestyle Management Intervention (ELMI) following cardiac rehabilitation trial. Eur Heart J 2003;24(21):1920-7.

H 14. Hintergrund und Evidenz zu Kap. 14: Hausärztliche Langzeitbetreuung

Studienevidenz zu den Schlüsselempfehlungen

Begründung zu 14-1

Randomisierte kontrollierte Studien zeigen positive Effekte (Gesundheitsstatus, Hospitalisierung, verhaltensbezogene Risikofaktoren) von periodischen Kontakten mit Praxispersonal (Nurse-led Clinics) mit den Schwerpunkten Gesundheitserziehung und Risikofaktorenmodifikation [1; 2]. Da es sich um britische Studien handelt, ist die externe Validität für den deutschen Kontext eingeschränkt. Ähnliches gilt für Wirksamkeit von DMPs.

Systematische Übersichtsarbeiten zu 14-1 [3; 4]

Begründung zu 14-2

Schwere der Symptomatik und funktioneller Status sind in Kohortenstudien als prognostisch wirksam dokumentiert [5; 6].

Begründung zu 14-3

Affektive Beeinträchtigung [7; 8], psychosoziale Situation [9], Krankheitsvorstellungen und -verhaltensweisen sind in Kohortenstudien als prognostisch wirksam dokumentiert. Für eine medikamentöse antidepressive Behandlung liegen RCTs mit positivem Effekt in Bezug auf die Depression vor [10].

Begründung zu 14-4

RCTs zu Verhaltensänderungen bzw. psychosozialen Interventionen sind in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen zusammengefasst [11-13].

Begründung zu 14-5

Zum Beleg siehe Querschnittstudien zum Zusammenhang von Verzögerung der Behandlung (Arzt-, Krankenhaus-Inanspruchnahme) und Prognose [14]. Von größter Bedeutung ist die Entscheidungszeit des Patienten, weniger die technischen und logistischen Voraussetzungen [15].

Begründung zu 14-6

Diese Empfehlung ist ethisch begründet (Patientenautonomie). Die Wirkung dieses Vorgehens ist auf der Ebene von RCTs mit Verbesserung von Prozessvariablen [16] dokumentiert. Allerdings muss von anderen Erkrankungen (Diabetes mellitus) und anderen Versorgungssystemen extrapoliert werden [2; 17].

Begründung zu 14-9

Siehe Kapitel „Medikamentöse Therapie“.
[18-23]

Hintergrund: Hausärztliche Langzeitbetreuung

A. Ziel der hausärztlichen Langzeitbetreuung

Die hausärztliche Langzeitbetreuung von Patienten mit KHK soll

- eine hohe Lebensqualität fördern;
- die Erfüllung von Aufgaben im persönlichen, familiären, beruflichen und weiteren sozialen Bereich ermöglichen (Rehabilitation);
- die Prognose (Lebensverlängerung, Verhütung arteriosklerotischer Komplikationen) verbessern (Sekundärprävention);
- dem Patienten einen möglichst selbständigen Umgang mit Gesundheit und Krankheit ermöglichen.

Vor diesem Hintergrund umfasst die hausärztliche Betreuung und Beratung

- die Information über die Prognose der Erkrankung, das Monitoring von Beschwerden, den Nutzen von körperlicher Aktivität und Belastung, die Bedeutung von Risikofaktoren (Rauchen, Fehlernährung, Bewegungsmangel), die Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischen Maßnahmen;
- die Motivation zu körperlicher und sozialer Aktivität, zu angemessener Selbstbelastung in Familie, Beruf und Freizeit, zum selbständigen Umgang mit Symptomen sowie zur Änderung verhaltensbezogener Risikofaktoren;
- die Vermittlung einer optimistischen Grundeinstellung: Auch unter den Bedingungen einer KHK ist für die meisten Betroffenen eine zufriedenstellende Lebensqualität möglich;
- das Eingehen auf emotionale Probleme (Depression, Angst, Enttäuschung, Wut). Die Chance der hausärztlichen Betreuung besteht vor allem darin, auf individuelle Problemlagen (bio-psycho-sozial) einzugehen und als wirksam erwiesene Betreuungskonzepte entsprechend zu gestalten.

B. Barrieren

Obwohl für Patienten mit einer KHK (wie für viele andere chronische Erkrankungen auch) zahlreiche Möglichkeiten der Behandlung im weitesten Sinne (einschließlich Verhaltensänderungen) zur Verfügung stehen, werden diese vielfach nicht genutzt. An Stelle einer undifferenzierten Klage über „Non-Compliance“ müssen im Einzelfall die Situation des Patienten verstanden und ein angepasstes Vorgehen erarbeitet werden.

Barrieren gegen die Umsetzung therapeutisch sinnvoller Maßnahmen können im persönlichen, familiären, beruflichen, medizinischen (Komorbidität) Bereich liegen. Deren Auswirkungen werden verstärkt durch die gegenseitige Enttäuschung von Arzt und Patient, bis hin zu Ablehnung und Frustration, wenn Therapieziele nicht erreicht werden.

In den letzten Jahren ist das Verständnis von Chronifizierungs-Prozessen gewachsen. Hinweise für deren Bedeutung finden sich in der Diskrepanz von „objektiver“ Prognose der Erkrankung und Symptomatik einerseits und subjektiver Einschätzung der Betroffenen und Behinderung andererseits [24; 25]. Von Chronifizierung wird dann gesprochen, wenn die subjektiv empfundene Behinderung eines Kranken sich von der primären körperlichen Störung verselbständigt.

Diese Prozesse sind bei chronischen Schmerzpatienten erstmalig aufgezeigt worden [26]; Parallelen gibt es jedoch auch bei der KHK [27]. Dabei sind somatische, psychische und soziale Aspekte mit verschiedenen „Teufelskreisen“ bzw. Fehlentwicklungen zu berücksichtigen. So kann (z. B. kardialer, ischämischer) Schmerz den Patienten zur Einschränkung seiner körperlicher Aktivität veranlassen, einhergehend mit einem Rückzug aus Beruf und anderen sozialen Aktivitäten. Körperlich führt dies zu Dekonditionierungs-Prozessen, welche die körperliche Belastbarkeit einschränken. Dieselbe Wirkung haben Furcht und Vermeidung, die wiederum mit problematischen Krankheits-Überzeugungen assoziiert sind. Verstärkt werden diese Entwicklungen durch Depression und Angst (als Folge der Behinderung wie auch Ursache vermehrter Aufmerksamkeit für Symptome und weiteren Rückzugs mit den entsprechenden Konsequenzen). Diese Faktoren führen zu einer Verschlechterung kardialer Risikofaktoren, zu einer Progredienz der Grunderkrankungen (Arteriosklerose) und verminderter Lebensqualität. An mehreren Stellen können diese Abläufe durch Ärzte und anderes medizinisches Personal in Gang gesetzt oder verstärkt werden [28].

Bei KHK-Patienten sind das (Nicht-)Vorhandensein einer Depression und psychischer Beeinträchtigung prognostische Faktoren von derselben Größenordnung wie z. B. die linksventrikuläre Funktion oder eine Infarktanamnese [7; 29; 30], wobei eine durchgehend lineare Beziehung zu bestehen scheint [31]. Depressive Störungen bei Patienten nach einem Myokardinfarkt verursachen hohe Kosten in der ambulanten und stationären Versorgung [32]. Die Ergebnisse von Interventionsstudien bei dieser Patientengruppe sind allerdings in Bezug auf die kardiale Prognose widersprüchlich [33; 34].

C. Patient im Mittelpunkt: Selbstmanagement

In unserem Verständnis ist der passive Patient der überlieferten Krankenrolle zum aktiven Manager seiner Krankheit geworden, der mit Ärzten und andere Gesundheitsberufen einen aktiven Dialog führt. „Selbstmanagement“ eines chronisch Kranken bezieht sich auf den Umgang mit Symptomen, die Durchführung ärztlich verordnete Therapien, die Verarbeitung somatischer und psychosozialer Krankheitsfolgen wie auch Verhaltensänderungen in Zusammenhang mit der Erkrankung. Wirkungsvolles Selbstmanagement umfasst nicht nur die Fähigkeit zum Monitoring der eigenen Erkrankung, sondern auch kognitive, verhaltensmäßige und emotionale Strategien, um eine angemessene Lebensqualität zu erhalten [35].

Dementsprechend sollten Selbstmanagement-Programmen folgende Komponenten berücksichtigen:

- Information zu Krankheit und Behandlungen;
- Medikamenten-Einnahme;
- Umgang mit Symptomen (neben „typischen“ Symptomen auch Schlafstörungen, Erschöpfung usw.), Krankheitsmonitoring;
- Bewältigung seelischer Folgen (Depression, Akzeptieren der Krankheit, Stressbewältigung);
- Lebensstil (körperliche Aktivität, Freizeit, Ernährung, Rauchen);
- soziale Unterstützung;
- Kommunikation;
- sonstige: u.a. soziale Hilfen, berufliche Planung, Coping, Zielsetzungen.

Obwohl entsprechende Interventionen in randomisierten kontrollierten Studien evaluiert worden sind, sind Schlussfolgerungen wegen kurzer Laufzeiten, kleinen Stichproben und problematischen Auswertungsmethoden eingeschränkt. Insgesamt scheinen im Vergleich zur Standardbehandlung ein verbesserter Informationsstand, verbessertes Selbstmanagement-Verhalten, Selbstwirksamkeit und verbesserter Gesundheitsstatus (subjektives Wohlbefinden) erreichbar zu sein.

In ähnliche Richtung weisen die Ergebnisse von Studien zu Disease Management Programmen bei chronischen Erkrankungen. Eine systematischen Übersichtsarbeit (Metaanalyse) [4] zeigte, dass Programme mit einem edukativen Anteil für Patienten zu 44 % einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hatten.

Ein schriftliches, vom Patienten selbst anzuwendendes Programm (The Heart Manual, Angina Plan), unterstützt von kurzen Kontakten mit einer Krankenschwester der hausärztlichen Praxis, wirkt sich positiv auf Symptome, funktionellen Status und seelisches Befinden aus [36].

Individuelle Beratung in Bezug auf verhaltensbezogene Risikofaktoren durch Personal der hausärztlichen Praxis führte bei Hochrisikopatienten mit Angina pectoris zu mehr körperlicher Aktivität, gesünderer Ernährung und geringerer Einschränkung durch Angina pectoris (randomisierte kontrollierte Studie, allerdings: Beratungskonzept nicht definiert, keine Auswirkungen auf objektive Variablen) [2]. Spezielle Sprechstunden für KHK-Patienten durch Krankenschwestern in der Praxis führten zu verbessertem Gesundheitsstatus und verhinderten Krankenhausaufnahmen [1].

D. Studien über tatsächliche Behandlung von KHK in der hausärztlichen Praxis

Während niederländische Hausärzte bei Patienten mit Angina pectoris ausreichend häufig das Rauchen und den Umgang mit Symptomen (Nitrogabe, medizinische Hilfe) besprachen, waren die Diätberatung bei Patienten mit einem BMI > 25 und der Rat zu vermehrter körperlicher Aktivität unzureichend [37]. In einer britischen Untersuchung hausärztlicher Praxen zeigte sich, dass Risikofaktoren- und Verhaltensmodifikation – vor allem bei Frauen – noch nicht optimal geleistet werden [17]. Nicht nur in Deutschland wurden die als wirksam erkannten medikamentösen Behandlungen bei KHK-Risikopatienten deutlich intensiver genutzt als 4 Jahre zuvor. Bei verhaltensbezogenen Risikoindikatoren, insbesondere dem Körpergewicht, fand sich dagegen eine negative Entwicklung.

E. Qualitätsmanagement

- Spezifische Dokumentation;
- Audit und Feedback;
- Register von Patienten mit KHK und Recall zum Hausarzt;
- Register von Patienten mit KHK und Recall zu geschulter Krankenschwester/Arzthelferin.

Ein britische Studie verglich die letzten drei Strategien, die sämtlich zu einer Steigerung der Versorgungsqualität führten, wobei die Kombination von Audit mit Recall zur Arzthelferin (geringfügig weniger: Hausarzt) am besten abschnitt [16]. Eine systematische Übersicht über die Auswirkungen von Disease Management Programmen bei chronischen Erkrankungen legt nahe, mehrere Modalitäten miteinander zu kombinieren, um größere Effekte zu erzielen [4], siehe auch ein Audit zur Verbesserung der ASS-Prophylaxe in britischen Praxen [38].

F. Lebensqualität

Ein breiteres Konzept in der Outcomebewertung, das auch funktionelle Beeinträchtigung und Lebensqualität als Zielgrößen von therapeutischen und präventiven Maßnahmen oder Behandlungsstrategien einschließt, hat bei der KHK eine lange Tradition. Am geläufigsten ist die Erfassung der Schwere der funktionellen Beeinträchtigung über Klassifikationsskalen (New York Heart Association (NYHA)-Klassifizierung, Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifizierung). Sie ist jedoch nicht mit der Messung von Lebensqualität gleichzusetzen [39].

In Theorie und praktischer Anwendung wird Lebensqualität als Konstrukt aus verschiedenen Dimensionen verstanden, die in physische, psychische und soziale Gesundheitsdomänen eingeordnet werden. Lebensqualität ist die Selbstwahrnehmung, Selbstbewertung und Selbstmitteilung des Patienten in diesen Domänen. Sie sind nicht unabhängig voneinander zu bewerten, sondern bedürfen einer gegenseitigen Relation und Wertung.

Tabelle 39 [40; 41] gibt eine Übersicht über die Dimensionen und Domänen von Lebensqualität, die bei der KHK grundsätzlich erfasst werden sollten.

Tabelle 41: Lebensqualität – Was soll gemessen werden bei der KHK?

Domäne	Dimension
Selbstwahrgenommener Gesundheitsstatus	Beurteilung der Symptom- und Krankheitsschwere sowie Niveau der Beeinträchtigung.
Physische Fähigkeiten	Mobilität, Fähigkeiten, sich selbst zu versorgen und Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen.
Emotionaler Status	Stimmungsänderungen, Ärger, Schuldgefühle, Aggressivität, Depression, empfundene Hilflosigkeit, Krankenrolle-Verhalten und Erwartungen über die Zukunft.
Soziale Interaktion	Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Familienbeziehungen, sexuelles Funktionieren und Zufriedenheit in der Ehe.
Intellektuelles Funktionieren	Gedächtnisfunktion, Aufgewecktheit und Urteilsfähigkeit.
Ökonomischer Status	Fähigkeit zur Erhaltung des Lebensstandards, des Einkommens und des Arbeitsplatzes.

Die Entwicklung des Konzeptes Lebensqualität hat bei der KHK zur Erstellung dutzender psychometrischer Messinstrumenten, meist Fragebögen, geführt [40]. Eine Auswahl für die Versorgungspraxis sollte die Kriterien Validität und Reliabilität, Praktikabilität und bei in die deutsche Sprache übersetzten Fragebögen auch Validierung im deutschen Sprachraum berücksichtigen. Zur Erfassung der Lebensqualität im physischen, psychischen und sozialen Bereich stehen generische Instrumente zur Verfügung, die im Anwendungsbereich der kardiovaskulären Erkrankungen auch unter Berücksichtigung der Charakteristika der Patienten (chronische Erkrankung, meist höheres Lebensalter, oft phasenweise auftretende Beschwerden) geeignet sind (z. B. Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36)). Generische Fragebögen sind jedoch nicht geeignet, klinisch relevante Veränderungen der Lebensqualität in spezifischen Situationen, z. B. bei Herzinsuffizienz, bei Angina pectoris, bei akutem Herzinfarkt oder nach Revaskularisation zu erfassen. Aus diesem Grund werden heute in Abhängigkeit von Indikation und Fragestellung spezifische Fragebögen bevorzugt. Steht die Ischämie im Vordergrund, wird im Rahmen klinischer Studien oft der Seattle Angina Questionnaire (SAQ) aufgrund gut belegter Reliabilität, Validität und Empfindlichkeit für Veränderungen eingesetzt [39].

In Abhängigkeit von Indikation und Validierung im deutschen Sprachraum können folgende Instrumente empfohlen werden:

Tabelle 42: Messinstrumente für krankheitsbezogene Lebensqualität bei der koronaren Herzkrankheit

Indikation	LQ-Messinstrument	Literatur
Angina pectoris, Herzinfarkt, Nach Revaskularisation	Seattle Angina Questionnaire (SAQ) in Kombination mit SF-36	[6; 40; 42-44]
Herzinsuffizienz	Profil der Lebensqualität chronisch Kranker (PLC) mit Anhang Soziodemographie und Modul Herzinsuffizienz	[45]
Hypertension	SAQ mit SF36 PLC mit Anhang Soziodemographie und Modul Hypertension	[45]

Kommentar

- Es gibt kein alleingültiges und allein zu bevorzugendes Instrument für Lebensqualitätsmessung bei der KHK, sondern optimale, empfehlenswerte Lösungen in Abhängigkeit von Indikation und Versorgungsbereich [46]. Indikationen sind z. B. Angina pectoris, akuter Herzinfarkt, Revaskularisation, Herzinsuffizienz und Hypertension. Versorgungsbereiche sind z. B. hausärztliche oder kardiologische ambulante Versorgung, Krankenhausbehandlung und ambulante oder stationäre Rehabilitation [40; 41; 44; 45; 47-50]. Die daraus folgende Fragestellung ist für die Wahl des Instruments entscheidend.
- Krankheitsspezifische Instrumente sind mehr änderungssensibel und von größerer klinischer Relevanz [46; 48-52].
- Domänen- und dimensionsspezifische Instrumente, vor allem zum Bereich Angst und Depression (z. B. HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale), werden in der Psychokardiologie [53] und in der kardialen Rehabilitation [49; 51] angewandt und sind vielfach psychometrisch validiert. Sie erfassen aber nicht Lebensqualität im Sinne des Gesamtkonzepts [54; 55].

- Nur für vergleichsweise wenige der international geprüften Instrumente liegen Daten zur Validierung im deutschen Sprachraum vor. Im Gegensatz zur Psychoonkologie, wo Lebensqualitätsprofile und ähnliche praxisgeeignete Präsentationen der Daten von Lebensqualität des individuellen Patienten jetzt intensiv implementiert und untersucht werden [52], bestehen in der Psychokardiologie hierzu noch keine systematischen Ansätze. Dies limitiert die Anwendung der Lebensqualitätsmessung in der ärztlichen Praxis bei KHK und beschränkt sie weitgehend auf klinische Studien und sozioepidemiologische Untersuchungen [53]. Ähnlich wie bei den Leitlinien ist auch beim Konzept Lebensqualität eine fundierte Implementierungsstrategie erforderlich.
- Die Bedeutung des Messens von Lebensqualität bei der KHK wird durch das Ergebnis der systematischen Übersicht der Statuskonferenz Psychokardiologie deutlich [40; 51]. Die verschiedenen körperlichen, psychischen und sozialen Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen nahezu einheitlich klare Abhängigkeiten von der zu einem früheren Zeitpunkt erfassten Angst und/oder Depressivität. Dabei fällt offenbar der Effekt der Depressivität im Mittel größer aus als derjenige der Angst. Er übertrifft in der Regel den Einfluss „harter“ körperlicher Befunde bei der Lebensqualitätsvorhersage deutlich. Depressivität verringert also mehr als der kardiale Organdefekt die Lebensqualität der Patienten.

Literatur Kapitel H 14.

1. Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: randomised trial of effect on health. *BMJ* 1998;316(7142):1434-7.
2. Cupples ME, McKnight A. Randomised controlled trial of health promotion in general practice for patients at high cardiovascular risk. *BMJ* 1994;309(6960):993-6.
3. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;323(7319):957-62
4. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A, Jr., Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002;325(7370):925.
5. Peduzzi PN, Detre KM, Chan YK, Oberman A, Cutter GR. Validation of a risk function to predict mortality in a VA population with coronary artery disease. *Control Clin Trials* 1982;3(1):47-60.
6. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106(1):43-9.
7. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270(15):1819-25.
8. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8888):20-3.
9. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311(9):552-9.
10. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr., Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288(6):701-9.
11. Ketola E, Sipilä R, Mäkelä M. Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors. *Ann Med* 2000;32(4):239-51.
12. Hill DR, Kelleher K, Shumaker SA. Psychosocial interventions in adult patients with coronary heart disease and cancer. A literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14(6 Suppl):28S-42S.
13. Mullen PD, Mains DA, Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. *Patient Educ Couns* 1992;19(2):143-62.
14. Maynard C, Althouse R, Olsufka M, Ritchie JL, Davis KB, Kennedy JW. Early versus late hospital arrival for acute myocardial infarction in the western Washington thrombolytic therapy trials. *Am J Cardiol* 1989;63(18):1296-300.
15. GISSI-Avoidable Delay Study Group. Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy. A GISSI-generated study. *Arch Intern Med* 1995;155(14):1481-8.
16. Moher M, Yudkin P, Wright L, Turner R, Fuller A, Schofield T, Mant D. Cluster randomised controlled trial to compare three methods of promoting secondary prevention of coronary heart disease in primary care. *BMJ* 2001;322(7298):1338.
17. Flanagan DE, Cox P, Paine D, Davies J, Armitage M. Secondary prevention of coronary heart disease in primary care: a healthy heart initiative. *QJM* 1999;92(5):245-50.
18. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002;105(18):2143-7.

19. Gurfinkel EP, Leon dIF, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25(1):25-31.
20. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003;108(22):2730-6.
21. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102(25):3039-45.
22. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, Siadaty MS, Sanati S, Casscells W. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107(5):762-8.
23. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86.
24. Ladwig KH, Lehmacher W, Roth R, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study (PILP). *J Psychosom Res* 1992;36(8):723-9.
25. Jenkins CD, Stanton BA, Klein MD, Savageau JA, Harken DE. Correlates of angina pectoris among men awaiting coronary by-pass surgery. *Psychosom Med* 1983;45(2):141-53.
26. Main CJ, Spanswick CC, Watson P. The nature of disability. In: Main CJ, Spanswick CC, editors. *Pain management. An interdisciplinary approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000. p. 98-106.
27. Lewin RJ. Improving quality of life in patients with angina. *Heart* 1999;82(6):654-5.
28. Kouyanou K, Pither CE, Wessely S. Iatrogenic factors and chronic pain. *Psychosom Med* 1997;59(6):597-604.
29. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005.
30. Allison TG, Williams DE, Miller TD, Patten CA, Bailey KR, Squires RW, Gau GT. Medical and economic costs of psychologic distress in patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70(8):734-42.
31. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93(11):1976-80.
32. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):471-8.
33. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156(7):745-52.
34. Frasure-Smith N, Lesperance F, Prince RH, Verrier P, Garber RA, Juneau M, Wolfson C, Bourassa MG. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997;350(9076):473-9.
35. Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):177-87.
36. Lewin RJ, Furze G, Robinson J, Griffith K, Wiseman S, Pye M, Boyle R. A randomised controlled trial of a self-management plan for patients with newly diagnosed angina. *Br J Gen Pract* 2002;52(476):194-201.

37. Frijling BD, Lobo CM, Hulscher ME, van Drenth BB, Braspenning JC, Prins A, van der Wouden JC, Grol RP. Provision of information and advice in cardiovascular care: clinical performance of general practitioners. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):131-7.
38. Khunti K, Sorrie R, Jennings S, Farooqi A. Improving aspirin prophylaxis after myocardial infarction in primary care: collaboration in multipractice audit between primary care audit group and health authority. *BMJ* 1999;319(7205):297.
39. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2005 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>
40. Bowling A. Measuring Disease. A Review of Disease-Specific Quality of Life Measurement Scales. 2nd ed. Buckingham Philadelphia: Open University Press; 2001.
41. Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elinson J. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. New York: Le Jacq; 1984.
42. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, editors. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 276-9.
43. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):333-41.
44. Hofer S, Benzer W, Schussler G, von Steinbuchel N, Oldridge NB. Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires. *Qual Life Res* 2003;12(2):199-212.
45. Siegrist J, Broer M, Junge A. Profil der Lebensqualität chronisch Kranker - Manual. Beltz Test. Göttingen: Beltz; 1996.
46. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107(1):149-58.
47. Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med* 1989;4(2):101-7.
48. Guyatt GH, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *CMAJ* 1989;140(12):1441-8.
49. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95(10):481-8.
50. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989;27(3 Suppl):S217-S232.
51. Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K, Zupkis RV. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scand J Psychol* 1987;28(3):220-5.
52. Jordan J, Bardé B, Zeiher AM. Statuskonferenz Psychokardiologie. Band 1-5. Frankfurt: VAS; 2002.

53. Herrmann-Lingen C, Buss U. Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. In: Jordan J, Bardé B, Zeiher AM, editors. Statuskonferenz Psychokardiologie. Band 5. Frankfurt: VAS; 2001.
54. Albert US, Koller M, Lorenz W, Kopp I, Heitmann C, Stinner B, Rothmund M, Schulz KD. Quality of life profile: from measurement to clinical application. Breast 2002;11(4):324-34.
55. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2004;22(4):714-24.

H 15. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 15: Versorgungskoordination

Eine effiziente Langzeitbetreuung bedarf einer eng verzahnten Versorgung durch Hausarzt, Facharzt, Akutkrankenhaus/Fachklinik sowie stationärer und ambulanter Rehabilitation. Die Versorgungskoordination spielt naturgemäß eine herausragende Rolle bei chronischen Erkrankungen wie der chronischen KHK. Zahlreiche Schnittstellen und Sektorengrenzen gilt es bei der umfassenden Betreuung dieser Patienten zu berücksichtigen.

Für offensichtliche Optimierungsmöglichkeiten bei der Versorgung von KHK-Patienten [1] werden in Deutschland unter anderem Koordinationsprobleme zwischen den verschiedenen Sektoren des Gesundheitssystems verantwortlich gemacht.

In diesem Zusammenhang benennt der Leitlinienbericht KHK des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens unter anderem folgende Ursachen für nicht abgestimmte Versorgungsprozesse [2]:

- Hausärzte schicken Patienten nicht oder zu spät zu Erst- bzw. Kontrolluntersuchungen.
- Frühzeichen eines drohenden Infarktes oder einer beginnenden KHK werden zu spät erkannt.
- Risikofaktoren werden nicht adäquat gewürdigt, der Patient wird nicht oder zu spät einem integrierten Risikomanagement zugeführt.
- Facharztbefunde und/oder Krankenhausbefunde werden nicht lesbar oder zu spät übermittelt (der Brief ist die „Visitenkarte“ des Krankenhauses).
- Es fehlt die Transparenz für gefällte Entscheidungen und die daraus resultierende Therapie.
- Die Möglichkeiten der ambulanten und stationären Rehabilitation sind nicht ausreichend bekannt oder werden nicht ausreichend benutzt, ebenso besteht Unklarheit über die Dauer von ambulanten Reha-Maßnahmen, z. B. die Teilnahme an einer Koronarsportgruppe.
- Die Abstimmung zwischen konservativen und interventionellen Kardiologen und den Kardiochirurgen ist nicht überall zufriedenstellend geregelt.
- Die medikamentöse Therapie unterliegt in den Sektoren ambulant und stationär unterschiedlichen Rahmenbedingungen.
- Sowohl niedergelassene als auch Krankenhausärzte sind über die Aktivitäten von Selbsthilfegruppen wenig informiert und nehmen das Angebot dieser Organisationen nicht wahr.
- Diskrepanzen zwischen subjektivem Empfinden des Patienten und objektiver Einschätzung des Behandlers werden unzureichend kommuniziert und führen zu redundanten Wiederholungsmaßnahmen.

Vor diesem Hintergrund zielt die NVL KHK auf eine strukturierte Versorgung von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit [3]. Zu diesem Zweck werden folgende Betreuungs- bzw. Überweisungskriterien vorgeschlagen:

1. Hausärztliche Versorgung;
2. Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant);
3. Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie;
4. Einweisung in ein Krankenhaus aus dem Bereich: Behandelnder Arzt/Facharzt/Reha;
5. Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme.

Hausärztliche Versorgung

Die Langzeit-Betreuung des Patienten und deren Dokumentation sowie die Koordination diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen, z. B. im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms, erfolgen grundsätzlich durch den Hausarzt. Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollte der Patient gemeinsam mit einem Facharzt für Kardiologie betreut werden [4].
(s. Kapitel 14 und H.14)

Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant)

Eine Überweisung vom Hausarzt zum ambulant tätigen Kardiologen wird in folgenden Situationen empfohlen:

- Symptome, die mit der KHK in einem engen Zusammenhang stehen können und hausärztlich nicht befriedigend zu klären sind;
- Befriedigende symptomatische Behandlung ist auf der hausärztlichen Versorgungsebene nicht möglich (Verschlimmerung – Therapieziel Lebensqualität gefährdet).
- Medikamentöse und sonstige Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose sind unzureichend umsetzbar (z. B. Unverträglichkeiten, Interaktionen, Non-Compliance, die durch Facharztbeurteilung optimierbar erscheint – Therapieziel Verbesserung der Prognose gefährdet).
- Deutliche Verschlechterung einer bekannten bzw. Verdacht auf neue Herzinsuffizienz, neu aufgetretene, klinisch relevante Rhythmusstörungen (Sicherung der Diagnose und Prognose, ggf. Therapie).

(s. Kapitel 7, 8 und H.7, H.8)

Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie

Die gemeinsame Betreuung durch Hausarzt und Kardiologen sollte in folgenden Situationen erfolgen: bei Patienten

- bei denen ein akutes Koronarsyndrom oder eine Revaskularisationsmaßnahme weniger als ein Jahr zurück liegen;
- mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz (mindestens Stadium III/IV NYHA, auch anamnestisch);
- mit ventrikulären Rhythmusstörungen (VT, VF, ICD);
- mit Klappenvitien.

(s. Kapitel 7, 8, 14 und H.7, H.8, H.14)

Einweisung in ein Krankenhaus aus dem Bereich: Behandelnder Arzt/Facharzt/Reha

Indikationen zur stationären Behandlung von Patienten mit chronischer KHK in einer qualifizierten stationären Einrichtung sind insbesondere

- akutes Koronarsyndrom;
- Verdacht auf lebensbedrohliche Dekompensation von Folge- und Begleiterkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus).

Die Indikation zur invasiven stationären Diagnostik und Therapie muss stufengerecht und risikoadaptiert erfolgen.

(s. Kapitel 4, 7, 8, 9, 14 und H.4., H.7, H.8, H.9, H.14)

Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

- nach akutem ST-Hebungsinfarkt und Nicht-ST-Hebungsinfarkt;
- nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation);
- in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI (z. B. bei ausgeprägtem Risikoprofil, bei besonderem Schulungsbedarf, bei Compliance-Problemen) [4].

(s. Kapitel 13 und H.13)

Literatur Kapitel H 15.

1. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet 2001;357(9261):995-1001.
2. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2002 [cited: 2005 Jun 23]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/khk/00khk/view>
3. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. BMJ 2001;323(7319):957-62.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlungen des Koordinierungsausschusses gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V "Anforderungen" an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Siegburg, 31.03.2003. 2003 [cited: 2006 Jun 09]. Available from: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=85&start=10

H 16. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 16: Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement

Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze

Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet. Dabei haben sie die in der Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen (s. Tabelle 41: Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung).

Tabelle 43: Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung

<i>Auszug aus der (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte i.d. Fassung von 2004 [1]</i>
Umgang mit Patientinnen und Patienten Eine korrekte ärztliche Berufsausübung verlangt, dass Ärztinnen und Ärzte beim Umgang mit Patientinnen und Patienten • deren Würde und deren Selbstbestimmungsrecht respektieren; • deren Privatsphäre achten; • über die beabsichtigte Diagnostik und Therapie, ggf. über ihre Alternativen und über ihre Beurteilung des Gesundheitszustandes in für die Patientinnen und Patienten verständlicher und angemessener Weise informieren und insbesondere auch das Recht, empfohlene Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen abzulehnen, respektieren; • Rücksicht auf die Situation der Patientinnen und Patienten nehmen; • auch bei Meinungsverschiedenheiten sachlich und korrekt bleiben; • den Mitteilungen der Patientinnen und Patienten gebührende Aufmerksamkeit entgegenbringen und einer Patientenkritik sachlich begegnen. Behandlungsgrundsätze Übernahme und Durchführung der Behandlung erfordern die gewissenhafte Ausführung der gebotenen medizinischen Maßnahmen nach den Regeln der ärztlichen Kunst. Dazu gehört auch • rechtzeitig andere Ärztinnen und Ärzte hinzuzuziehen, wenn die eigene Kompetenz zur Lösung der diagnostischen und therapeutischen Aufgabe nicht ausreicht; • rechtzeitig die Patientin oder den Patienten an andere Ärztinnen und Ärzte zur Fortsetzung der Behandlung zu überweisen; • dem Wunsch von Patientinnen und Patienten nach Einholung einer Zweitmeinung sich nicht zu widersetzen; • für die mit- oder weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte die erforderlichen Patientenberichte zeitgerecht zu erstellen.

Der Gesetzgeber misst der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen eine hohe Bedeutung bei und hat deshalb umfangreiche Regelungen erlassen, die sowohl die ambulante Versorgung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nach dem Sozialgesetzbuch V [2], als auch die rehabilitativen Maßnahmen nach Sozialgesetzbuch IX [3] betreffen.

Interne und externe Qualitätssicherung

Ausführliche Informationen zu entsprechenden Maßnahmen und Ergebnissen der internen und externen Qualitätssicherung werden angeboten von

- Bundesärztekammer [4];
- Ärztekammern [5];
- Kassenärztlicher Bundesvereinigung [6];
- Kassenärztlichen Vereinigungen [7];
- Deutsche Rentenversicherung [8];
- Gemeinsamen Bundesausschuss [9];
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung [10];
- Ärztlichem Zentrum für Qualität in der Medizin [11].

A. Spezielle Qualitätssicherungsprogramme in der Kardiologie

Spezielle Qualitätssicherungsprogramme für kardiologische Maßnahmen existieren derzeit (Februar 2006) in Form der

- Qualitätssicherungs-Vereinbarung zur invasiven Kardiologie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V [12];
- Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit [13];
- Materialien der Kassenärztlichen Vereinigungen zum DMP KHK (s. Tabelle 42);
- Maßnahmen der externen vergleichende Qualitätssicherung für alle nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser [10].

B. Qualitätssicherung im Rahmen der strukturierten Krankenversorgung nach SGB V

Die Maßnahmen zur Dokumentation und Qualitätssicherung im Rahmen der strukturierten Krankenversorgung nach SGB V sind in Verordnungen des BMGS festgeschrieben.

Die Disease Management Programme werden vom Bundesversicherungsamt zugelassen, dem auch die Qualitätskontrolle der Verfahren obliegt.

Nähere Informationen über die zugelassenen Programme zum Thema KHK inklusive der Qualitäts- und Dokumentationsanforderungen finden Sie nachstehend.

Tabelle 44: Materialien der Kassenärztlichen Vereinigungen zum DMP KHK (Stand : April 2006)

Bund (KBV)	http://www.kbv.de/themen/6041.html
Baden-Württemberg	http://www.kvbawue.de/
Bayern	http://www.kvb.de/servlet/PB/menu/1004915_1/index.html?highlight=dmp
Berlin	http://www.kvberlin.de/Homepage/aufgaben/dmp/dmpkhk/index.html
Brandenburg	http://www.kvbb.de
Bremen	http://www.kvhb.de/versorgungsform/khk.php
Hamburg	http://www.kvhh.net/kvh/public/aerzte/dmp/dmp_khk.php
Hessen	http://www.kvhessen.de/default.cfm?frame=content&rid=3&d_id=2728&bzcheck=0&m_id=92
Mecklenburg-Vorpommern	http://kvmv.arzt.de/aerzte/25/20/DMP_Koronare_Herzkrankheit_KHK_/index.html
Niedersachsen	http://www.kvn.de/kvn/content/internet/kvs/hauptgeschaeftsstelle/010/home_html?bereich=aerzte&idd=010&stelle=hauptgeschaeftsstelle
Nordrhein	http://www.kvno.de/mitglieder/vertraeg/dmp_khk/index.html
Rheinland-Pfalz	http://www.kv-rlp.de/pub/1103.htm
Saarland	http://www.kvsaarland.de/pub/3785.htm
Sachsen	http://www.kvs-sachsen.de
Sachsen-Anhalt	http://www.kvsa.de/dmp/index.htm
Schleswig-Holstein	http://www.kvsh.de/content.php?category_ID=116
Thüringen	http://www.kv-thueringen.de/site/arz/neueVF/DMP/khk/dmp-khk.html
Westfalen-Lippe	http://www.kvwl.de/arzt/q_sicherung/dmp/index.htm

Literatur Kapitel H 16.

1. Bundesärztekammer (BÄK). (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte in der Fassung von 2004. - C. Verhaltensregeln (Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung). Berlin: Bundesärztekammer; 2004.
2. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch (SGB V) - Gesetzliche Krankenversicherung. 1988 [cited: 2006 Feb 24]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sqb_5/index.html
3. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch - Neuntes Buch (SGB IX) - Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. 2001 [cited: 2006 Feb 24]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sqb_9/index.html
4. Bundesärztekammer (BÄK). Qualitätssicherung. 2007 [cited: 2007 Mar 15]. Available from: <http://www.baek.de/page.asp?his=1.120.1116.4714>
5. Bundesärztekammer (BÄK). Adressen und Links zu den Ärztekammern. 2007 [cited: 2007 Mar 15]. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.109.3357>
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Dokumente zu den Themenbereichen Disease-Management-Programme, Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.kbv.de/themen/qualitaet.htm>
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherung bei den Kassenärztlichen Vereinigungen. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3723.html>
8. Deutsche Rentenversicherung. Qualitätssicherung in der Rehabilitation. 2005 [cited: 2006 Feb 24]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/nn_13976/de/Navigation/Rehabilitation/qualitaetssicherung_node.html_nnn=tue
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Qualitätssicherung im Gesundheitswesen. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=28
10. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Programme und Qualitätsreporte. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.bqs-online.de>
11. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). QMA - Das Informations- und Fortbildungsprogramm für Qualitätsmanagement in der ärztlichen Versorgung. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.q-m-a.de>
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherungs-Vereinbarung zur invasiven Kardiologie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V. 1999 [cited: 2005 Sept 29]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3917.html>
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Übersicht der Rechtsverordnungen im Zusammenhang mit Disease Management Programmen. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.kbv.de/themen/6450.htm>