



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Langfassung

4. Auflage, 2016

Version 1

AWMF-Register-Nr.: nvl-004

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.khk.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter 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.

Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK



Bundesärztekammer



**Kassenärztliche
Bundesvereinigung**



**Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften**



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ)



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Famili-
enmedizin (DEGAM)



Deutsche Gesellschaft für Innere
Medizin (DGIM)



Deutsche Gesellschaft für
Kardiologie – Herz- und Kreis-
laufforschung (DGK)



Deutsche Gesellschaft für
Nuklearmedizin (DGN)



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



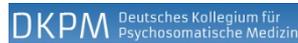
Deutsche Gesellschaft für
Rehabilitationswissenschaften
(DGRW)



Deutsche Gesellschaft für
Thorax-, Herz- und Gefäßchirur-
gie (DGTHG)



Deutsche
Röntgengesellschaft (DRG)



Deutsches Kollegium für
Psychosomatische Medizin
(DKPM)

Impressum

HERAUSGEBER

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

sowie

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	www.akdae.de
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	www.degam.de
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	www.dgim.de
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	www.dgk.org
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR)	www.dgpr.de
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	www.dgthg.de
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	www.drg.de
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	www.dkpm.de
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	www.nuklearmedizin.de
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	www.dgrw-online.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.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: www.versorgungsleitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie befindet sich seit Oktober 2009 in kontinuierlicher Prüfung und kapitelweiser Überarbeitung. Die Kapitel Risikofaktoren-Management, Prävention und Rehabilitation befinden sich aktuell in Überarbeitung. Diese Leitlinie wurde am 19. Februar 2016 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis Ende Februar 2021 gültig.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

BISHERIGE UPDATES DER LEITLINIE

4. Auflage

- **Version 1, Februar 2016:** Die Kapitel Definition und Therapieziele, Epidemiologie, Schweregrade und Klassifizierungen sowie die Kapitel zur Diagnostik wurden komplett überarbeitet. Die Teile A Empfehlungen und Stellungnahmen und H Hintergrund und Evidenz wurden zusammengeführt. Das Kapitel Risikofaktoren-Management, Prävention, sowie die Empfehlung 9-6 stellen nicht mehr den aktuellen Stand dar und sind daher als „in Überarbeitung“ dargestellt. Im Kapitel Hausärztliche Langzeitversorgung wurden Themenbereiche gestrichen, die in anderen Kapiteln thematisiert werden. Das Kapitel Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement wurde gestrichen. Die Anhänge zu Arzneimittelinformationen wurden gestrichen. Die Patienteninformation zum Kapitel Revaskularisationstherapie wurde überarbeitet. Die Leitlinie wurde redaktionell überarbeitet.

3. Auflage

- **Version 1, Dezember 2014:** Das Kapitel 12 Revaskularisationstherapie wurde durch eine aktualisierte Version ersetzt. Die einführenden Absätze des Kapitels 11 Medikamentöse Therapie und des Kapitels 12 Revaskularisationstherapie wurden in den einführenden Teil integriert. Die Absätze zu Nikotinsäure(-derivaten) wurden gestrichen, da in Deutschland kein Nikotinsäure(-derivat)präparat mehr zugelassen ist. Bei Acebutolol wurde korrigiert, dass es nicht als Monosubstanz im Handel ist. Das Unterkapitel zur externen und internen Qualitätssicherung wurde gestrichen. Im Kapitel 10 Risikofaktoren-Management, Prävention wurde der Abschnitt Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis gelöscht; es wird auf den Abschnitt dazu im Kapitel 11 Medikamentöse Therapie verwiesen. Im Kapitel 16 Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement wurde das Unterkapitel zur externen und internen Qualitätssicherung gestrichen. Die Leitlinie wurde redaktionell überarbeitet.

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 13
- **Version 1.8, April 2008:** Redaktionelle Überarbeitung, Empfehlungsgrad für „Empfehlung offen“ von „C“ in „O“ geändert
- **Version 1.7, Dezember 2007:** Verlängerung der Gültigkeitsdauer und redaktionelle Überarbeitung
- **Version 1.6, Oktober 2007:** Streichung der Literaturstelle Thackray et al Eur J Heart Fail 2002 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

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. NVL-Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument)
- II. NVL-Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen
- III. NVL-Leitlinienreport
- IV. NVL-PatientenLeitlinie
- V. NVL-Praxishilfen, wie z. B. Kitteltaschenversion, Entscheidungshilfen, Kurzinformationen

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016. Available from: www.khk.versorgungsleitlinien.de; [cited: tt.mm.jjjj] ; DOI: 10.6101/AZQ/000267

Internet: www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de

AUTOREN DER 4. AUFLAGE¹

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs²

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff²

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Jörg Haasenritter

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Karl Werdan²

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

PD Dr. med. Claudius Jacobshagen

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Eckart Fleck²

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

Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe

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

Prof. Dr. med. Christian Hamm

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

Prof. Dr. med. Sigmund Silber

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

Prof. Dr. med. Frank Bengel²

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Prof. Dr. med. Oliver Lindner

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab²

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

Prof. Dr. med. Eike Hoberg²

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

Prof. Dr. med. Volkmar Falk²

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

Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski

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

Prof. Dr. med. Jochen Cremer

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

PD Dr. med. Hilmar Dörge

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

PD Dr. med. Matthias Thielmann

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

Prof. Dr. med. Armin Welz

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

Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen²

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Prof. Dr. med. Christian Albus

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen²

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

¹ Die Autoren der vorherigen Auflagen sind in den jeweiligen Leitlinienreports aufgeführt
² Erstbenannte Vertreter der Fachgesellschaft, Organisation für die 4. Auflage

Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Prof. Dr. Ina Kopp
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. Susanne Schorr, Dr. Carmen Khan (bis 01/2015)
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit 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 Urheberrechtsgesetzes 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

Impressum	2
I Einführung	11
II Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich	12
Zielsetzung und Fragestellung.....	12
Anwendungsbereich und Adressaten	12
III Evidenz- und Empfehlungsgrade	13
IV Formales Konsensusverfahren	14
V Umgang mit Interessenkonflikten	14
VI Aktualisierungsverfahren	14
1 Definition und Therapieziele (aktualisiert 2016)	15
2 Epidemiologie (aktualisiert 2016)	15
2.1 Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik	15
2.2 Lebenszeitprävalenz ischämischer Herzkrankheiten	16
3 Schweregrade und Klassifizierungen (aktualisiert 2016)	16
4 Prognose und Risikostratifizierung bei KHK	18
4.1 Definitionen	18
4.2 Empirische Daten zur Risikoprognose	18
4.3 Entscheidungshilfe: Prognose bei stabiler KHK	18
5 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (aktualisiert 2016)	20
5.1 Diagnose einer stenosierenden KHK als Ursache von Beschwerden oder Verdacht auf Progression.....	20
5.1.1 Differentialdiagnosen	20
5.1.2 Algorithmus: Diagnostisches Vorgehen bei (Verdacht auf) eine stabile stenosierende KHK.....	22
5.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung	23
5.1.4 Basisdiagnostik.....	26
5.1.5 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie.....	27
5.1.6 Invasive Koronarangiographie	34
5.2 Psychosoziale Diagnostik	35
5.3 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung	37
5.3.1 Prognoseabschätzung aus der nicht-invasiven Diagnostik.....	37
5.3.2 Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit Herzinsuffizienz	38
5.4 Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patienten mit gesicherter stenosierender KHK	38
5.4.1 Lebensqualität	39
5.4.2 Adhärenz.....	41
6 Risikofaktoren-Management, Prävention (in Überarbeitung)	43
6.1 Fettstoffwechselstörungen.....	43
6.2 Hypertonie	44
6.3 Diabetes mellitus	44
6.4 Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität	45
6.5 Ernährung	45

6.6	Alkohol	46
6.7	Rauchen	46
6.8	Training	47
7	Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2011)	49
7.1	Prognoseverbessernde Therapie	49
7.1.1	Thrombozytenaggregationshemmer	49
7.1.2	Lipidsenker	56
7.1.3	Betarezeptorenblocker	63
7.1.4	Hemmer des RAA-Systems	66
7.2	Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris	69
7.2.1	Betarezeptorenblocker	69
7.2.2	Kalziumkanalblocker	69
7.2.3	Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung	71
7.3	Weitere Maßnahmen	75
7.3.1	Gripeschutzimpfung	75
7.3.2	Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis	76
8	Revaskularisationstherapie (aktualisiert 2014)	77
8.1	Einführung und Hintergrund	77
8.1.1	Definition: Evidenzbasierte Patienteninformationen	77
8.1.2	Definition: Entscheidungshilfen	77
8.2	Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation	78
8.2.1	Therapieziel Verbesserung der Prognose	78
8.2.2	Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität	80
8.3	Wahl des Revaskularisationsverfahrens	80
8.3.1	Koronare Eingefäßerkkrankung – Isolierte Stenose des RIVA	81
8.3.2	Mehrfgefäßerkkrankung	82
8.3.3	Mehrfgefäßerkkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus	83
8.3.4	Hauptstammstenose	84
8.3.5	Zusammenfassung	86
9	Rehabilitation	87
9.1	Definition	87
9.2	Phasen der Rehabilitation	87
9.2.1	Zur Stellung der KHK-Rehabilitation im deutschen Gesundheitssystem	88
9.3	Phase II (Anschlussheilbehandlung, AHB; Anschluss-Rehabilitation, AR)	88
9.3.1	Schnittstellen-Management	88
9.3.2	Indikationen	89
9.3.3	Inhalte	90
9.4	Phase III (Langzeitbehandlung)	92
10	Hausärztliche Langzeitbetreuung	94
10.1	Studienevidenz zu den Schlüsselempfehlungen	95
10.2	Hintergrund: Hausärztliche Langzeitbetreuung	95
10.2.1	Ziel der hausärztlichen Langzeitbetreuung	95
10.2.2	Barrieren	96
10.2.3	Patient im Mittelpunkt: Selbstmanagement	96
10.2.4	Studien über tatsächliche Behandlung von KHK in der hausärztlichen Praxis	97
10.2.5	Qualitätsmanagement	97

11 Versorgungskoordination	98
11.1 Hausärztliche Versorgung	98
11.2 Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant)	98
11.3 Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie	99
11.4 Einweisung in ein Krankenhaus aus dem Bereich: Behandelnder Arzt/Facharzt/Reha	99
11.5 Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme.....	99
Tabellenverzeichnis	100
Abbildungsverzeichnis	100
Abkürzungsverzeichnis	101
Glossar	104
Anhang	106
Anhang 1: Tabellen zu Kapitel 4 Prognose und Risikostratifizierung bei KHK.....	106
Evidenztablette Absolutes Risiko für Erkrankungen und Tod.....	106
Evidenztablette: Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren	108
Evidenztablette: Prognostische Modelle für Patienten mit KHK	111
Anhang 2: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien	113
Anhang 3: Patienteninformation und Entscheidungshilfen zu Kapitel 8 Revaskularisationstherapie	117
Literatur	122

I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die 4. Auflage der NVL Chronische KHK konsentiert. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit einer chronischen KHK orientierten sich die Experten an den Ausführungen der vorangegangenen Auflage der NVL Chronische KHK [1].

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 NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitliniennetzwerks G-I-N, der Leitlinienempfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [3], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [4], des AWMF-Regelwerks Leitlinien [5], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [6; 7] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI [8; 9].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [10], die spezifische methodische Vorgehensweise im Leitlinienreport der 4. Auflage der NVL Chronische KHK bzw. den Leitlinienreports zu den vorangegangenen Auflagen beschrieben [11-13]. Der Entwicklungsprozess für die 4. Auflage der NVL Chronische KHK wurde durch das ÄZQ zwischen Juni 2014 und Februar 2016 organisiert.

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 Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, 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:

- nicht-invasive 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 nicht-invasiver 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 (Bypass-OP) 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?

Anwendungsbereich und 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.

Nationale VersorgungsLeitlinien 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 Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die vorliegende NVL orientiert sich in der Vergabe von Empfehlungsgraduierungen am Schema des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) zur Graduierung der Evidenz [14] (www.sign.ac.uk). In Ergänzung dazu wurden gut durchgeführte Metaanalysen von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien mit „2+“ bewertet. Die Evidenzgraduierung der aus den Quelleitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert. Auf eine explizite Darstellung der Evidenzgrade der zu Grunde liegenden Literatur wurde auf Grund der Heterogenität der in den Quelleitlinien verwendeten Hierarchiesysteme verzichtet.

Tabelle 1: Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung Evidenzgraduierung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Das in Tabelle 2 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Ergänzende systematische Recherchen nach aggregierter Evidenz (z. B. HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten) und Primärstudien erfolgten für Fragestellungen, die in den Quelleitlinien nicht hinlänglich beantwortet wurden sowie zur Aktualisierung der NVL (siehe Leitlinienreports [11-13]). Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 2: Graduierung von Leitlinienempfehlungen (Grades of Recommendation)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	Soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	Sollte (nicht)	↑ (↓)
0	Offen	kann	↔

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [10], an der Vorgehensweise nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [15; 16]. 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].

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Autoren der Leitlinie im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. 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 Konsensusverfahren gemeinsam formuliert und abgestimmt.

IV Formales Konsensusverfahren

Bei der Erstellung der Leitlinie und deren Aktualisierungen wurden mehrteilige Nominale Gruppenprozesse [10; 11; 17] unter Moderation der AWMF und des ÄZQ bzw. formale Abstimmungsprozesse mittels schriftlicher Delphi-Verfahren durchgeführt. An diesen Prozessen nahmen die benannten Vertreter aller an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften teil. Die konkreten Details zu den jeweiligen formalen Abstimmungen finden sich in den jeweiligen Leitlinienreports [11-13]. Die Ergebnisprotokolle von Konsensuskonferenzen können unter nvl@azq.de angefordert werden.

V Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren der NVL haben etwaige Interessenkonflikte am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt (siehe Leitlinienreport). Potentielle Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe offen thematisiert. Ausschlüsse wurden als nicht erforderlich angesehen, Leitlinienautoren mit einem Interessenkonflikt haben sich bei der jeweiligen Abstimmung enthalten.

VI Aktualisierungsverfahren

Die NVL Chronische KHK befindet sich seit Oktober 2009 in kontinuierlicher Prüfung und kapitelweiser Überarbeitung. Die Expertengruppe hat sich darauf geeinigt, die Kapitel Medikamentöse Therapie und Revaskularisationstherapie priorisiert zu bearbeiten. Das Kapitel Medikamentöse Therapie wurde im Dezember 2011 zuerst als Modul publiziert. Im Juli 2013 wurde das Modul in die Langfassung integriert, die übrigen Kapitel geprüft und als 2. Auflage der NVL Chronische KHK publiziert. Für die 3. Auflage wurde das Kapitel Revaskularisationstherapie, für die 4. Auflage die Kapitel Definition und Therapieziele, Epidemiologie, Schweregrade und Klassifizierungen sowie die Kapitel zur Diagnostik komplett überarbeitet. Gültig ist nur die jeweils neueste Version der NVL Chronische KHK.

1 Definition und Therapieziele (aktualisiert 2016)

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die klinisch relevante Manifestation der Artherosklerose 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 und manifestiert sich typischerweise als Angina pectoris. Abhängig von Häufigkeit und Intensität ist bei Angina-pectoris-Beschwerden oder Belastungsdyspnoe die Lebensqualität vermindert.

Grundsätzlich ist bei der KHK zwischen der chronischen Form und dem akuten Ereignis zu unterscheiden. Unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) werden dabei die Episoden der KHK 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 Chronische KHK. Es wird auf die Leitlinien der DGK, ESC, SIGN, NICE, ACC/AHA verwiesen [18-25].

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind:

- eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem durch
 - Verminderung der Angina-pectoris-Häufigkeit und der Intensität der damit einhergehenden somatischen und psychischen Beschwerden,
 - Erhaltung der Belastungsfähigkeit;
- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz;
- Reduktion der Sterblichkeit.

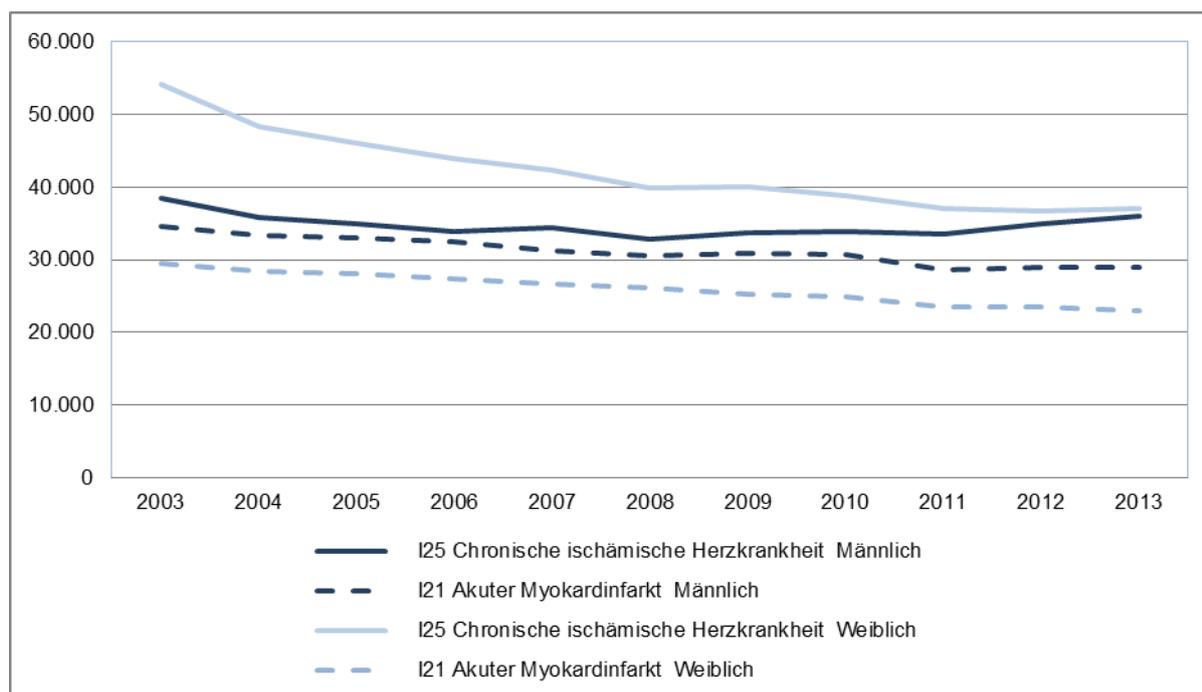
Dabei kommt Maßnahmen, welche einer Verhaltensänderung und damit einer Modifikation der beeinflussbaren Risikofaktoren dienen, eine entscheidende Bedeutung zu. Gleiches gilt für interventionelle Maßnahmen (Revascularisation) und die medikamentöse Sekundärprophylaxe. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Adipositas, psychosoziale Faktoren, niedriger sozialökonomischer Status und eine genetische Disposition.

2 Epidemiologie (aktualisiert 2016)

2.1 Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik

Die chronische KHK und der akute Myokardinfarkt führen weiterhin die Todesursachenstatistik in Deutschland an, wobei in den letzten zehn Jahren der Anteil der Todesfälle gesunken ist [26]. Im Vergleich zu 2003, als 10,9% (n = 92 637) der Verstorbenen einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit und 7,5% (n = 64 229) einem akuten Myokardinfarkt erlagen, sank der Anteil 2013 auf 8,2% (n = 73 176) bzw. 5,8% (n = 52 044). Von den 2013 an einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit Verstorbenen waren 49% (n = 36 049) Männer und 51% (n = 37 127) Frauen, von den an einem akuten Myokardinfarkt Verstorbenen 56% (n = 28 991) Männer und 44% (n = 23 053) Frauen [26].

Abbildung 1: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013, ICD-10) [26]



2.2 Lebenszeitprävalenz ischämischer Herzkrankheiten

Die KHK gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% (95% KI 8,4-10,3%) bei 40-79-Jährigen (n = 5 901) zu den wichtigsten Volkskrankheiten [27]. Dabei lag die Lebenszeitprävalenz des Herzinfarkts bei 4,7% (95% KI 4,0-5,5%) und der KHK (exklusive Herzinfarkt) bei 8,0% (95% KI 7,2-9,0%). Neben männlichem Geschlecht und höherem Alter ist auch ein niedriger sozialer Status mit einer höheren Lebenszeitprävalenz einer KHK (inklusive Herzinfarkt) verbunden (siehe Tabelle 3).

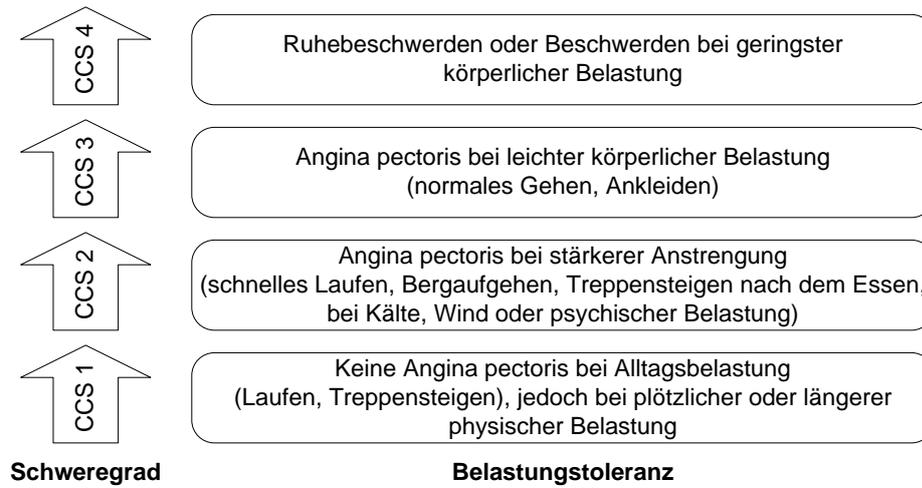
Tabelle 3: Lebenszeitprävalenz [%] ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [27]

	Sozialstatus		
	Niedrig	Mittel	Hoch
Frauen (n = 3 037)	10,0 (95% KI 7,2-13,7)	6,2 (95% KI 4,8-7,8)	2,7 (95% KI 1,7-4,4)
Männer (n = 2 745)	17,9 (95% KI 13,5-23,2)	11,8 (95% KI 9,9-14,0)	9,2 (95% KI 7,0-12,1)
Gesamt (n = 5 782)	13,7 (95% KI 11,1-16,9)	8,8 (95% KI 7,6-10,2)	6,5 (95% KI 6,5-8,1)

3 Schweregrade und Klassifizierungen (aktualisiert 2016)

Das klinische Bild der chronischen KHK ist sehr variabel. Betroffene können asymptomatisch sein – und das auch, wenn Myokardischämien auftreten (Silent myocardial ischemia, stumme Myokardischämien), sie können unter Belastungsdyspnoe oder unter der als typisch angesehenen belastungsabhängigen Angina pectoris leiden. Die stabile Angina pectoris ist definiert als durch körperliche oder psychische Belastung reproduzierbarer Thoraxschmerz, der in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin verschwindet. Abhängig von der individuellen Belastungstoleranz werden nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) verschiedene Schweregrade der stabilen Angina pectoris unterschieden [28] (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [28]



4 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 [29].

4.1 Definitionen

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

1. Die diagnostische Situation: Aufgrund 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? (siehe Kapitel 5 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (aktualisiert 2016)).
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 mithilfe 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 vor allem die chronische Betreuungssituation relevant.

4.2 Empirische Daten zur Risikoprognose

Für eine differenzierte Beurteilung der Prognose stellt unseres Erachtens das Punktesystem des Euro Heart Survey (Tabelle 4) 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 der Evidenztabelle im Anhang 1: Tabellen zu Kapitel 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.

4.3 Entscheidungshilfe: Prognose bei stabiler KHK

- Das unten genannte Instrument zur Prognoseabschätzung wurde an über 3 000 Patienten entwickelt (58% Männer, 42% Frauen), die wegen neu aufgetretener stabiler Angina pectoris an eine(s) von 156 kardiologischen Zentren bzw. Praxen in Europa überwiesen und ein Jahr später nachuntersucht wurden.
- Die einzelnen Risikofaktoren (Tabelle 4) erhalten Punktwerte gemäß ihrer prognostischen Relevanz.
- Die resultierende Punktsumme (Tabelle 5) bezieht sich auf das Risiko von Tod jeder Ursache oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt innerhalb des nächsten Jahres.

Tabelle 4: Risikofaktoren mit Gewichtung als Punktwert gemäß ihrer prognostischen Relevanz

Risikofaktor	Punkte
Komorbidität¹	
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 Beschwerden³	
≥6 Monate	0
<6 Monate	8
Ruhe-EKG: ST-Senkung oder T-Negativierung	
Nein	0
Ja	3
Linksventrikuläre Dysfunktion (Echo)	
Nein	0
Ja	11
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, Systemische Lupus Erythematoses 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. Treppensteigen) verursacht keine Beschwerden, AP nur bei sehr starker, rascher oder ausgehnter Aktivität	
II: AP bei schnellem 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	

Tabelle 5: 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. [30]

5 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (aktualisiert 2016)

In diesem Kapitel werden ausschließlich Patienten mit chronischer KHK oder Verdacht hierauf adressiert. Auf die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom gehen unter anderem acht nationale und internationale Leitlinien ein [18-25]. Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist definiert als die Manifestation einer Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig (aber nicht immer) zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel. Aus dieser Definition ergeben sich zwei unterschiedliche Formen bzw. Stadien der KHK: Manifestation einer Koronarsklerose ohne Ischämienachweis („nicht-stenosierende KHK“) und die Koronarsklerose mit Ischämienachweis („stenosierende KHK“). Die nicht-stenosierende KHK ist definitionsgemäß asymptomatisch. Da keine höhergradigen Koronarstenosen vorliegen, verspürt der Patient keine Angina pectoris oder Äquivalente. Der Fokus dieses Kapitels liegt auf der Diagnostik der stenosierenden KHK. Die führende klinische Symptomatik der stenosierenden KHK ist die Angina pectoris. Entsprechend den ESC-Leitlinien [31] liegt eine typische Angina pectoris vor, wenn alle drei der folgenden Charakteristika erfüllt sind:

- retrosternale Symptomatik von kurzer Dauer;
- Auslösung durch körperliche oder psychische Belastung;
- Rückgang in Ruhe und/oder innerhalb von wenigen Minuten nach Nitratapplikation.

Werden nur zwei dieser drei Charakteristika erfüllt, spricht man von einer „atypischen Angina pectoris“. Trifft nur einer oder keiner dieser drei Punkte zu, so spricht man von nicht-anginöser thorakaler Symptomatik.

5.1 Diagnose einer stenosierenden KHK als Ursache von Beschwerden oder Verdacht auf Progression

In diesem Kapitel werden zwei klinische Szenarien unterschieden:

- Szenario 1: Patienten mit Beschwerden und der Frage nach einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK ohne Vorgeschichte einer KHK.
- Szenario 2: Patienten mit Beschwerden und der Frage nach einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK mit Vorgeschichte einer KHK.

Zunächst wird in den folgenden Unterkapiteln jeweils von Szenario 1 ausgegangen. Für den Fall, dass für Szenario 2 Besonderheiten gelten, werden diese zusätzlich beschrieben.

5.1.1 Differentialdiagnosen

Hausärztliche Versorgungsebene

Ausgangspunkt (differential-)diagnostischer Überlegungen ist in der Primärversorgung ein Symptom, im Falle der chronischen KHK in der Regel das Leitsymptom „Brustschmerz“. Bei 8 - 11% der Personen, die ihren Hausarzt mit dem Beratungsanlass Brustschmerz aufsuchen, ist eine chronische KHK die Ursache der Beschwerden [32-34]. Es kommen grundsätzlich eine Vielzahl von alternativen Ursachen in Betracht. Deren differentialdiagnostische Relevanz wird jedoch nicht nur durch die jeweilige Prognose („abwendbar gefährlicher Verlauf“), sondern auch durch ihre Häufigkeit als Ursache des Brustschmerzes bestimmt. Tabelle 6 nennt die Häufigkeit verschiedener Differentialdiagnosen bei Patienten mit Brustschmerz in der Primärversorgung. Als differentialdiagnostisch besonders relevant können daher in der Primärversorgung neben der chronischen KHK das Brustwand Syndrom, psychogene Ursachen, Atemwegsinfekte, ösophageale Ursachen und das akute Koronarsyndrom gelten. Deutlich seltener sind dagegen die nicht-ischämischen kardiovaskulären Erkrankungen.

Tabelle 6: Ursachen des Brustschmerzes

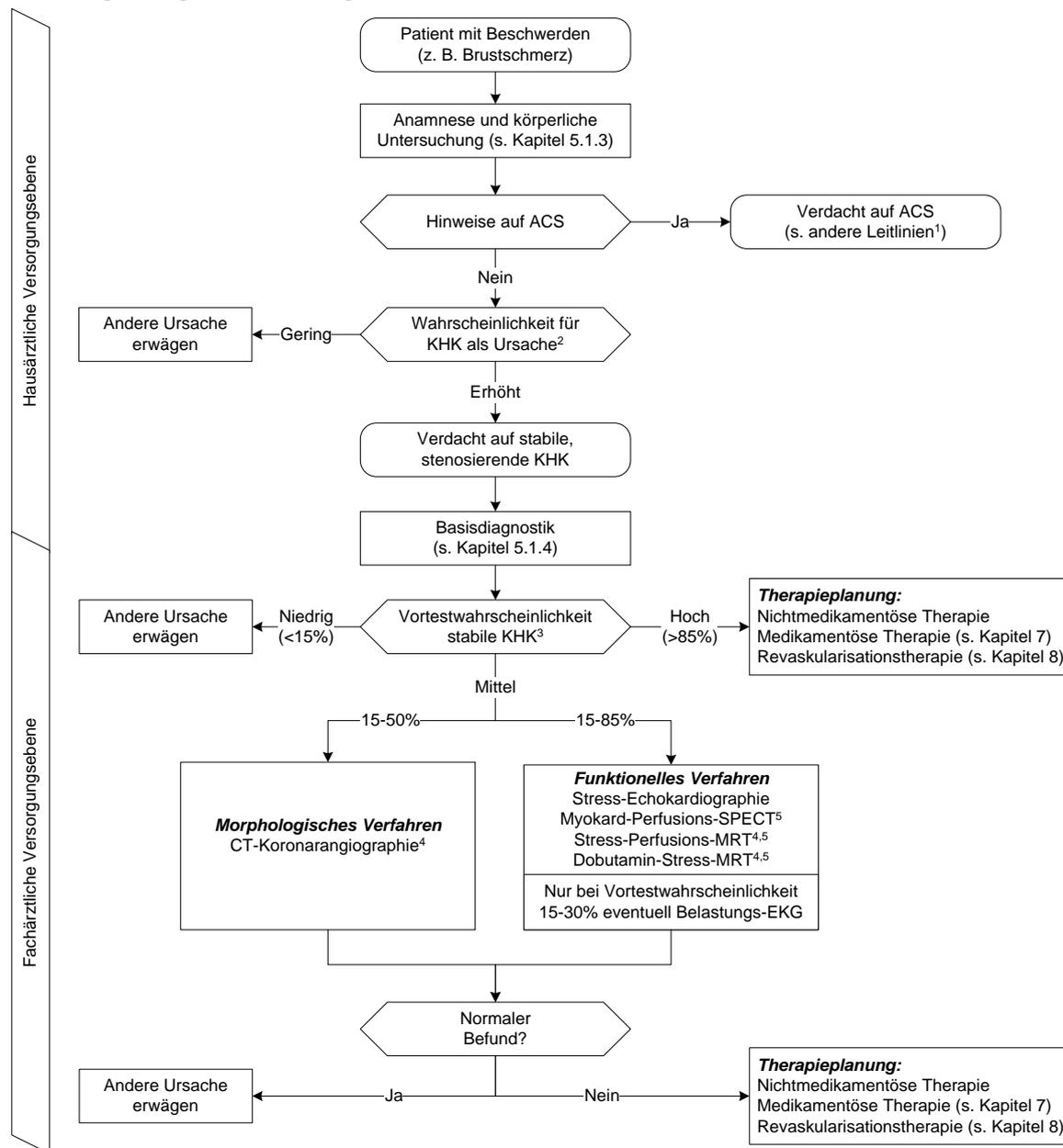
Ursache des Brustschmerzes	Häufigkeit	Prozent
Chronische KHK	75/672 [32]	8-11%
	135/1212 [33]	
	71/868 [34]	
Akutes Koronarsyndrom	10/672 [32]	2-4%
	44/1212 [33]	
	21/868 [34]	
Brustwand Syndrom	287/672 [32]	43-47%
	565/1212 [33]	
Psychogene Ursachen	77/672 [32]	10-12%
	115/1212 [33]	
Erkrankungen der Atemwege	69/672 [32]	10-12%
	146/1212 [33]	
Ösophageale Ursachen	48/672 [32]	4-7%
	42/1212 [33]	
Hypertensive Krise	5/672 [32]	1-4%
	48/1212 [33]	
Arrhythmien	10/672 [32]	1-2%
	10/1212 [35]	
Lungenembolie	2/672 [32]	< 0,5%
	1/1212 [35]	
Aortenstenose	1/672 [32]	< 0,5%
Myo-/Perikarditis	3/1212 [35]	< 0,5%
Kardiomyopathie	4/672 [32]	< 0,5%
Aortendissektion	0/672 [32]	< 0,5%
	0/1212 [35]	

Kardiologische Versorgungsebene

Bei unklaren Brustschmerzen ist bei 20-25% der Fälle mit kardialen Ursachen zu rechnen, der Anteil des akuten Koronarsyndroms wechselt je nach Einzugsgebiet. Differentialdiagnostisch sind neben Herzinfarkt Klappenerkrankungen (besonders Aortklappenstenosen), Aortendissektion und entzündliche Erkrankungen des Myokards und/oder Perikards zu bedenken. Gelegentlich können auch Herzrhythmusstörungen (z. B. neu einsetzendes Vorhofflimmern) mit unspezifischen Brustschmerzen einhergehen. Nächsthäufig sind für Brustschmerzen ursächlich gastrointestinale (Gastritis, Ulcus, Reflux, Cholecystitis), orthopädische Erkrankungen (HWS-BWS Syndrom, Intercostalneuralgien) und psychische Erkrankungen sowie psychogene Symptombildung zu nennen.

5.1.2 Algorithmus: Diagnostisches Vorgehen bei (Verdacht auf) eine stabile stenosierende KHK

Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen



Legende:

- ¹ Für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird auf die Leitlinien siehe Literaturstellen [18-25] verwiesen.
- ² Wahrscheinlichkeit für KHK als Ursache (siehe Marburger Herz-Score Tabelle 8, Kapitel 5.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung)
- ³ Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (siehe Tabelle 9, Kapitel 5.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung)
- ⁴ Derzeit nicht im Leistungsumfang der GKV, kann im Rahmen von IV-Verträgen erstattet werden
- ⁵ Teilweise handelt es sich bei den eingesetzten Arzneimitteln um einen Off-Label-Use. Hierzu müssen die im Hintergrundtext beschriebenen Kriterien beachtet werden.

5.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-1 Psychische, somatische und soziale Informationen sollen von Beginn an erhoben und verknüpft werden, um eine frühzeitige Fixierung auf somatische Ursachen zu vermeiden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK und der Fähigkeit/Bereitschaft des Patienten zur Änderung gesundheitsschädlicher Verhaltensweisen. Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle [36].

Abgesehen von akuten Notfallsituationen mit unmittelbarem Handlungsbedarf sollte die Diagnostik im Allgemeinen und das Anamnesegespräch im Besonderen ergebnisoffen erfolgen und simultan zur Diagnostik einer möglichen KHK auch alternative Beschwerdeursachen gleichberechtigt in Erwägung ziehen [35]. Psychische, somatische und soziale Informationen sind von Beginn an parallel zu erheben und zu verknüpfen, um so eine frühzeitige Fixierung vor allem auf somatische Ursachen zu vermeiden. Zunächst somatisch, dann psychisch abzuklären, ist obsolet [35]. Die körperliche Untersuchung erfolgt nach der Anamneseerhebung; spezifische körperliche Untersuchungsbefunde für die stenosierende KHK bestehen nicht, eher indirekte Hinweise.

Bei Symptomen, die in Richtung einer KHK weisen (vor allem Brustschmerz), zielen Anamnese und körperliche Untersuchung zunächst darauf ab, solche Patienten zu identifizieren, bei denen aufgrund einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer KHK eine andere Ursache der Beschwerden erwogen werden soll bzw. eine weitere Diagnostik zur Abklärung einer KHK zunächst nicht indiziert ist.

Ergibt sich aber aufgrund dieser ersten Einschätzung die Verdachtsdiagnose einer KHK, sind die weiteren Ziele der Anamnese:

- die Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK, um die Auswahl und Interpretation der weiterführenden Diagnostik zu leiten (siehe Kapitel 5.1.5);
- die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofiles zur Planung der Therapie [36], ggf. die orientierende Diagnostik alternativer Beschwerdeursachen;
- die frühzeitige Identifikation abwendbar ungünstiger objektiver und subjektiver Verläufe bei Patienten mit bekannter KHK;
- die Ermittlung der Bereitschaft zur bzw. Barrieren gegen eine Veränderung des Gesundheitsverhaltens beim Vorliegen verhaltensabhängiger Risikofaktoren mit und ohne KHK;
- das Monitoring primär- und sekundärpräventiver Behandlungen im Verlauf;

Im Folgenden wird bezüglich der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer KHK zwischen der hausärztlichen und der kardiologischen Ebene unterschieden. Auf beiden Ebenen liegen etablierte quantitative Beurteilungskriterien vor, die prospektiv an den entsprechenden Patientenkollektiven validiert wurden.

Hausärztliche Versorgungsebene

Im Rahmen der Erstellung der DEGAM-Leitlinie Brustschmerz wurde eine umfangreiche Literaturrecherche zur Beantwortung der Fragestellung durchgeführt, welche Aussagekraft Symptome und Risikofaktoren hinsichtlich der Diagnose einer (stabilen) KHK bei Patienten mit Brustschmerz im hausärztlichen Bereich haben [35]. Zwei Studien [37; 38] (zitiert nach [35]) wurden aufgrund der Fragestellung, der Studienpopulationen und ihrer methodischen Qualität als besonders relevant für die hausärztliche Versorgungsebene angesehen. Zusätzlich wurde Ängstlichkeit (Herzangst) zum Zeitpunkt der Diagnostik als negativer Prädiktor einer KHK aufgenommen. In einer systematischen Übersichtsarbeit aus 2002, in der Beobachtungsstudien zusammengefasst wurden, wurde gezeigt, dass zum Zeitpunkt der Diagnose mehr Patienten mit einer nicht-kardialen Angina-Symptomatik Angstsymptome zeigen, als Patienten mit einer KHK [39]. Eine generalisierte Angst- oder Panikstörung ist davon abzugrenzen (siehe auch Kapitel 5.1.4). Tabelle 7 nennt hilfreiche Zeichen und Symptome, die für bzw. gegen eine KHK als Ursache von Brustschmerzen sprechen.

Tabelle 7: Hilfreiche Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK als Ursache von Brustschmerzen (hausärztliche Versorgungsebene) bei Patienten mit und ohne vorbekannte KHK

Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht und Alter (Männer \geq 55 J. und Frauen \geq 65 J.) (+) [35] • Bekannte vaskuläre Erkrankung (bekannte KHK, periphere AVK, Z.n. Schlaganfall/TIA) (+) [35] • Bekannte Herzinsuffizienz (+) [35] • Bekannter Diabetes mellitus (+) [35] • Beschwerden sind abhängig von körperlicher Belastung (+) [35] • Keine Druckempfindlichkeit/Schmerz durch Palpation nicht reproduzierbar (+) [35] • Der Patient denkt, dass der Schmerz vom Herzen kommt (+) [35] • Stechender Schmerz (-) [35] • Husten (-) [35] • Schmerzdauer zwischen 1-60 Minuten (+) [35] • Substernaler Schmerz (+) [35] • Ängstlichkeit (Herzangst) zum Zeitpunkt der Diagnostik (-) [39]
<p>Ein (+) erhöht und ein (-) reduziert die Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes. Keines der Kriterien besitzt für sich allein eine ausreichende Aussagekraft. Grundsätzlich müssen mehrere Kriterien in Kombination berücksichtigt werden.</p>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-2 Auf der hausärztlichen Versorgungsebene soll bei Brustschmerzpatienten die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK mittels des Marburger Herz-Scores eingeschätzt werden (siehe Abbildung 3). Literatur: [34; 40] zitiert nach [35] (LoE: 2+)</p>	
<p>5-3 Ein Marburger Herz-Score-Wert \leq 2 Punkte weist auf eine Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK von durchschnittlich kleiner 5% hin. Bei der Interpretation ist stets auch das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen. Literatur: [34; 40], zitiert nach [35] (LoE: 2+)</p>	<p>Statement</p>

Die Autoren der DEGAM-Leitlinie „Brustschmerz“ empfehlen für die hausärztliche Versorgungsebene zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK bei Brustschmerzpatienten den Marburger Herz-Score (MHS) [35]. Diese auf fünf Kriterien beruhende klinische Entscheidungsregel (siehe Tabelle 8) wurde in einer prospektiven, diagnostischen Studie entwickelt [40]. Mittlerweile liegen die Ergebnisse zweier externer Validierungen vor [34; 40]. Der MHS zeigte sich robust vor allem zum Ausschluss einer KHK als Ursache des Brustschmerzes. Bei einem Score-Wert \leq 2 lag die Wahrscheinlichkeit einer KHK in beiden Validierungsstudien unter 2,5%.

Tabelle 8: Marburger Herz-Score – Kriterien und Bewertung [35]

Kriterium	Punktzahl
Geschlecht und Alter (Männer \geq 55 Jahre und Frauen \geq 65 Jahre)	1
Bekannte vaskuläre Erkrankung	1
Beschwerden sind belastungsabhängig	1
Schmerzen sind durch Palpation nicht reproduzierbar	1
Der Patient vermutet, dass der Schmerz vom Herzen kommt	1

Kriterium	Punktzahl
Für den Score werden die Punkte summiert. Interpretation: <ul style="list-style-type: none"> • Score-Wert 0-2: < 2,5% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes • Score-Wert 3: ca 17% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes • Score-Wert 4-5: ca 50% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes 	
Bei der Interpretation ist stets auch das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen. Die Angaben zur Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK basieren auf zwei Validierungsstudien [34; 40].	

Kardiologische Versorgungsebene

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-4</p> <p>Zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit im kardiologischen Bereich soll die Tabelle 9 herangezogen werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [31; 41]</p>	

In der Studie von Genders et al wurde das bisher in den meisten Leitlinien verwendete Model von Diamond-Forrester zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeiten für eine stenosierende KHK in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Symptomatik für den stationären und ambulant-kardiologischen Bereich bestimmt (siehe Tabelle 9) [31; 41]. Das Model wurde unter Verwendung von Daten aus europäischen Universitätskliniken aktualisiert. Die berechneten Vortestwahrscheinlichkeiten können daher nicht direkt in den hausärztlichen Versorgungsbereich übertragen werden. Diesen Daten wurde folgende Definition von Angina-pectoris-Beschwerden zugrunde gelegt [41] zitiert nach [42; 43]:

1. einengende Beschwerden, die entweder retrosternal oder im Nacken, Schulter, Kiefer oder Arm lokalisiert sind;
2. verstärkt durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress;
3. Besserung durch Ruhe und/oder Nitro innerhalb von fünf Minuten.

Eine typische Angina pectoris wird bei Zutreffen von drei der o. g. Punkte definiert.

Eine atypische Angina pectoris wird bei Zutreffen von zwei der o. g. Punkte definiert.

Ein nicht-anginöser Brustschmerz wird bei Zutreffen von einem oder keinem der o. g. Punkte definiert.

Tabelle 9: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerz Symptomatik (siehe Abbildung 5)

	typische Angina pectoris		atypische Angina pectoris		nicht-anginöse Brustschmerzen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Alter* [Jahre]						
30–39	59%	28%	29%	10%	18%	5%
40–49	69%	37%	38%	14%	25%	8%
50–59	77%	47%	49%	20%	34%	12%
60–69	84%	58%	59%	28%	44%	17%
70–79	89%	68%	69%	37%	54%	24%
> 80	93%	76%	78%	47%	65%	32%

* Ermittelte Wahrscheinlichkeiten für die Altersgruppen stellen die jeweiligen Schätzwerte für Patienten im Alter von 35, 45, 55, 65, 75 bzw. 85 Jahren dar.

Die Festlegung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK ist auf kardiologischer Ebene von Bedeutung für die Wahl der weiterführenden, apparativen Diagnostik (siehe Kapitel 5.1.5). Gemäss Bayes-Theorem

ist die Nachtestwahrscheinlichkeit eines diagnostischen Tests nicht nur von dessen diagnostischer Genauigkeit, sondern auch von der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen der entsprechenden Erkrankung abhängig.

5.1.4 Basisdiagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-5 Patienten, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollen ein Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen erhalten.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [35; 44]</p>	<p>↑↑</p>

Bei Patienten mit Brustschmerzen und der Verdachtsdiagnose einer KHK soll ein Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen geschrieben werden. Systematische Literaturübersichten zeigten eine generell geringe Aussagekraft des Ruhe-EKGs bei Patienten mit stabilen Brustschmerzen bzw. zum Nachweis einer stabilen KHK [45; 46]. Insbesondere zeigte sich, dass ein normaler EKG-Befund allein eine KHK nicht zuverlässig ausschließt. Q-Zacken im Sinne eines alten Infarktes, ST-Strecken- bzw. T-Wellenveränderungen können Hinweise auf eine bestehende KHK liefern [44]. Dies ist vor allem dann hilfreich, wenn anamnestisch noch keine KHK bekannt ist. Zudem können Veränderungen des Ruhe-EKGs zur Abgrenzung der stabilen KHK von relevanten Differentialdiagnosen, vor allem des akuten Koronarsyndroms (ACS), hilfreich sein [35]. Da alle EKG-Veränderungen, die für ein ACS sprechen, zwar eine hohe Spezifität, aber eine nur geringe Sensitivität aufweisen, gilt auch hier, dass ein normales EKG allein ein ACS nicht zuverlässig ausschließt. Zusätzlich sind bestimmte Veränderungen im Ruhe-EKG wichtig für die Wahl eines möglichen nicht-invasiven Tests (siehe Kapitel 5.1.5).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-6 Patienten, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollten eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe erhalten.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↑</p>

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 [31; 47-49]. Die linksventrikuläre Funktion ist außerdem ein wichtiger prognostischer Indikator und erfordert bei Insuffizienz eine angepasste medikamentöse Therapie [50]. Die Erkennung einer begleitenden diastolischen Dysfunktion, hypertensiven Herzerkrankung oder Rechtsherzbelastung liefert zudem eine Erklärung für Dyspnoe [51-55]. 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 Informationen [56].

Bei pathologischen Herzgeräuschen kann die Echokardiographie Klappenvitien wie eine Aortenstenose oder Mitralsuffizienz quantifizieren und meist die Genese bestimmen [57; 58]. Dies ist insbesondere deshalb von Wichtigkeit, da diese Erkrankungen nicht selten zusätzlich zu einer KHK bestehen, oder sich bei bekannter KHK im Laufe der Zeit entwickeln können. Eine mögliche Genese von ventrikulären Arrhythmien ist ein LV-Aneurysma, welches mit der Echokardiographie erkannt werden kann [59].

5.1.5 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-7</p> <p>Die Wahl des nicht-invasiven Verfahrens soll abhängig gemacht werden von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (siehe Abbildung 5 bzw. Tabelle 9); • der Eignung des Patienten für den entsprechenden Test; • testbezogenen Risiken; • den vor Ort verfügbaren Gerätschaften und der lokalen Expertise. <p>Expertenkonsens, (LoE 4)</p>	<p>↑↑</p>
<p>5-8</p> <p>Bei Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (< 15%) sollte zum Nachweis einer stenosierenden KHK kein Verfahren zur Diagnostik angewendet werden, sondern eine andere Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [60-67], (LoE 4)</p>	<p>↑</p>
<p>5-9</p> <p>Bei Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (> 85%) sollte ohne weitere Diagnostik eine stenosierende KHK als Ursache der Beschwerden angenommen und mit der Therapieplanung (siehe Kapitel 6, 7, 8) begonnen werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [60-67], (LoE 4)</p>	<p>↑</p>
<p>5-10</p> <p>Bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (15-85%) sollten zur weiteren Diagnostik nicht-invasive Verfahren angewendet werden, um den Verdacht auf eine stenosierende KHK weitgehend einzugrenzen (siehe Abbildung 5).</p> <p>Literatur: [60-67], (LoE 2+)</p>	<p>↑</p>
<p>5-11</p> <p>Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit > 30% liegt bei einem negativen Belastungs-EKG die Nachtestwahrscheinlichkeit im Durchschnitt noch immer über 15%, so dass weitere Tests erforderlich bleiben.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [46; 68]</p>	<p>Statement</p>
<p>5-12</p> <p>Bei Patienten mit bekannter KHK und dem klinischen Verdacht auf eine Progredienz der Erkrankung, sollten zur weiteren Diagnostik bevorzugt bildgebende funktionelle nicht-invasive Verfahren angewendet werden. Sofern eine Voruntersuchung mit einem dieser Verfahren verfügbar ist, sollte aufgrund der Vergleichbarkeit möglichst dasselbe Verfahren erneut eingesetzt werden.</p> <p>Expertenkonsens, (LoE 4)</p>	<p>↑</p>

Die Wahl des initialen nicht-invasiven Verfahrens ist von den vor Ort verfügbaren Gerätschaften und der lokalen Expertise abhängig zu machen. Desweiteren sind die Eignung des Patienten für den entsprechenden Test, testbezogene Risiken, sowie die Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei der Wahl des diagnostischen Verfahrens zu berücksichtigen (siehe Tabelle 10). Auch die Risiken der einzelnen Verfahren sind bei der Wahl des Tests zu berücksichtigen und in das Gesamtbild einzuordnen. Zu den Risiken zählen die Strahlenexposition bei Anwendung von Röntgen- und Radionuklid-Techniken, aber auch die unerwünschten Wirkungen von

Kontrastmitteln sowie Komplikationen von Belastungstests und invasiven Prozeduren. Diese Risiken sind zwar in einzelnen speziellen Situationen relevant, wie bei Niereninsuffizienz (eingeschränkte Anwendbarkeit von Kontrastmitteln) oder bei jungen Patienten (Vermeidung strahlenexponierender Verfahren). Insgesamt ist das Risiko aller nicht-invasiven Verfahren jedoch als gering einzustufen, insbesondere im Vergleich zu dem Risiko das von der im Raum stehenden Erkrankung der KHK selbst ausgeht [69].

Grundsätzlich gibt es zwei unterschiedliche Ansätze zum nicht-invasiven Nachweis der KHK:

1. Funktionelle Verfahren: Diese Verfahren weisen nicht Stenosen sondern die Folgen der Gefäßveränderungen nach. Da auch hochgradige Stenosen in Ruhe vollständig kompensiert werden können, ist für alle Verfahren eine körperliche oder pharmakologische Belastung erforderlich. Methoden wie das Belastungs-EKG, die Stress-Echokardiographie, die Myokard-Perfusions-SPECT, die Myokard-Perfusions-PET, das Dobutamin-Stress-MRT und das Stress-Perfusions-MRT zeigen die elektrophysiologischen (EKG-Veränderung), hämodynamischen (Perfusionsstörung) oder metabolischen (Wandbewegungsstörung) Folgen einer belastungsinduzierten Myokardischämie.
2. Morphologische Verfahren: Die native Computertomographie ermöglicht die direkte Visualisierung von Koronarkalk als Ausdruck der koronaren Arteriosklerose. Die kontrastverstärkte Mehrschicht-Spiral-CT ermöglicht eine nicht-invasive Koronarangiographie mit dem direkten Nachweis von Gefäßstenosen vergleichbar mit der invasiven, Katheter basierten Koronarangiographie. Beide Verfahren ermöglichen auch den Nachweis subklinischer Gefäßveränderungen, d. h. es können auch Läsionen nachgewiesen werden, die noch keine funktionellen Auswirkungen (myokardiale Ischämie) haben.

Die Evidenz zu den Testgütekriterien der diagnostischen Verfahren wird im Folgenden in Kürze beschrieben. Für alle Verfahren fand sich in den verschiedenen Meta-Analysen zur diagnostischen und prognostischen Aussagekraft eine große Varianz der Ergebnisse. Dies ist zum einen auf eine hohe klinische aber auch methodische Heterogenität der Primärstudien, zum anderen auf die schnelle Weiterentwicklung der vielen bildgebenden Verfahren zurückzuführen.

Die Wahl des Bereiches von 15 bis 85% als mittlere Vortestwahrscheinlichkeit rechtfertigt sich durch die Genauigkeit der nicht-invasiven Tests, die häufig eine Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer KHK im Bereich von 85% aufweisen (siehe Kapitel 5.1.5.1 bis 5.1.5.5). Da somit 15% aller Testergebnisse falsch sind, würden bei Vortestwahrscheinlichkeiten von < 15% (niedrig) oder > 85% (hoch) häufiger falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse resultieren, als wenn kein Test durchgeführt würde. In diesen Gruppen mit niedriger bzw. hoher Vortestwahrscheinlichkeit ist es somit vor diagnostischem Hintergrund besser, direkt anzunehmen, dass keine stenosierende KHK bzw. eine stenosierende KHK vorliegt.

Aber auch im Bereich der mittleren Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15% und 85%, in dem eine nicht-invasive Diagnostik empfohlen wird, ist die Wertigkeit der einzelnen nicht-invasiven Verfahren differenziert zu betrachten: Da das Belastungs-EKG eine eingeschränkte Genauigkeit, insbesondere eine eingeschränkte Sensitivität aufweist, ist es zum Ausschluss einer KHK schon bei im niedrig-mittleren Bereich gelegenen Vortestwahrscheinlichkeiten und darüber nicht mehr geeignet. Zumindest bei Patienten mit im oberen mittleren Bereich gelegenen Wahrscheinlichkeiten wird daher die Verbindung mit einem bildgebenden Verfahren bevorzugt. Morphologische Verfahren wie die CT-Koronarangiographie können bei negativem Befund eine KHK sehr sicher ausschließen (hoher negativer prädiktiver Wert), haben beim Nachweis einer Koronar-Arteriosklerose jedoch Einschränkungen in der Beurteilung bzgl. stenosierender oder nicht-stenosierender KHK. Der Einsatz einer CT-Koronarangiographie wird deshalb auch nur bei niedrig-mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit empfohlen und sollte bei unklarem Ergebnis von einem funktionellen Test gefolgt werden. Die funktionellen bildgebenden Verfahren (Stress-Echokardiographie, Dobutamin-Stress-MRT, Stress-Perfusions-MRT und Myokard-Perfusions-SPECT) werden beim gesamten Spektrum der mittleren Vortestwahrscheinlichkeit als effektive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden KHK empfohlen. Dies steht in Einklang mit den Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) von 2013 [31].

5.1.5.1 Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG ist ein häufig genutztes und weit verbreitetes diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer myokardialen Ischämie als Ursache entsprechender Beschwerden [36]. Einzige Belastungsform ist die körperliche Belastung, in der Regel via Fahrrad- oder Laufbandergometer mit standardisierten Belastungsprofilen. Die Interpretation beinhaltet Kriterien der Leistungskapazität, klinische und hämodynamische Größen und elektrographische Veränderungen [70]. Notwendige Voraussetzung für eine Interpretation ist eine ausreichende körperliche Belastung (> 85% der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz) oder der symptomlimitierte Abbruch. Zur Festlegung der altersentsprechenden Herzfrequenz hat sich die Formel "220 – Lebensalter" bewährt [35; 35; 71]. Als Standardkriterium zum Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie gilt die horizontale oder deszendie-

rende ST-Streckensenkung ≥ 1 mm bzw. die ST-Streckenhebung ≥ 1 mm ohne vorbestehende Q-Zacke gemessen 60-80 msec hinter dem J-Punkt während der Belastung oder in der Erholungsphase. Weitere klinische Hinweise auf eine Ischämie sind belastungsinduzierte Thoraxschmerzen oder Dyspnoe, reduzierte Leistungskapazität, verzögerter Herzfrequenzanstieg, unzureichender systolischer Blutdruckanstieg bzw. Hypotonie während der Untersuchung [70].

Absolute Kontraindikationen sind der akute Myokardinfarkt bzw. das akute Koronarsyndrom, symptomatische Herzrhythmusstörungen, symptomatische, schwere Aortenstenose, symptomatische, schwere Herzinsuffizienz, akute Endo-, Myo- oder Perikarditis, die akute Lungenembolie und die akute Aortendissektion [36; 70]. Vorteile sind die flächendeckende Verfügbarkeit und Erfahrung mit dem Verfahren [36], der geringe technische Aufwand, die niedrigen Kosten, die fehlende Strahlenexposition und die geringe Komplikationsrate (Ein Todesfall oder Myokardinfarkt / 2 500 Untersuchungen) [72].

Mit Blick auf den diagnostischen Stellenwert stellt die im Vergleich zu anderen Testverfahren geringere diagnostische Aussagekraft bei der Diagnose einer KHK als Ursache von z. B. Brustbeschwerden ein Problem dar. Eine Meta-Analyse von 147 Studien (ca. 24 000 Patienten) zur diagnostischen Aussagekraft des Belastungs-EKGs (ST-Senkung) berichtet eine große Spannweite der Sensitivität (23-100%; gewichteter Mittelwert = 68%) und der Spezifität (17-100%; gewichteter Mittelwert = 77%) [73]. Mant et al [46] berechneten in einer Meta-Analyse, in der insgesamt 119 Studien einbezogen worden waren, für die ST-Senkung ≥ 1 mm (71 Studien) eine $LR+ = 2,79$ sowie eine $LR- = 0,44$ (jeweils gewichtete Mittelwerte). Wurden nur Studien berücksichtigt, die ausschließlich Patienten mit Thoraxschmerzen einschlossen (34 Studien), führte dies zu einer geringfügigen Verbesserung ($LR+ = 3,1$ und $LR- = 0,38$). Ähnliche Werte finden sich auch bei Banerjee et al [68]. Zwei Meta-Analysen zeigten eine generell geringere diagnostische Aussagekraft bei Frauen [46; 74]. Das Belastungs-EKG besitzt keine Aussagekraft bei unzureichender körperlicher Belastbarkeit, WPW, Kammer-Rhythmus, ST-Senkung > 1 mm in Ruhe und komplettem Linksschenkelblock [70]. Die diagnostische Aussagekraft ist zudem eingeschränkt bei Frauen, bei Digitalis-, Nitrat- bzw. β -Blocker-Einnahme und einer ST-Streckensenkung in Ruhe von 0-1 mm [46; 74].

Geht man von einer Vortestwahrscheinlichkeit aufgrund von Anamnese und Befund von 30-50% aus, liegt die Nachtestwahrscheinlichkeit bei einem negativen Befund im Belastungs-EKG zwischen 15-30% (eigene Berechnungen aufgrund der Angaben zur LR in Mant et al [46]). Erst bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von $\leq 30\%$ kann ein negativer Befund eine KHK mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ($< 15\%$) ausschließen. Ein möglicher Schaden infolge eines falsch negativen Befundes ist vor allem bei Patienten gegeben, bei denen eine KHK bisher nicht bekannt ist und die daher noch keine entsprechende medikamentöse Therapie erhalten.

Neben diagnostischen Aussagen erlaubt das Belastungs-EKG die Beurteilung der Prognose (z. B. von Patienten mit bestätigter KHK) und der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit (z. B. vor Beginn eines Sportprogramms).

5.1.5.2 Stress-Echokardiographie

Der Nachweis der koronaren Herzkrankheit mittels Stress-Echokardiographie erfolgt in erster Linie durch den Nachweis einer durch Belastung induzierbaren, reversiblen regionalen Wandbewegungsstörung als Folge der Myokardischämie. Mögliche Belastungsformen sind die körperliche Belastung via Ergometrie (Fahrrad oder Laufband) oder die pharmakologische Belastung mittels Katecholaminen (Dobutamin) oder Vasodilatoren (Adenosin). Bei der Anwendung von Adenosin handelt es sich um einen Off-Label-Use. Hierfür müssen die folgenden Kriterien beachtet werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Details zur Durchführung können den Leitlinien der ESC und der ASE entnommen werden [75; 76].

Eine Meta-Analyse aus 2012 [60], die nur prospektive Studien ohne Verifizierungsbias eingeschlossen hat, zeigte eine Sensitivität von 87% (95% KI 81-91%) und eine Spezifität von 89% (95% KI 58-98%) für eine gemischte Population aus Patienten mit KHK oder Verdacht auf KHK. (Nur Patienten mit Verdacht auf KHK: Sensitivität: 88% (95% KI 60-97%), Spezifität von 72% (95% KI 56-83%). In einer Meta-Analyse von Studien mit körperlicher Belastung, lag der negative prädiktive Wert für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt und kardiale Mortalität bei 98,8% (95% KI 98,5-99,0%) nach 36 Monaten [77].

5.1.5.3 Nuklearmedizinische Perfusionsdiagnostik

Myokard-Perfusions-SPECT

Die Myokard-Perfusions-SPECT (Single-Photonen-Emissionstomographie) ist das nuklearmedizinische Standardverfahren zur Darstellung der myokardialen Durchblutungssituation. Der Nachweis der KHK erfolgt durch eine maximale Steigerung der myokardialen Perfusion. Belastungsformen sind – wie beim Belastungs-EKG und der Stress-Echokardiographie – die körperliche Belastung via Ergometrie (Fahrrad oder Laufband) oder alternativ bei körperlichen Limitationen die pharmakologische Belastung mit den Vasodilatoren (Adenosin oder Regadenoson) oder in selteneren Fällen mit Dobutamin, wenn Kontraindikationen für Vasodilatoren bestehen. (Getriggerte) Aufnahmen unter einer Gammakamera erfolgen, zeitlich und räumlich von der Belastung getrennt, 15 bis 60 Minuten nach Injektion eines Radiopharmakons (Tc-99m-Sestamibi oder Tc-99m-Tetrofosmin, Halbwertszeit 6 h), das sich in Abhängigkeit von Vitalität und Perfusion im Herzmuskelgewebe anreichert. Das früher verwendete Tl-201 sollte aufgrund hoher Strahlendosen nicht mehr angewendet werden. Eine homogene Aufnahme des Radiopharmakons unter Belastung entspricht einem Normalbefund. Eine zweite Untersuchung mit Injektion des Radiopharmakons in Ruhe ist erforderlich, wenn sich pathologische Befunde in der Belastungsaufnahme zeigen. Details zur Durchführung können der S1-Handlungsempfehlung zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie entnommen werden (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/031-006.html) [78].

Von den Meta-Analysen aus 2012 und 2014 wurden drei mit dem Referenzstandard Koronarangiographie durchgeführt. Die Originalstudien sind sehr heterogen, weisen einen Publikationsbias auf und sind häufig von geringer Qualität. Abhängig von den Ein- und Ausschlusskriterien lag die Sensitivität bei 70% (95% KI 58-79%) [61], bei 83% (95% KI 73-89%) [60] oder bei 88% (95% KI 84-91%) [62]. Die Spezifität lag bei 76% (95% KI 66-83%) [61], bei 79% (95% KI 66-87%) [60] oder bei 79% (95% KI 75-83%) [62]. Eine weitere Meta-Analyse aus 2014 untersuchte die Testgüteparameter der Myokard-Perfusions-SPECT mit der fraktionierten Flussreserve (FFR). Sie zeigte eine moderate Übereinstimmung, Sensitivität (95% KI 70-83%) und Spezifität (95% KI 67-84%) lagen bei 77% [79]. In einer Meta-Analyse von Studien mit körperlicher Belastung lag der negative prädiktive Wert für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt und kardiale Mortalität bei 98,8% (95% KI 98,5-99,0%) nach 36 Monaten [77].

Myokard-Perfusions-PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur kardialen Perfusionsmessung wird mit den kurzlebigen Radiopharmaka N-13-Ammoniak, O-15-Wasser oder Rubidium-82 durchgeführt. Die Vorteile der Myokard-Perfusions-PET gegenüber der Myokard-Perfusions-SPECT liegen in einer höheren räumlichen Auflösung, einer äußerst genauen Schwächungskorrektur (durch eine low-dose CT), einer niedrigeren Strahlenexposition aufgrund kürzerer Halbwertszeiten, und günstigeren kinetischen Eigenschaften der verwendeten Radiopharmaka. Hierdurch ist es möglich, die Perfusion des Myokards absolut zu quantifizieren und im Vergleich zur Myokard-Perfusions-SPECT die diagnostische Genauigkeit, insbesondere bei Dreifäßerkrankungen und/oder Mikroangiopathien zu verbessern. Die Untersuchung wird unter Belastung mit den Vasodilatoren Adenosin oder Regadenoson und in Ruhe durchgeführt, jeweils nach Injektion eines der oben genannten Radiopharmaka. Details zur Durchführung können der S1-Handlungsempfehlung zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie (AWMF-Registernummer 031-006) entnommen werden (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/031-006.html) [78]. Die Myokard-Perfusions-PET hat aufgrund ihrer limitierten Verfügbarkeit nur eine geringe Bedeutung im klinischen Alltag.

In der oben aufgeführten Meta-Analyse, welche die Myokard-Perfusion-PET mit der Myokard-Perfusions-SPECT verglich, lag die Sensitivität der Myokard-Perfusion-PET für den Nachweis einer $\geq 50\%$ Stenose bei 92,6% (95% KI 88-96%) und die Spezifität bei 81% (95% KI 67-90%) [61].

5.1.5.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Stress-Perfusions-MRT

Bei der Stress-Perfusions-MRT wird während der Infusion eines Vasodilatators (Adenosin oder Regadenoson) ein MR-Kontrastmittel im Bolus appliziert und die Passage durch das Herz mit ultraschnellen MR-Sequenzen aufgezeichnet. Bei der Anwendung von Adenosin und Regadenoson handelt es sich um einen Off-Label-Use. Hierfür müssen die folgenden Kriterien beachtet werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Als Kontrastmittel werden Gadolinium haltige Verbindungen in Standarddosie-

rungen eingesetzt. Die Untersuchung kann an fast allen modernen klinischen 1,5 und 3.0 T Systemen durchgeführt werden. Die Untersuchung wird typischerweise mit einer Cine-MRT zur Wandbewegungsanalyse sowie einer Messung zur Beurteilung der myokardialen Vitalität (Late Gadolinium Enhancement) kombiniert und ermöglicht dadurch in etwa 30 Minuten eine umfassende Beurteilung des Herzens. Details zur Durchführung können den Leitlinien der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) entnommen werden [80].

Eine Meta-Analyse aus 2014 [61] zeigte für die Stress-Perfusions-MRT (mit Adenosin oder Dipyridamol) eine Sensitivität von 79% (95% KI 72-84%) und eine Spezifität von 75% (95% KI 65-83%). In dieser Meta-Analyse, in der nur Studien eingeschlossen wurden, die die Stress-Perfusion-MRT direkt mit der Myokard-Perfusions-SPECT (Referenzstandard: Koronarangiographie) vergleichen, zeigte die Stress-Perfusion-MRT eine höhere Sensitivität als die Myokard-Perfusions-SPECT. Auch im Vergleich von Stress-Echokardiographie, Myokard-Perfusions-SPECT und Stress-Perfusions-MRT in separaten Analysen mit dem Referenzstandard Koronarangiographie, zeigt die Stress-Perfusions-MRT die höchste Sensitivität (91% (95% KI 88-93%)) und Spezifität (80% (95% KI 76-83%)) [60]. Eine weitere Meta-Analyse aus 2013 untersuchte die Testgüteparameter von Stress-Perfusions-MRT im Vergleich mit der fraktionellen Flußreserve (FFR). Sensitivität (95% KI 84-93%) und Spezifität (95% KI 77-91%) lagen bei 89% [81]. In der Übersichtsarbeit von Iwata et al hatte ein negatives Stress-Perfusions-MRT eine gute prognostische Aussagekraft für das Nicht-Auftreten kardialer Endpunkte (Relatives Risiko: 0,09% (95% KI 0,02-0,35%) und MACE (Relatives Risiko: 0,22% (95% KI 0,07-0,66%)) [82].

Dobutamin-Stress-MRT

Bei der Dobutamin-Stress-MRT erfolgt vergleichbar zur Dobutamin-Stress-Echokardiographie eine stufenweise Erhöhung der Dobutamindosis bis zum Erreichen der Zielherzfrequenz. In Ruhe und auf jeder Belastungsstufe wird der linke Ventrikel in mehreren Standardorientierungen mit Cine-Sequenzen zur Wandbewegungsanalyse dargestellt. Nach der Belastung kann zusätzlich Kontrastmittel appliziert werden, um die myokardiale Vitalität (Late Gadolinium Enhancement) zu beurteilen. Bei der Anwendung von Dobutamin bei der Dobutamin-Stress-MRT handelt es sich um einen Off-Label-Use. Hierfür müssen die folgenden Kriterien beachtet werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Da Dobutamin zu Herzrhythmusstörungen und Blutdruckanstiegen führen kann, sind an die Überwachung der Patienten höhere Anforderungen zu stellen. In Kombination mit Messungen zur Vitalität dauert die Untersuchung 45 bis 60 Minuten. Details zur Durchführung können den Leitlinien der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) entnommen werden [80].

Eine Meta-Analyse aus 2007 zeigte für die Dobutamin-Stress-MRT eine Sensitivität von 85% (95% KI 82-90%) und eine Spezifität von 86% (95% KI 81-91%) bei einer KHK-Prävalenz von 69,5% [63]. Im Vergleich zum Stress-Perfusions-MRT war die prognostische Aussagekraft eines negativen Dobutamin-Stress-MRT für das Nicht-Auftreten harter kardialer Endpunkte (Relatives Risiko: 0,36% (95% KI 0,16-0,80%)), sowie für MACE (Relatives Risiko: 0,50% (95% KI 0,44-0,58%)) unterlegen [82].

MR-Koronarangiographie

Neben dem Ischämienachweis ermöglicht die kardiale Magnetresonanztomographie theoretisch auch die nicht invasive Darstellung der Koronararterien. Attraktiv erscheint diese Methode, da keine Kontrastmittelgabe erforderlich ist und die Untersuchung nicht mit einer Strahlenexposition verbunden ist. Das Hauptproblem der MR-Koronarangiographie sind aber bisher nicht zufriedenstellend gelöste technische Herausforderungen, die aus der geringen Größe der Gefäße und der permanenten Bewegung durch Herzkontraktion und Atmung resultieren. Im Konsensuspapier der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie wird für die MR-Koronarangiographie daher weder bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zur Erstdiagnostik noch bei validem Ischämienachweis, noch bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten nach Revaskularisation eine Indikation gesehen [83].

5.1.5.5 Computertomographie (CT)

Die kardiale Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) hat sich seit mehr als zehn Jahren in der Diagnostik der KHK etabliert. Generell muss zwischen der nativen MSCT zur Detektion und Quantifizierung von koronaren Verkalkungen und der kontrastverstärkten MSCT-Angiographie zur Detektion von Koronarstenosen differenziert werden.

CT-Calcium-Scoring

Das Konzept des Calcium-Scorings basiert auf der Annahme, dass das Ausmaß der kalzifizierten Plaques mit dem Ausmaß der nicht-kalzifizierten Plaques („vulnerablen“ Plaques) einhergeht. Basierend auf den Bilddaten wird mit entsprechenden Auswerteprogrammen das Ausmaß der koronaren Verkalkungen quantitativ erfasst. Am häufigsten wird der Agatston-Score verwendet, der die Größe und die Dichte der Verkalkungen berücksichtigt. Die Werte des Agatston-Scores liegen zwischen Null und mehreren Tausend Einheiten. Die Bestimmung des Calcium-Scores lässt keine Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Koronarstenose zu, liefert aber prognostische Informationen, wobei ein hoher Score – unabhängig von traditionellen Risikofaktoren – mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist.

CT-Koronarangiographie

Die kontrastverstärkte MSCT-Angiographie der Koronararterien hat extrem von den technischen Weiterentwicklungen der Computertomographie in den letzten zehn Jahren profitiert. Insbesondere die Verbreiterung der Detektoren mit der Aquisition von bis zu 320 Schichten pro Rotation, die schnelle Rotation der Gantry ($< 0,3$ s), die Dual-Source-Technologie mit zwei Röntgenröhren und zwei Detektoren auf einer Gantry und neue Detektoren ermöglichen die Untersuchung fast aller Patienten mit diagnostischer Bildqualität. Unter optimalen Bedingungen (bradykarder Sinusrhythmus, schlanker Patient, optimiertes Untersuchungsprotokoll) können gute CT-Angiographien auch mit einer effektiven Dosis von weniger als 1 mSv durchgeführt werden. Die koronare CTA detektiert neben den verkalkten auch die nicht-verkalkten Plaques und kann damit Koronarstenosen zuverlässig ausschließen oder nachweisen. Details zur Durchführung können den Leitlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) entnommen werden [84; 85].

In mehreren systematischen Übersichtsarbeiten wurden die morphologischen Informationen der CT-Koronarangiographie mit der invasiven Koronarangiographie verglichen. Die Meta-Analyse von Li et al zeigt eine Sensitivität von 93% (95% KI 91-95%) und eine Spezifität von 86% (95% KI 82-89%) [64]. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit, in der aufgrund der hohen Heterogenität keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, lag die Sensitivität zwischen 88% und 100% und die Spezifität zwischen 64% und 92% [65]. In dem HTA-Bericht von Gorenai et al wurden aufgrund der hohen Heterogenität nur die methodisch hochwertigsten Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen [66]. Bei dieser Auswertung lag die Sensitivität bei 96% (95% KI 93-98%), die Spezifität bei 86% (95% KI 83-89%), die positive Likelihood-Ratio bei 6,38 (95% KI 5,18-7,87) und die negative Likelihood-Ratio bei 0,06 (95% KI 0,03-0,10). Dieser HTA-Bericht berücksichtigt auch gesundheitsökonomische Aspekte und kommt zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit einschließlich 50%iger Vortestwahrscheinlichkeit für KHK die CT-Koronarangiographie im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie kostengünstiger ist.

In einer Meta-Analyse von von Ballmoos et al. [86] wurden nach einer systematischen Literaturrecherche Studien zu der neu verfügbaren koronaren Low-dose-CT-Angiographie mit prospektiver EKG-Triggerung ausgewertet, um den Nutzen für Patienten mit klinischem Verdacht auf eine KHK im Vergleich zur Koronarangiographie, die als Referenzstandard diente, zu untersuchen. In 16 Studien mit 960 untersuchten Patienten (mittleres Alter 63 Jahre, mittlerer BMI $26,5 \text{ kg/m}^2$, alle Patienten mit Sinusrhythmus) zeigte sich eine gepoolte Sensitivität von 100% und eine gepoolte Spezifität von 87% (LR+ 7,6; LR- 0,01). Die durchschnittliche effektive Strahlendosis betrug 2,7 mSv (95% KI 2,2–3,2 mSv). Die Autoren schlussfolgerten, dass das Verfahren für Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit einen sehr guten negativ prädiktiven Wert hat. Als Studienlimitation ist zu erwähnen, dass die Hälfte der Studien von dem gleichen Studienzentrum aus dem Bereich der tertiären Gesundheitsversorgung stammte.

Für den Vergleich mit dem Referenzstandard intrakoronare Druckmessung wurde im HTA-Bericht von Gorenai et al [66] eine Studie identifiziert, die eine Sensitivität von 80% (95% KI 61-92%) und eine Spezifität von 67% (95% KI 47-83%) zeigt [87]. In der Meta-Analyse von Nielsen et al wurden nur die Studien eingeschlossen, die die CT-Koronarangiographie mit Myokard-Perfusions-SPECT (Referenzstandard Koronarangiographie) vergleichen [67]. Die Sensitivität der CT-Koronarangiographie vs. Myokard-Perfusions-SPECT lag bei 99% (95% KI 96-100%) vs. 73% (95% KI 59-83%), die Spezifität bei 71% (95% KI 60-80%) vs. 48% (95% KI 31-64%).

Wurde bei der kontrastverstärkten MSCT-Angiographie eine Stenose $\geq 50\%$ festgestellt, lag in einer Meta-Analyse die Odds-Ratio im Vergleich zu keiner Stenose für kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt bei 14,92 (95% KI 6,78-32,85), für die Gesamtmortalität bei 6,16 (95% KI 4,39-8,65) und für MACE bei 35,77 (95% KI 17,99-71,13) [88]. Die Eventraten für eine negative MSCT-Angiographie lagen über den gesamten Verlaufszeitraum bei 0,04% für kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt, bei 0,51% für die Gesamtmortalität und bei 0,37% für MACE [88].

Tabelle 10: Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren

	Stress-Echokardiographie	Myokard-Perfusions-SPECT	Stress-Perfusions-MRT	Dobutamin-Stress-MRT	CT-Angiographie
Zielmechanismus	Wandbewegung	Perfusion, Funktion	Perfusion	Perfusion oder Wandbewegung (je nach Untersuchungsansatz), Funktion	Koronar-morphologie
Zielstruktur	gesamtes links-ventrikuläres Myokard	gesamtes links-ventrikuläres Myokard	linksventrikuläres Myokard	3 bis 5 repräsentative Schichten	Koronararterien
Dauer der Untersuchung	20 bis 30 min	< 10 min Belastung, (2 x) 5 bis 20 min Kamera (Gesamtdauer inkl. Pausen bis 4 h)	20 bis 30 min	40 bis 50 min	< 5 min
Belastungsverfahren	Ergometrisch, Dobutamin, Adenosin*	Ergometrisch, Regadenoson, Adenosin, selten Dobutamin*	Adenosin*, Regadenoson*,	Dobutamin*	
Ionisierende Strahlung	Keine (Ultraschall)	Gamma Strahlung	Keine	Keine	Röntgen Strahlung
Einschränkungen bei Schrittmachern	keine	keine	abhängig vom Schrittmachersystem	abhängig vom Schrittmachersystem	keine
Nachteile	Evtl. eingeschränktes Schallfenster	Evtl. Schwächungsartefakte (Brust, Zwerchfell)	Keine	Keine	Keine
	Intra- und Interobserver Variabilität	Strahlenexposition**			Strahlenexposition**
Kosten-erstattung	als GKV-Leistung im Kardiokomplex enthalten	GKV-Leistung	keine GKV-Leistung	keine GKV-Leistung	keine GKV-Leistung

* Bei der Anwendung dieser Arzneimittel handelt es sich um einen Off-Label-Use. Hierfür müssen die folgenden Kriterien beachtet werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

** Die Strahlendosen durch die Untersuchung sind abhängig vom Untersuchungsprotokoll, vom Verfahren und von der technischen Ausstattung. Allgemein liegt die Strahlendosis bei den Verfahren im niedrigen Dosisbereich, d. h. unter 10 mSv. Untersuchungen können derzeit in bestimmten Fällen mit Strahlendosen von 1 mSv durchgeführt werden. Zum Vergleich: Die durchschnittliche Strahlendosis in Deutschland liegt bei etwa 2,5 mSv. Das Bundesamt für Strahlenschutz hat diagnostische Referenzwerte, die regelmäßig aktualisiert werden, für die verschiedenen bildgebenden Verfahren festgelegt [89; 90] (siehe www.bfs.de).

5.1.6 Invasive Koronarangiographie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-13</p> <p>Eine invasive Koronarangiographie soll nicht durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK; • bei mittlerer Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK und fehlendem Ischämie-Nachweis nach nicht-invasiver Diagnostik; • bei hoher Komorbidität, bei der das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose und hieraus resultierender therapeutischer Maßnahmen; • bei Patienten ohne symptomatische Indikation, die nach der Beratung mit der Patienteninformation „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ zu einer Bypass-OP aus prognostischer Indikation nicht bereit sind; • nach Intervention (Bypass-OP oder PCI) ohne erneute Angina pectoris und ohne Ischämienachweis in der nicht-invasiven Diagnostik oder ohne Befundänderung in der nicht-invasiven Bildgebung im Vergleich zum Status vor Intervention. <p>Expertenkonsens, (LoE 4)</p>	<p style="text-align: center;">⇓⇓⇓</p>
<p>5-14</p> <p>Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK* nach nicht-invasiver Diagnostik, die nach der Beratung mit der Patienteninformation „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ zu einer Bypass-OP aus prognostischer Indikation bereit sind, soll eine invasive Koronarangiographie empfohlen werden (siehe auch Empfehlung 8-1 und 8-2).</p> <p>Literatur: [31; 91; 92] bzw. Literatur aus Empfehlungen 8-1 und 8-2 * Die Behandlung des akuten Koronarsyndroms wird in anderen Leitlinien thematisiert [19; 21-25].</p>	<p style="text-align: center;">⇑⇑</p>
<p>5-15</p> <p>Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht-invasiver Diagnostik, bei denen die Symptomatik trotz optimaler konservativer Therapie persistiert (symptomatische Indikation), soll eine invasive Koronarangiographie angeboten werden (siehe auch Empfehlung 8-5).</p> <p>Literatur: [31; 91; 92] bzw. Literatur aus Empfehlung 8-5</p>	<p style="text-align: center;">⇑⇑</p>

Bei Verdacht auf eine chronische, stenosierende KHK bzw. erneut auftretenden Beschwerden bei einer bestehenden stenosierenden KHK ist die invasive Koronarangiographie nicht Bestandteil des Diagnostikalgorithmus (siehe Abbildung 5). Davon abweichend ist das Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom, das in anderen Leitlinien thematisiert wird [18-25]. Bisher existieren keine randomisierten kontrollierten Studien bei Patienten mit stabiler chronischer KHK, die sich ausschließlich mit dem Vergleich des Outcomes mit und ohne Koronarangiographie beschäftigen [91]. Vielmehr handelt es sich bei allen Studien, aus denen die Indikationsstellung abgeleitet wird, um Interventionsstudien (vgl. Kapitel 8 Revaskularisationstherapie (aktualisiert 2014)). Analog zu den Empfehlungen der NICE, ACCF und ESC soll die Koronarangiographie im Rahmen der Therapieplanung nur dann angeboten werden, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisation zu erwarten ist [31; 91; 92]. Wie in Kapitel 8 ausgeführt, sollen Patienten vor der Therapieplanung mit der Patienteninformation „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ beraten werden. Sind sie nach der Beratung zu einer Bypass-OP aus prognostischer Indikation bereit, soll ihnen zur Abklärung der koronaren Morphologie vor der Bypass-OP eine invasive Koronarangiographie empfohlen werden. Bei Patienten mit persistierender Symptomatik bei optimaler konservativer Therapie und der Bereitschaft für eine Revaskularisationstherapie besteht ebenfalls die Möglichkeit, eine Koronarangiographie anzubieten, um zu klären, ob die Morphologie geeignet für eine Revaskularisationstherapie ist. Auch bei Patienten nach einer Intervention soll ohne erneute Symptome keine Koronarangiographie durchgeführt werden. Dabei ist es wichtig, dass bei der Diagnostik insbesondere bei Patienten mit Diabetes auch auf subtile Symptome geachtet wird.

5.2 Psychosoziale Diagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-16 Die Wahrscheinlichkeit einer depressiven Störung soll mittels Screening-Fragen im Anamnesegespräch oder standardisierter Fragebögen (siehe Tabelle 11) eingeschätzt werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [93-96]</p>	↑↑↑
<p>5-17 Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer sonstigen prognostisch relevanten psychischen Störung (Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung, Schizophrenie, bipolare Störung) oder einer psychosozialen Risikokonstellation (niedriger sozioökonomischer Status, soziale Isolation, mangelnde soziale Unterstützung, beruflicher oder familiärer Stress) sollte mittels geeigneter Anamnesefragen oder Fragebögen (siehe Tabelle 11) eingeschätzt werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [97-115]</p>	↑
<p>5-18 Bei positivem Screening auf eine psychische Störung soll eine klinische Diagnosestellung mit expliziter Exploration aller Haupt- und Nebensymptome angestrebt werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	↑↑

Niedrige Sozialschicht, mangelnde soziale Unterstützung, Stress in Beruf und Familie, Depressivität, Angst, posttraumatische Belastungsstörung, Schizophrenie, bipolare Störung oder bestimmte Persönlichkeitsmuster, vor allem Feindseligkeit und das sogenannte „Typ-D-Muster“, können die Entwicklung und den Verlauf der KHK sowie die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen [116-119]. Ihre Erhebung ist daher zur Risikoabschätzung sowie zur Klärung möglicher Barrieren in Bezug auf eine Umstellung des Gesundheitsverhaltens sowie die Medikamenten-Adhärenz wegweisend für ergänzende Versorgungsangebote.

Die beste prognostische Evidenz liegt für depressive Störungen nach einem akuten Koronarsyndrom vor [93; 94]. Es existieren zudem geeignete Behandlungsoptionen, die bei depressiven KHK-Patienten zur Reduktion der depressiven Symptomatik führen [95]. Dementsprechend wird eine Behandlung u. a. auch von der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression (2015) gefordert [96]. Auch wenn bislang eine Prognoseverbesserung durch die Depressionsbehandlung beim KHK-Patienten nicht gesichert ist, muss angesichts der Studienlage eine Depressionsdiagnostik bei KHK-Patienten generell gefordert werden. Aus Praktikabilitätsgründen sollte dabei ein gestuftes Vorgehen mit Screeningfragen in der Anamnese oder Einsatz validierter Selbstbeurteilungsverfahren und bei positivem Screeningbefund Durchführung eines diagnostischen Interviews bevorzugt werden.

Auch für die übrigen psychosozialen Risikofaktoren liegt jeweils gesicherte Evidenz zur Steigerung der KHK-Inzidenz und/oder Ereignisrate vor, und zwar im Einzelnen:

- für unterschiedliche Aspekte eines niedrigen sozioökonomischen Status als kardiovaskulärer Prognosefaktor in der Allgemeinbevölkerung bzw. bei KHK [97-99];
- für mangelnde soziale Unterstützung in Entstehung und Verlauf der KHK [100];
- für berufliche Stressbelastungen in der KHK-Inzidenz [101-103];
- für Stressbelastungen in Partnerschaft und Familie in Entstehung und Prognose der KHK [104];
- für Angst vor [105] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [106];
- für Posttraumatische Belastungsstörungen vor [107] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [108];
- für andere psychische Störungen wie Schizophrenie und bipolare Störungen in der Entstehung der bzw. Mortalität an KHK [109; 110];

- für Persönlichkeitseigenschaften wie Feindseligkeit und Ärgerneigung in Manifestation und Prognose der KHK [111] sowie für das Typ-D-Persönlichkeitsmuster [112] im Verlauf der KHK.

Im Vergleich zur Depression liegen für diese Faktoren weniger spezifische Daten zum Behandlungseffekt bei KHK-Patienten vor, sodass hier die Erkennung mit geringerer Empfehlungsstärke zu fordern ist als bei der Depression. Es handelt sich aber um Risikoindikatoren, für die vielfach auch ungünstige Effekte auf Behandlungadhärenz, Lebensstiländerung und Lebensqualität beschrieben wurden. Für einige der Faktoren (z. B. Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Schizophrenie) liegen zudem Leitlinien vor, die die Grundsätze ihrer Behandlung darstellen [113-115].

Zu allen genannten Risikofaktoren existieren validierte Screeningfragen, die im Anamnesegespräch gestellt werden können sowie zum Teil standardisierte Selbstbeurteilungsfragebögen, die eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung erlauben (z. B. [116; 118; 119]). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer psychischen Störung kann die Diagnose jedoch generell nur durch explizite Exploration aller Haupt- und Nebenkriterien gestellt werden.

Folgende Fragen bzw. Fragebogenverfahren werden empfohlen (siehe Tabelle 11). Die Auswahl der Fragebögen ist im Interesse der Übersichtlichkeit und Praktikabilität unvollständig und auf etablierte Verfahren zum Screening auf behandelbare psychische Störungen begrenzt.

Tabelle 11: Übersicht geeigneter Fragen und Instrumente zur psychosozialen Diagnostik

Risikofaktor	Screening-Fragen für Anamnese	Standardisierte Fragebögen
Psychische Störungen		
Depression	Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos? Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?	Depressionssubskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder des Patient Health Questionnaire (PHQ-9)
Panikstörung	Haben sie plötzliche Anfälle, bei denen Sie in Angst und Schrecken versetzt werden, und bei denen Sie unter Symptomen wie Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Luftnot, Todesangst u. a. leiden?	Panik-Items aus PHQ-D
Generalisierte Angststörung	Fühlen sie sich nervös oder angespannt? Machen Sie sich häufig über Dinge mehr Sorgen als andere Menschen? Haben Sie das Gefühl, ständig besorgt zu sein und dies nicht unter Kontrolle zu haben?	Angstsubskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder des Patient Health Questionnaire (GAD-7)
Posttraumatische Belastungsstörung	Leiden Sie unter sich aufdrängenden, belastenden Gedanken und Erinnerungen an ein schwerwichtiges Ereignis (Bilder, Alpträume, Flashbacks)? (Das Ereignis kann ggf. auch in einem kardialen Ereignis oder seiner Behandlung bestehen)	Impact of Event-Scale - revised (IES-R)
Sonstige psychische Störung	Leiden Sie an einer sonstigen psychischen Erkrankung?	
Psychosoziale Belastungen		
niedriger sozio-ökonomischer Status	Sind Sie Arbeiter oder Handwerker? Ist der Haupt- oder Volksschulabschluss (oder weniger) Ihr höchster Bildungsabschluss?	
soziale Isolation/ mangelnde soziale Unterstützung	Leben Sie allein? Vermissen Sie eine oder mehrere Personen, denen Sie vertrauen und auf deren Hilfe Sie zählen können?	
beruflicher Stress	Fühlen Sie sich bei Ihrer Arbeit häufig sehr stark gefordert? Vermissen Sie es, auf die Gestaltung Ihrer Arbeitsaufgaben Einfluss nehmen zu können? Erhalten Sie deutlich zu wenig Bezahlung oder Anerkennung für Ihren Arbeitseinsatz? Machen Sie sich Sorgen um Ihren Arbeitsplatz oder Ihr berufliches Fortkommen?	
Familiärer Stress	Haben Sie ernsthafte Probleme mit Ihrem Lebenspartner oder Ihrer Familie?	

Risikofaktor	Screening-Fragen für Anamnese	Standardisierte Fragebögen
Prognostisch ungünstige Persönlichkeitszüge		
Feindseligkeit bzw. Neigung zu Ärger	Ärgern Sie sich häufig über Kleinigkeiten? Sind Sie oft verärgert über Angewohnheiten anderer Leute?	
Typ D-Persönlichkeitsmuster	Fühlen Sie sich allgemein häufig ängstlich, irritierbar und depressiv? Fällt es Ihnen schwer, Ihre Gedanken und Gefühle mit Fremden zu teilen?	Typ D-Skala (DS14)

5.3 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung

5.3.1 Prognoseabschätzung aus der nicht-invasiven Diagnostik

Die oben genannten bildgebenden Verfahren erlauben neben der Diagnosestellung auch Aussagen zur Prognose eines Patienten mit chronischer, stenosierender KHK zu treffen. Als prognostisch relevante Ereignisse werden in den meisten prognostischen Studien der Herztod sowie der (überlebte) Myokardinfarkt betrachtet [31].

Die Klassifizierung erfolgt in die drei Kategorien niedrig, mittel und hoch. Als Hochrisikopatienten werden solche mit einer jährlichen Mortalitätsrate > 3% eingestuft. Niedrigrisikopatienten weisen eine jährliche Mortalitätsrate < 1% auf. Die Gruppe mit mittlerem Risiko liegt zwischen 1% und 3% [31].

Für die verschiedenen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren liegen Beurteilungskriterien vor (siehe Tabelle 12), an Hand derer eine Prognoseabschätzung bzw. Risikoklassifizierung erfolgen kann. Der Vorteil der bildgebenden Verfahren gegenüber dem Belastungs-EKG liegt darin, dass Ausdehnung und Ausprägung einer Ischämie bzw. einer KHK erfasst werden können [31].

Es existiert die Auffassung, dass eine Kategorisierung der Patienten anhand prognostischer Kriterien, welche Ausdehnung und Ausprägung des Befundes berücksichtigen, im Rahmen der Therapieplanung sinnvoll ist. Diese Auffassung beruht auf retrospektiven Auswertungen von Registerdaten [120], welche ergaben, dass bei einer Ischämiezone oberhalb eines bestimmten Wertes (meist 10% des Myokards) das kardiovaskuläre Risiko durch eine Revaskularisation in Kombination mit einer optimalen konservativen Therapie stärker als durch eine alleinige konservative Therapie gesenkt werden kann. Die vorliegende Leitlinie hat aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der bisher vorliegenden Daten auf entsprechende Schwellenwerte bei der therapeutischen Entscheidungsfindung verzichtet (siehe hierzu auch das Kapitel Revaskularisationstherapie (aktualisiert 2014)). Weiterer Aufschluss kann durch die aktuelle laufende ISCHEMIA-Studie erwartet werden [121].

Tabelle 12: Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [31])

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Dobutamin: Stress-Echokardiographie	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente [31]
Dobutamin: Stress-MRT	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente [31]
Adenosin/Regadenoson: Stress-Perfusions-MRT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 2/16 Segmenten mit Perfusionsdefekten [31]
Perfusions-SPECT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	Ischämiezone ≥ 10% [31; 120]
CT-Angiographie*	Normale Arterien oder nur Plaques	Proximale Stenose(n) in großen Gefäßen, aber keine Hochrisiko-Konstellation	Dreifäß-KHK mit proximalen Stenosen, Hauptstammstenose, proximale RIVA-Stenose

* Mögliche Befundüberschätzung bei Patienten mit > 50%iger Vortestwahrscheinlichkeit und/oder diffusen oder fokalen Kalzifikationen.

5.3.2 Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Trotz des nicht eindeutigen Nachweises eines Vorteils in der bisher größten randomisierten Studie [122] kommt nach Ansicht der Autoren dieser Leitlinie der Vitalitätsdiagnostik, wenn mit geeigneten Verfahren in guter Qualität durchführbar, eine zentrale Rolle in der Diagnostik und der Therapieplanung bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz bei koronarer Mehrgefäßerkrankung und eingeschränkter LVEF (< 35%) zu [123]. Dysfunktionelles, aber vitales Myokard mit Perfusionsminderung unter Belastung und/oder im Ruhezustand (myokardiales Stuning, hibernierendes Myokard) hat nach erfolgreicher Revaskularisation eine potenzielle Erholungsfähigkeit mit konsekutiver Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

Generell findet sich im Vergleich zur medikamentösen Therapie, unabhängig vom bildgebenden Verfahren, eine deutlich niedrigere kardiale Mortalität bei Patienten mit vitalem aber dysfunktionellem Myokard, welches revaskularisiert werden konnte. Als Entscheidungsmarke für eine Revaskularisation wird oft ein Anteil von über 10% an vitalem, jedoch dysfunktionellem Myokard angesehen, wobei es für diesen Schwellenwert keine beweisende Studie gibt.

Patienten mit überwiegend avitalen Myokardanteilen in einem zu revaskularisierenden Versorgungsgebiet hingegen, profitieren im Vergleich mit der medikamentösen Therapie nicht von einer Revaskularisation [124]. Die myokardiale Vitalitätsdiagnostik kann unterschiedlich durchgeführt werden [123; 124]. Bezüglich ihrer prognostischen Bedeutung sind wohl alle Verfahren vergleichbar. Die eingesetzten Wirkprinzipien, sowie die räumliche und zeitliche Auflösung der Verfahren sind jedoch sehr unterschiedlich:

- Beurteilung des vernarbten Gewebes mit dem Late-Gadolinium-Enhancement („late Gadolinium enhancement“, = LGE) MRT;
- Beurteilung des Stoffwechsels des vitalen Gewebes mit der FDG-PET;
- Beurteilung der Perfusion des vitalen Gewebes mit der SPECT;
- Beurteilung der kontraktiven Reserve mit der low-dose Dobutamin-Stress-Echokardiographie oder der low-dose Dobutamin-MRT.

Einzelne Studien zeigen Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit bzw. in der Vorhersage einer Funktionsverbesserung der verschiedenen Verfahren und diagnostischen Ansätze [124]. Die MRT hat im Vergleich zu den nuklearmedizinischen Methoden die höchste räumliche Auflösung und kann demnach auch kleine subendokardiale Narben genau lokalisieren. Aufgrund der direkten Darstellung des Myokard-Stoffwechsels durch die FDG-PET, weist diese Methode direkt das Vorhandensein von ischämisch kompromittiertem, aber vitalem Myokard (sog. hibernierendem Myokard) nach. Die „low-dose“-Dobutamin-Echokardiographie und die MRT ermöglichen über die verbesserte Kontraktilität unter Dobutamin eine Vorhersage der funktionellen Erholung nach Revaskularisation. Derzeit gibt es keine klare Evidenz für ein Verfahren und/oder einen diagnostischen Ansatz, so dass die Entscheidung im Wesentlichen auf der lokalen Verfügbarkeit und Expertise beruht.

5.4 Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patienten mit gesicherter stenosierender KHK

In diesem Kapitel wird die routinemäßige Verlaufsbeobachtung von asymptomatischen Patienten und Patienten mit stabil-geringen Beschwerden besprochen. Für Patienten mit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK und neuen Beschwerden gelten die vorangegangenen Kapitel 5.1 bis 5.3 bzw. die Abbildung 5, wie in Kapitel 5.1.1 als Szenario 2 beschrieben. Es werden insbesondere die diagnostischen Aspekte besprochen, ergänzende Empfehlungen finden sich in Kapitel 10 Hausärztliche Langzeitbetreuung und Kapitel 11 Versorgungskoordination.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-19 Liegt bei Patienten mit stenosierender KHK eine eingeschränkte LV-Funktion, eine Hauptstammstenose, eine Mehrgefäßerkrankung, eine proximale RIVA-Stenose, ein überlebter plötzlicher Herztod, ein Diabetes mellitus oder ein unbefriedigendes Interventionsergebnis vor, erhöht dies zusätzlich das Risiko eines kardialen Ereignisses. Bei diesen Personen sollten Kardiologen und Hausärzte in Kooperation sinnvolle Intervalle für eine regelmäßige Verlaufsbeobachtung festlegen (siehe auch Überweisungskriterien Kapitel 11).</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↑</p>
<p>5-20 Bei asymptomatischen Patienten soll im Rahmen der Verlaufsbeobachtung keine spezielle kardiale Diagnostik (einschließlich Ergometrie, Echokardiographie) zur Abklärung der stenosierenden KHK erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↓↓↓</p>

Wie in Kapitel 10 Hausärztliche Langzeitbetreuung beschrieben, übernimmt der Hausarzt die regelmäßige Langzeitbetreuung des Patienten mit einer chronischen KHK. Bei Patienten mit einem besonders erhöhten Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, macht es Sinn, dass Hausarzt und Kardiologe individuelle, für den Patienten sinnvolle Intervalle für die weitere Verlaufsbeobachtung festlegen. In Kapitel 11 Versorgungskoordination sind die Überweisungskriterien und die Kriterien für eine gemeinsame Betreuung von Hausarzt und Kardiologe definiert. Eine Verlaufsbeobachtung mittels spezieller kardialer Diagnostik ist bei einer gesicherten stenosierenden KHK für asymptomatische Patienten oder Patienten mit einer geringen stabilen Symptomatik nicht erforderlich. Das gilt nicht für die Verlaufsbeobachtung von Risikofaktoren, wie auch im Kapitel 10 Hausärztliche Langzeitbetreuung beschrieben. Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens. Studien, die diese Verlaufsbeobachtung evaluieren, sind nicht bekannt.

5.4.1 Lebensqualität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-21 Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten im körperlichen, psychischen und sozialen Bereich sollte regelmäßig im Verlauf orientierend erfragt werden. Bei Einschränkungen spezifischer Bereiche der Lebensqualität sollten somatische und psychosoziale Ursachen ermittelt und ggf. mit dem Patienten Schritte zu weitergehender Diagnostik und Behandlung vereinbart werden.</p> <p>Expertenkonsens</p>	<p>↑</p>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt neben der Prognose den zentralen Zielparameter präventiver und therapeutischer Maßnahmen bei KHK-Patienten sowie in der Medizin insgesamt dar. Da eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität zudem einen Risikomarker für eine schlechte Prognose darstellt [117], sollte sie Anlass zu besonders sorgfältiger Sekundärprävention geben.

Es handelt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ein mehrdimensionales Konstrukt, das definiert ist als der subjektiv wahrgenommene Gesundheitsstatus, also die Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit, im physischen, psychischen und sozialen Bereich. Teilweise wird als separate Dimension auch die kognitive Funktionsfähigkeit hinzugerechnet [117].

Während sich die Prognose anhand definierter Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkte weitgehend objektiv erfassen lässt, erfordert die Beurteilung der Lebensqualität notwendigerweise die subjektive Beurteilung durch die Patienten. Diese Beurteilung sollte die wesentlichen Dimensionen der Lebensqualität in möglichst standardisierter Form abbilden. Hierfür stehen validierte krankheitsübergreifende (generische) und krankheitsspezifische Instrumente zur Verfügung (Beispiele siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersicht der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei KHK

Krankheitsübergreifende Verfahren	Krankheitsspezifische Verfahren
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand [125; 126] 36 Items, 8 Dimensionen + 2 Globalkomponenten	Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [127; 128] 19 Items, 5 Dimensionen
SF-12 Kurzversion zum SF-36 [126; 129] 12 Items, 2 Globalkomponenten	MacNew Heart Disease Quality of Life Questionnaire (MacNew) [128; 130] 27 Items, 2-5 Dimensionen (je nach Autor)
EuroQoL-5 Dimensionen (EQ-5D) [131] 5 Items + VAS, je 1 Globalwert	
Profil der Lebensqualität chronisch Kranker (PLC) [132] 40 Items, 6 Dimensionen + Symptomskala	

Vorteile dieser Instrumente liegen in der guten Standardisierung und Vergleichbarkeit zwischen Patienten bzw. Beobachtungszeitpunkten im Verlauf. Bei generischen Instrumenten ist auch ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung möglich. Ein Nachteil besteht in den oft komplexen Auswertungsalgorithmen, die eine Auswertung „von Hand“ unter Praxisbedingungen weitgehend ausschließen. Ihr Einsatz erfordert in der Regel eine computerisierte Test-Infrastruktur und ist damit überwiegend spezialisierten Einrichtungen oder wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Für die klinische Praxis wird deshalb eine orientierende Erfassung der Lebensqualität mit den Items des EuroQoL (EQ-5D)-Bogens [131] empfohlen. Dieses Instrument erfasst fünf wesentliche Aspekte der Lebensqualität, die jeweils im Gespräch beurteilt werden können (siehe Tabelle 14). Zusätzlich kann mit einer numerischen oder visuellen Analogskala (0 = schlechtesten, 100 = besten vorstellbaren subjektiver Gesundheitszustand) die globale Lebensqualität abgeschätzt werden.

Tabelle 14: Fragen des EuroQoL

EuroQoL (EQ-5D)-Bogen	
Beweglichkeit/Mobilität	Haben Sie Probleme herumzugehen? (Bezugspunkte: keine vs ans Bett gebunden)
Für sich selbst sorgen	Haben Sie Probleme, für sich selbst zu sorgen? (Bezugspunkte: keine vs. nicht in der Lage, sich selbst zu waschen oder anzuziehen)
Allgemeine Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	Haben Sie Probleme, Ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen? (Bezugspunkte: keine vs. nicht in der Lage)
Schmerzen/Körperliche Beschwerden	Haben Sie Schmerzen oder Beschwerden? (Bezugspunkte: keine vs. extreme)
Angst/Niedergeschlagenheit	Fühlen Sie sich ängstlich oder deprimiert? (Bezugspunkte: gar nicht vs. extrem)

Einschränkungen der Lebensqualität in spezifischen Bereichen sollten hinsichtlich behandelbarer körperlicher (z. B. Herzinsuffizienz) oder psychischer (z. B. Depression) Ursachen und möglichen Verbesserungspotenzials abgeklärt und jeweils individuell geeignete Maßnahmen zur Verbesserung vereinbart werden.

5.4.2 Adhärenz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-22 Die Adhärenz gegenüber Medikation und Lebensstiländerung soll im Verlauf regelmäßig überprüft werden. Literatur: [133-135] zitiert nach [116]</p>	↑↑↑
<p>5-23 Mögliche Adhärenzbarrieren (z. B. Sorgen oder Missverständnisse, Depression, kognitive Einschränkungen) sollten Anlass zu weiterer Klärung und Vereinbarung individueller Therapieanpassung (u. a. Vereinfachung von Dosierungsschemata, externe Hilfen oder Erinnerungssysteme) mit dem Patienten geben. Literatur: [135] zitiert nach [116]</p>	↑
<p>5-24 Bei unzureichender Wirksamkeit verordneter Medikamente sollte vor einer Therapieescalation die Medikamentenadhärenz erfragt und ggf. bestehende Barrieren ermittelt sowie Maßnahmen zu ihrer Überwindung vereinbart werden. Expertenkonsens</p>	↑
<p>5-25 Bei persistierender Nonadhärenz sollten weitergehende Maßnahmen zur Überwindung von Adhärenzbarrieren und aktiven Adhärenzförderung, ggf. mit fachpsychologischer bzw. psychotherapeutischer Unterstützung, empfohlen werden. Literatur: [135] zitiert nach [116]</p>	↑

Unter Adhärenz wird die Einhaltung von Zielen verstanden, die Patient und Arzt gemeinsam vereinbaren. Die Auswahl dieser Ziele erfolgt auf der Grundlage des Wissens um die (Nicht-)Wirksamkeit von Maßnahmen, aber auch unter Berücksichtigung der Präferenzen und Autonomie des Patienten und seiner individuellen Situation (z. B. bei der Priorisierung bzw. Abwägung verschiedener Ziele). Eine partizipative Entscheidungsfindung erfordert das stete Ausbalancieren der verschiedenen Faktoren. Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz, wie sie in diesem Kapitel genannt sind, dienen also immer dem Zweck, den Patienten bei der Erreichung von Zielen zu unterstützen, die er selbst mit gewählt hat

Die Adhärenz zur Umsetzung von Verhaltensänderungen und zur Einnahme prognostisch wirksamer Medikation ist eine notwendige Voraussetzung für deren Wirksamkeit. Adhärenzraten zur Einnahme präventiv wirksamer Medikamente liegen jedoch in der Praxis weit unter 100%. So werden nach einer relativ aktuellen Metaanalyse Nonadhärenzraten von 41% für antihypertensive Medikamente und 46% für Statine angegeben [136]. Eine weitere Metaanalyse von Naderi et al. [137] verweist auf eine besonders geringe Medikamenten-Adhärenz in der kardiovaskulären Primärprävention, berichtet aber auch aus der Sekundärprävention von einer ausreichenden Adhärenz bei lediglich 66% der Patienten. Noch niedrigere mittelfristige Adhärenzraten werden typischerweise bzgl. der Umsetzung von Empfehlungen zur Lebensstiländerung berichtet. Die Adhärenz sollte daher regelmäßig erfasst werden.

Ein Indiz für unzureichende Adhärenz stellt zunächst einmal die scheinbar unzureichende Wirksamkeit einer Medikation dar. Es existieren z. B. Hinweise darauf, dass etwa die Hälfte der vermeintlich resistenten Hypertoniker die verordnete Mehrfachmedikation nicht zuverlässig einnehmen [138]. Auch die zu seltene Anforderung von Folgezeitpunkten kann auf Nonadhärenz hindeuten. Weitere patientenseitige Indikatoren bzw. Risikofaktoren für Nonadhärenz sind u. a. das Versäumen empfohlener bzw. vereinbarter Folgetermine, psychische Störungen wie Depression oder Angststörungen mit übersteigerter Angst vor Medikamenten-Nebenwirkungen und mangelndes kognitives Verständnis aufgrund kognitiver Einschränkungen bzw. unzureichender bzw. widersprüchlicher Informationen über das Krankheitsbild sowie Sinn und Wirkungsweise der Medikation (vgl. [134]).

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [116] gibt eine starke Empfehlung zur Erfassung der Adhärenz sowie zur Identifikation von Adhärenzbarrieren und hiervon abhängiger Individualisierung der Behandlung. Als grundsätzliche Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz wird empfohlen, Dosierungsschemata zu vereinfachen, die Behandlung im Verlauf zu beobachten und den Patienten regelmäßig hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit seiner Medikation zu befragen. Bei anhaltender Nonadhärenz sollten geeignete Verhaltensinterventionen zum Einsatz kommen.

6 Risikofaktoren-Management, Prävention (in Überarbeitung)

[139; 140]

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

6.1 Fettstoffwechselstörungen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Die LDL-Cholesterinsenkung ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung der Atherosklerose und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Letalität verbunden.	
6-1 Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sollen die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie darstellen, sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend.	↑↑↑
6-2 Im Rahmen einer medikamentösen Lipid-Senkung stellen aufgrund der überlegenen Datenlage Statine die Medikamente der ersten Wahl dar.	↑↑↑
6-3 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.	↑↑↑
siehe auch Kapitel 7 „Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2011)“, cholesterinsenkende Medikamente	

Begründung zu 6-1 bis 6-3

Lebensstiländerungen wie Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost), Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sind die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie [141-145], sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend [146; 147].

Eine medikamentöse Therapie – bevorzugt durch die Gabe eines Statins – ist eine sinnvolle Ergänzung [148-151], weil hierdurch bei stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [152]. Statine vermindern Komplikationen der Atherosklerose wie Schlaganfall und pAVK. Die absolute Risikoreduktion hängt vom globalen Risiko eines Patienten ab [153]. Es wurde gezeigt, dass auch Patienten mit KHK und LDL-Ausgangswerten < 100 mg/dl von einer Behandlung mit Statinen profitieren

[148; 149; 154-165].

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 [148; 153].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 6-1 bis 6-3

[151-153; 160; 166]

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 zwei unterschiedliche Vorgehensweisen diskutiert, die Strategie der Dosistitration nach Lipidwerten und die Strategie der festen Dosis [167]. Die beiden Strategien werden im Kapitel 7 „Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2011)“ (7.1.2.2 „Umsetzung in der Praxis“) diskutiert.

6.2 Hypertonie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-4 Bei allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie soll der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und behandelt werden.	↑↑
6-5 Bei Patienten mit KHK und Blutdruckwerten > 140/90 mmHg (Behandlungsziel) ist eine medikamentöse Behandlung indiziert. siehe Kapitel 7 Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2011)	↑↑

Begründung zu 6-4 und 6-5

Die Prävalenz einer Hypertonie beträgt bei Männern 29,7% und bei Frauen 26,9%. Hypertonie erhöht die Inzidenz und Morbidität einer KHK [168-171]. Als Therapieziel werden wie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz Ruheblutdruckwerte < 130/80 mmHg empfohlen [139; 146; 147; 172-175].

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 [169-171; 176; 177].

Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz profitieren in besonderem Maß von niedrigen Blutdruckwerten; empfohlen werden Ruheblutdruckwerte unter 120/80 mmHg [168; 171; 178; 179].

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 [180-183].

6.3 Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements (in Überarbeitung)	Empfehlungsgrad
Patienten mit KHK und Diabetes gehören zu einer Hochrisikogruppe, die ein besonders strenges Risikofaktoren-Management erfordern. Die Therapieziele sind:	
6-6 Normglykämische Blutzuckereinstellung.	↔
6-7 Blutdrucksenkung < 130 / 80 mmHg.	↑↑
6-8 Senkung der Blutfette, Gewichtsreduktion.	↑↑
siehe auch: Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, www.versorgungsleitlinien.de	

Begründung zu 6-6 bis 6-8 (in Überarbeitung)

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 [175; 184; 185].

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 [186; 187].

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

6.4 Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-9 Dazu sind ggf. geeignete unterstützende, psychotherapeutische und/oder medikamentöse Maßnahmen einzuleiten.</p>	↔

Begründung zu 6-9

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 nicht-medikamentösen 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 [188-190].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 6-9 [191-193]

6.5 Ernährung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-10 Im Rahmen der Therapie soll der behandelnde Arzt den Patienten über eine KHK-spezifische gesunde Ernährung beraten.</p>	↑
<p>6-11 Es wird eine kaloriengerechte, fettarme, ballaststoffreiche Ernährung empfohlen, die reich an Früchten, Gemüse und Kohlenhydraten ist und wenig gesättigte Fette enthält.</p>	↑

Begründung zu 6-10 bis zu 6-11

Durch eine zielgerichtete Ernährungsumstellung kann das koronare Risiko signifikant gesenkt werden. Dieser günstige Effekt geht über die alleinige Cholesterinsenkung hinaus [141; 194-196].

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 Fett-

säuren < 10% der Gesamtkalorien) [197; 198]. Aus Post-Infarkt-Studien liegen Hinweise vor, dass eine »mediterrane« Ernährung Mortalität und Re-Infarktrate senken kann [146; 147; 196; 199].

Folsäure senkt den Risikofaktor Homozystein. Interventionsstudien konnten jedoch keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch eine Therapie mit Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure demonstrieren [200-203].

Für Vitamin E, C oder Betacaroten liegen keine Daten vor, die eine Absenkung des Risikos für Herzerkrankungen belegen [197; 204; 205].

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 [146; 147; 154; 172].

6.6 Alkohol

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-12 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; Brantwein 32-50). Alkoholgenuss soll mit dem Arzt besprochen werden.</p>	↑

Begründung zu 6-12

Nach den Ergebnissen von Beobachtungsstudien ist moderater Alkoholkonsum nicht mit einem erhöhten, sondern möglicherweise mit einem etwas geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden [198]. Bei höherem Alkoholkonsum (> 30 g/Tag) nimmt das Gesamtrisiko jedoch zu [206-214].

Daher wird eine Reduktion des Alkoholkonsums für Männer auf < 30 g/Tag und für Frauen < 20 g/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) [139].

6.7 Rauchen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-13 Die vollständige Beendigung des Rauchens (Abstinenz) ist die wichtigste therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen.</p>	↑↑
<p>6-14 Der behandelnde Arzt soll den Patienten über die besonderen Risiken des Rauchens für die KHK aufklären, spezifisch beraten und dringlich empfehlen, das Rauchen aufzugeben.</p>	↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-15</p> <p>Es ist festzustellen, ob der Raucher zu dieser Zeit bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen. Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>↑</p>
<p>Für die Wirksamkeit einiger nicht-medikamentöser 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. siehe auch: AkdÄ-Therapieempfehlungen Tabakabhängigkeit, www.akdae.de</p>	

Begründung zu 6-13 bis 6-15

Nicht-intervenierende Studien weisen auf eine höhere Gesamtleitfähigkeit und vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse bei Zigarettenrauchern hin. Das relative Risiko eines starken Rauchers ist 5,5fach erhöht [215]. Ein Rauchstopp führt zur Risikominderung hinsichtlich koronarer Ereignisse und Sterblichkeit [216; 217]. Durch Beendigung des Rauchens ist eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50% zu erwarten [218-221].

Für die Wirksamkeit einiger nicht-medikamentöser Verfahren zur Raucherentwöhnung wie z. B. ärztliche Beratung, Selbsthilfeinterventionen, aber insbesondere auch verhaltenstherapeutische Methoden gibt es gute Belege [222-224].

Für andere nicht-medikamentöse Verfahren wie Hypnose, Akupunktur oder reduziertes Rauchen liegen keine hinreichenden Wirksamkeitsnachweise vor [222].

Da auch die physische Abhängigkeit zu behandeln ist, bieten sich neben den nachweislich wirksamen nicht-medikamentösen 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 [222].

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! [222]

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 6-12 bis zu 6-14 [217]

6.8 Training

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>Durch regelmäßiges körperliches Training kann die Morbidität von KHK-Patienten gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.</p>	
<p>6-16</p> <p>Als Anhalt wird ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (3-7 x pro Woche, je 15-60 Minuten) bei 40-60% der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämie-freien Bereich empfohlen.</p>	<p>↑</p>

Begründung zu 6-16

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 [225-232]. Sowohl moderate (spazieren gehen) als auch intensive körperliche Aktivität stellen einen unabhängigen positiven Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar [139].

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 [229; 233-237].

Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation und der ambulanten Herzgruppen [146; 147; 227; 228; 238-241].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 6-16 [232; 242]

7 Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2011)

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 7.1 Prognoseverbessernde Therapie). Die symptomatische Therapie der Angina-pectoris-Beschwerden orientiert sich an der individuellen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (siehe Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris).

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.

7.1 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 6 Risikofaktoren-Management, Prävention (in Überarbeitung) notwendig.

7.1.1 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.

7.1.1.1 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 nicht-tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vaskulären und der gesamten Mortalität um etwa ein Drittel [243-250].

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 [251].

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) [252], ist die Effektivität von ASS in der Sekundärprävention von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zwischen den Geschlechtern vergleichbar [253; 254].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-1 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 [255]. ASS ist bei chronisch stabiler KHK ohne vorherigen Herzinfarkt nicht zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“. Dennoch ist ASS bei dieser Indikation seit langem medizinischer Standard.

Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (siehe Glossar).

7.1.1.2 Clopidogrel

Substanzbeschreibung: Clopidogrel ist ein Prodrug und gehört zur Gruppe der Thienopyridine (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 [256]. 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 [256].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Clopidogrelwirkung

Trotz bekannter Unterschiede der Stärke der clopidogrelinduzierten Plättchenhemmung [257] ergeben sich aus den großen Clopidogrelstudien keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse [258-260].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-2 Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.	↑

Besonderheiten: Clopidogrel ist weder bei chronisch stabiler KHK noch nach elektiver Stenteinlage zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“. In Empfehlung 7-2 wird es entsprechend nur als Ausweichtherapie in besonderen Situationen (Allergie, Unverträglichkeit, Kontraindikation ASS) empfohlen.

Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (siehe Glossar).

7.1.1.3 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 so-

mit 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 [261]. 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 [262; 263]. Daher kann die Austauschbarkeit der verschiedenen Clopidogrelsalze in Bezug auf die Wirksamkeit nicht beurteilt werden.

7.1.1.4 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 = 13 608) multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie wurde Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne ST-Streckenhebung (siehe Glossar) untersucht [264]. 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 Bypass-OP waren, als auch für Patientinnen/Patienten mit Blutungen, die nicht assoziiert mit koronarer Bypass-OP 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 zwölf Monate hinaus fortgesetzt werden [265]. 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.

7.1.1.5 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 [266] und ist seit Januar 2011 zugelassen [267]. 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 Bypass-OP auftraten, signifikant erhöhte Blutungsraten (Hazard Ratio 1,25; 95% KI 1,03-1,53; p < 0,03) [266]. 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 [268]. Betrachtet man allerdings die Patientengruppe nach Ausschluss von Blutungen, die assoziiert mit koronarer Bypass-OP 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.

7.1.1.6 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 [269; 270]. 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 [271]. Es ist aufgrund dieser schwerwiegenden unerwünschten Wirkung als Reservemedikament zu betrachten, das nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommt.

7.1.1.7 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 Bypass-OP wäre sonst mit einem unverträglich hohen Blutungsrisiko zu rechnen oder die Operation müsste um fünf bis sieben Tage verschoben werden.

7.1.1.8 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 [260; 272]. Die Dauer der dualen Therapie ist abhängig vom verwendeten Stenttyp, sowie von der klinischen Manifestation der Erkrankung. Bei stabiler KHK sollte nach Implantation eines Medikamentenfreisetzenden Stents (DES) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von mindestens sechs bis zu zwölf Monaten [273; 274], bei Implantation eines Metallstents (BMS) von vier Wochen [274; 275] gewährleistet sein.

Beim akuten Koronarsyndrom sollte unabhängig vom verwendeten Stenttyp eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von zwölf Monaten erfolgen [274; 275]. Die optimale Dauer ist derzeit nicht bekannt.

Interaktion von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren

Die am häufigsten befürchtete Komplikation der dualen Thrombozytenaggregationshemmung sind gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allem Blutungen. Durch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als Begleitmedikation zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung verringert sich das Risiko für gastrointestinale Blutungen [276]. Aus den Ergebnissen retrospektiver Studien ergab sich der Verdacht, dass PPI die Wirkung von Clopidogrel schwächen und dadurch die Herzinfarktinzidenz um das Dreifache erhöht ist [277]. Andere Studien und Register haben diesen Verdacht nicht bestätigt. Belastbare prospektive Daten liegen nicht vor [278].

Basierend auf pharmakokinetischen Erwägungen und einigen, zum Teil aber widerlegten Analysen, scheint die Anwendung von Pantoprazol mit einem niedrigeren Risiko der Wirkabschwächung der Clopidogrelwirkung verbunden zu sein als Omeprazol [279-281]. Es fehlen hierzu jedoch belastbare Daten [282; 283]. 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 [284].

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 [285]. Prospektive Studien sind allerdings noch ausstehend.

7.1.1.9 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 [286].

Prävention thromboembolischer Ereignisse

Zu der Frage, ob ASS zusätzlich zur OAK im Vergleich zur alleinigen OAK die Prognose bessert, liegen eine Metaanalyse [287] 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% KI 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% KI 0,71-1,08; $p = 0,20$); pro Studienarm wurden 1 200 Personen nachverfolgt [288].

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 [289]. Auf dieser Metaanalyse basiert das Statement, zusätzlich zur OAK keine Thrombozytenaggregationshemmung durchzuführen.

Empfehlungen für Personen mit KHK und Indikation zur Antikoagulation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-3 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

7.1.1.10 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 Koronarischämien 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 [290]. 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 [291]. 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 Beobach-

tungszeit 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 [291] 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-Studie [292] sowie die STENTICO-Studie [293], wobei nur letztere Nachbeobachtungsdaten zur Fragestellung von Nutzen (Verhinderung thromboembolischer Ereignisse) und Risiko (Blutungen) der Triple-Therapie publiziert hat. In dieser französischen Registerstudie [293] 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 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 15: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES).

Tabelle 15: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [294]

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 [290; 295]. Unter Einbeziehung dieses Konsensusdokuments können nachfolgende Empfehlungen zur PCI und der assoziierten antikoagulativen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur oralen Antikoagulation (Triple-Therapie)* 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.

* 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
7-4 Bei Patientinnen/Patienten nach koronarer Stentimplantation und Indikation zur oralen Antikoagulation sollte eine Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) durchgeführt werden.	↑
7-5 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.	↑
7-6 Nach koronarer Stentimplantation mit einem BMS sollte mit der Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) für 4 Wochen behandelt werden.	↑
7-7 Bei Patientinnen/Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und Implantation eines BMS ist nach Abschluss der vierwöchigen Triple-Therapie postinterventionell die alleinige Gabe der oralen Antikoagulation ausreichend.	↔
7-8 Bei Patientinnen/Patienten unter oraler Antikoagulation kann die Durchführung der Koronarangiographie und der perkutanen Koronarintervention (PCI) über den Radialiszugang Vorteile bieten.	↔
7-9 Für die Dauer der Triple-Therapie sollte ein INR im unteren therapeutischen Zielbereich gewählt werden (z. B. 2 – 2,5).	↑
7-10 Nach aortokoronarer Bypass-OP 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 [296].

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 [297].

Unter Einbeziehung des Konsensudokuments der European Society of Cardiology [290; 295] können folgende Empfehlungen für die Situation nach akutem Koronarsyndrom und der assoziierten antikoagulativen und throm-

bozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur oralen Antikoagulation (Triple-Therapie) gegeben werden:

Empfehlungen für Personen nach akutem Koronarsyndrom und Indikation zur Antikoagulation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-11 Bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne Stentimplantation und ohne aortokoronare Bypass-OP kann bei geringem Blutungsrisiko für ein Jahr die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich zur oralen Antikoagulation sinnvoll sein.</p>	↔
<p>7-12 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.</p>	↔
<p>7-13 Bei akutem Koronarsyndrom und aortokoronarer Bypass-OP soll bei Notwendigkeit zur Antikoagulation postoperativ die orale Antikoagulation ohne Thrombozytenaggregationshemmung fortgeführt werden.</p>	↑↑

7.1.2 Lipidsenker

Erhöhte LDL-Cholesterin- und erhöhte Triglyzeridspiegel sowie erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel stellen unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar (PROCAM) [238; 298]. 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 [299].

Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie sind Lebensstiländerungen (siehe auch Kapitel 5). 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 [300]. 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), Cholesterinresorptionshemmer und Fischölpräparate zur Verfügung. Nikotinsäure(-derivate) stehen in Deutschland zur medikamentösen Lipidsenkung nicht mehr 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.

7.1.2.1 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 [301].

* 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 substanzelle Effekte zu erwarten sind (absolute Risikoreduktion kardialer Ereignisse von 10-15% in zehn Jahren) [153]. 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 [302]. 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 [303].

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. [304]).

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 [160; 305] und pAVK [306-308]. Hierbei handelt es sich um einen Klasseneffekt der Statine [309]. 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 [310; 311]. 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 [151; 152]. Im Gegensatz zum primärpräventiven Ansatz [312; 313] 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 nicht-kardialen Mortalität unter Lipidsenkern, insbesondere durch Karzinome, haben sich nicht bestätigt [151].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-14 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.	↑↑
7-15 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 [314-317].

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. Wochenblister [318; 319].

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 [320-323].

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 [324; 325]. 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 [324; 325]. Da die muskulären Effekte dosisabhängig sind, können erhöhte und hohe Statindosierungen das Auftreten von muskulären Nebenwirkungen begünstigen und gegebenenfalls deutliche muskuläre Beeinträchtigungen nach sich ziehen [326-328]. 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 [303; 329-331]. 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 [332]. Folgende Medikamente hält die FDA in Kombination mit Simvastatin aufgrund des Interaktionspotentials für kontraindiziert: Itraconazol, Ketocozazol, 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 [332]. 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) [326; 333-337].

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-Erhöhrungen um das zehnfache des Ausgangswertes muss die Statin-Medikation abgebrochen werden. Bei Erhöhrungen um das fünffache ist das Absetzen zu erwägen und eine sorgfältige Kontrolle indiziert.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-16 Bei Nebenwirkungen unter Statinen sollte durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.</p>	↑
<p>7-17 Bei Unverträglichkeit von Statinen kann zur Lipidsenkung ein anderes Medikament in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer).</p>	↔

7.1.2.2 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 „Standarddosis“ eines Statins hinaus [303]. 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 [149; 338-340].

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 [153; 314; 341].

Es liegen mehrere Studien vor, die Statine mit einer geringeren und mit einer stärkeren LDL-Senkung vergleichen (z. B. PROVE-IT [342], A-to-Z [331], TNT [343], ALLIANCE [344], REVERSAL [345], IDEAL [346]). 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/dl 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 mg/dl auf 80 mg/dl kleiner als z. B. von 150 mg/dl 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 [347]. 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 5) und die Gabe eines Statins, begründet durch eine überlegene Datenlage. Für Simvastatin liegen aus der HCS und der 4S-Studie [155; 348] 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 [349]) 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. 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 [303]. Bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Eine Titration mit Dosiserhöhung und Einsatz von zusätzlichen Medikamenten wurde lediglich in der CARE-Studie [162] 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 Einnahme-

treue der Patientinnen/Patienten und andere Störgrößen eine Rolle spielen. Diese konnten in der Heart Protection Study [148], 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 [350].

Während für die früheren Studien Personen mit erhöhten Cholesterinwerten rekrutiert wurden (z. B. 4S initial > 213 mg/dl [155] oder WOS > 252 mg/dl [164]), 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 [163]. Trotzdem ergaben sich überall vergleichbare relative Effekte (relative Risikoreduktion). Auch in der skandinavischen 4S-Studie war der relative Therapieeffekt unabhängig vom LDL- und Gesamtcholesterinspiegel [348].

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 [343]. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung. Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK in den USA nur zu 18% [351] bzw. 14% [352] 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 cholesterinsenkenenden Ezetimib zu einer Substitution von Statinen geführt hat [353]. 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 [343] eine signifikante Überlegenheit der Hochdosis, nicht jedoch die IDEAL-Studie [346] und die PROVE-IT-Studie [342]. Durch eng gefasste Einschlusskriterien hat das Design vor allem der TNT-Studie explanatorischen (anschaulichen) Charakter [354; 355]. 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, 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.

7.1.2.3 Weitere Lipidsenker ohne ausreichend nachgewiesene Prognoseverbesserung

Zur medikamentösen Lipidsenkung stehen derzeit neben Statinen (siehe oben) Fibrate, Gallensäure bindende Mittel (Anionenaustauscher), 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 nicht-medikamentösen 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 [356] kommt zu dem Ergebnis, dass Fibrate koronare Ereignisse um 13% vermindern. Allerdings konnte in zwei Studien (jeweils ohne [357] oder mit [358] 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 1 000 mg.

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 [150; 359-362]. 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 [363]. Für Colesevelam liegen placebokontrollierte Studien mit Endpunkten zu Surrogatparametern, nicht jedoch zu relevanten kardiovaskulären Endpunkten bei Personen mit Hypercholesterinämie vor [364-367].

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 [368-373].

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 [374; 375].

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 [369; 372; 376; 376-382].

Omega-3-Fettsäuren

Substanzbeschreibung: Omega-3-Fettsäuren senken insbesondere die Triglyzeridkonzentration. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden [383].

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 [384-386]. 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 [325; 387; 388]. 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 g und 7,0 g auf ihre Wirksamkeit untersucht [386].

7.1.3 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 6 „Risikofaktoren-Management, Prävention (in Überarbeitung)“).

Evidenz für die Therapie von KHK mit Hypertonie: Betarezeptorenblocker reduzieren bei Patientinnen/Patienten mit Hypertonie nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. [389-395].

Eine Metaanalyse [396] 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 [397-402]. Dies gilt vor allem für den Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach einem Herzinfarkt [396].

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 [399]. Der Wirkstoff Timolol ist 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 [403; 404]. Bei diesen ist eine einschleichende Dosierung notwendig [405; 406]. Zum Einsatz sollten diejenigen Betarezeptorenblocker kommen, welche in randomisierten kontrollierten Studien hoher Qualität eine mortalitätssenkende Wirkung erzielt haben [403]. 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 7.1.3) und werden daher bei stabiler KHK und Hypertonie als Therapie der ersten Wahl angesehen [407].

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 inklusive 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 [408]. 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 Betarezeptorenblockers 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 [186; 401; 406; 409-411].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Betarezeptorenblockerwirkung

Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik von Betarezeptorenblockern führen häufig zu einer höheren Arzneimittelexposition 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 [412]. 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 [413]. Auch für andere nicht-selektive Betarezeptorenblocker wie Propranolol (Abbau über CYP2D6 und CYP2C19) sind die Plasmaspiegel bei Frauen um etwa 80% höher als bei Männern [414]. 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 [415].

Große Endpunktstudien zur Wirksamkeit von Betarezeptorenblockern nach Myokardinfarkt schlossen insgesamt zu wenige Frauen ein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen [416]. 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 [400].

Bei herzinsuffizienten Frauen ist die Untersuchungssituation – im Vergleich zu den Männern – zusätzlich durch den Einschluss älterer und kränkerer Frauen erschwert [416]. Aus einer gemeinsamen Analyse der Mortalitätsdaten von MERIT-HF, CIBIS II und COPERNICUS ergibt sich eine signifikante Reduktion bei den Frauen [417].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-18 Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>7-19 Patientinnen/Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat).</p>	<p>↑↑</p>
<p>7-20 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.</p>	<p>↑</p>

Dosierung nach Herzfrequenz

Die Dosierung der teils intravenös, teils oral verabreichten Betarezeptorenblocker 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 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 Koronararterienbypass-Operation (HR 0,70; $p = 0,016$) [418]. 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 nicht-letaler Herzinfarkte war für die Patientinnen/Patienten mit limitierender Angina pectoris und einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 Schläge/min mit 73% besonders ausgeprägt (HR 0,27; $p = 0,002$) [419]. 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; $EF \leq 35\%$; [420]) konnte bei 6 558 Personen mit Herzinsuffizienz und einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 /min eine klare Korrelation von Ruheherzfrequenz und 2-Jahres-Letalität aufgezeigt werden [421]. In der Placebogruppe ($n = 3\,290$) fand sich in der Quintile mit der höchsten Herzfrequenz (≥ 87 /min) eine 2,34fach höhere Sterblichkeit als in der Quintile mit der niedrigsten Herzfrequenz (70/min – < 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
7-21 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.	↔

7.1.4 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.

7.1.4.1 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 [177; 393; 422-427]. 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 Echokardiographie). Die Ausgangsblutdruckwerte betragen 139/79 mmHg [428].

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 [429].

Patientinnen/Patienten mit noch geringerem Risiko wurden in der PEACE-Studie [430] 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 [431] (n = 1 991) wurden Personen mit koronarangiographisch dokumentierter KHK rekrutiert, bei denen zuvor eine linksventrikuläre Funktionsstörung ausgeschlossen worden war. Der Ausgangsblutdruck betrug 129/77 mmHg. 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 koronarangiographisch nachgewiesener KHK untersuchte [432]. 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 [426]. 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 [429]. 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 [177]. Eingeschlossen waren Personen mit Hypertonie und einem mittleren Alter von 72 Jahren.

Da Östrogene ACE hemmen, können sie eine endogene Bremse des Systems darstellen [433-436]. Die bisherigen Studien sind jedoch nicht geeignet, die klinische Relevanz dieses Effektes definitiv zu beantworten [437]. Der häufigste Nebeneffekt der ACE-Hemmer – Husten – war jedoch in allen Studien bei Frauen häufiger als bei Männern [438-440].

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 [441].

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
7-22 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.	↑↑
7-23 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 [406].

7.1.4.2 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 [301].

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

Evidenz: In der ONTARGET-Studie [442] wurde an insgesamt 25 620 Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko ohne hypertensive Ausgangsblutdruckwerte untersucht, ob der AT1-Rezeptorantagonist Telmisartan hin-

sichtlich 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 0,94-1,09). 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 [443] 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 [444-446].

Evidenzbewertung: Es liegen für AT1-Rezeptorantagonisten keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit vor [406]. 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
<p>7-24 Bei allen Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, sollen AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden.</p>	

7.1.4.3 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.

Reninhibitoren

Substanzbeschreibung: Aliskiren ist ein oraler Renininhibitor [301]. 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 [447-458].

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 [452], ACE-

Hemmern [448; 449; 453; 455], Betablockern [450] oder Hydrochlorothiazid-Diuretika (HCTZ) [451; 454] 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 therapieresistenter 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.

7.2 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.

7.2.1 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 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 [186; 389-395; 397; 400; 401; 409; 459-463].

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 [186; 401; 406; 409-411].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-25 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.

7.2.2 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 6 „Risikofaktoren-Management, Prävention (in Überarbeitung)“, Abschnitt Hypertonie).

Evidenz: Zur Frage der Wirksamkeit und Sicherheit lang wirksamer Kalziumkanalblocker liegen mehrere Metaanalysen vor [396; 464; 465]. In eine Metaanalyse wurden 15 Studien mit Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen [465]. 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 wurde 1998 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, nicht-letaler 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 sieben 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 [466] aber auch für Nifedipin [467], 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 [468] und auch die Infarktraten hatten [469], zeigte sich in anderen Studien kein geschlechtsbezogener Unterschied [176; 470-473].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-26 Langwirksame Kalziumkanalblocker können nachrangig zu Betarezeptorenblockern zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.	↔
7-27 Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind als Monotherapie im Zeitraum bis zu vier 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 vier Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.

Bei koronarer Herzkrankheit und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz sollten Kalziumkanalblocker vermieden werden [474-480]. 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 [481] (zitiert nach [476]). Bestehende Therapien mit diesen Kalziumkanalblockern sollten bei Diagnose 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) [482]. Hier können als einzige Ausnahme auch einmal rasch freisetzende Arzneiformen von Nifedipin eingesetzt werden [301].

7.2.3 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.

7.2.3.1 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 [483-494]. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Nitrate liegen nicht vor.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-28 Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.	↑↑
7-29 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 Nitrattoleranz muss durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem nitratfreien Intervall von 8-12 Stunden begegnet werden. In der Nitratpause bleiben kurzwirkende Nitrate wirksam [489; 490; 495-501].

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 Verdacht auf KHK die Abklärung einer erektilen Dysfunktion einschließen [502]. 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 [301].

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

7.2.3.2 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 [503-506].

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. Seit Dezember 2014 wurde die Indikation eingeschränkt auf Patientene mit normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen.

Studien zum Vergleich mit Placebo: Bei 360 Patientinnen/Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie [507] untersucht, ob die Anwendung von Ivabradin (2,5 mg, 5 mg, 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo effektiv ist in Bezug auf die Dauer bis zum Beginn der ST-Streckensenkung (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-Streckensenkung (1 mm) in den Gruppen mit 5 mg 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 [508]. Nach 16 Wochen Therapie verlängerte sich die Dauer der Belastungstests unter beiden Wirkstoffen. Im Vergleich mit Atenolol ergab sich eine signifikante Nicht-Unterlegenheit 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 Ivabradin-Gruppe gegenüber Placebo im primären kombinierten Endpunkt (RR Ivabradin vs. Placebo: 1,00; $p = 0,945$) [418].

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 [509]. 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 $\geq 60/\text{min}$ für Ivabradin gegenüber Placebo keine Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden [418].

Evidenzbewertung: Für Ivabradin konnte kein Zusatznutzen gegenüber Betarezeptorenblockern belegt werden. Es handelt sich um ein Reservepräparat, das zur Senkung der Herzfrequenz (siehe Kapitel Betarezeptorenblocker, Abschnitt Dosierung nach Herzfrequenz) nur eingesetzt werden sollte, wenn Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker nicht in Frage kommen [301]. Der Nachweis positiver Langzeiteffekte in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität steht jedoch für Ivabradin noch aus.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>7-30</p> <p>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.</p>	

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

7.2.3.3 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 KoronargefäÙe aus [510].

Anwendungsgebiete: Piperazinderivate dienen als Erganzungstherapie 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, 1 000 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, 1 000, bzw. 1 500 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 zu einer 1 mm tiefen Senkung der ST-Strecke [511; 512].

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 1 000 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) [511; 513].

In einer weiteren Studie (ERIKA, n = 565) wurde der Nutzen von Ranolazin (1 000 mg/2 x Tag) als „add-on“ zu einer Therapie mit Amlodipin 10 mg und Nitraten in einer zweiarmligen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht [511; 514]. 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) [511; 515]. 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 Erganzungstherapie 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
7-31 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 Leberfunktionsstörung. Personen mit Untergewicht und Herzinsuffizienz bedürfen einer sorgfältigen Überwachung [510]. 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 [516].

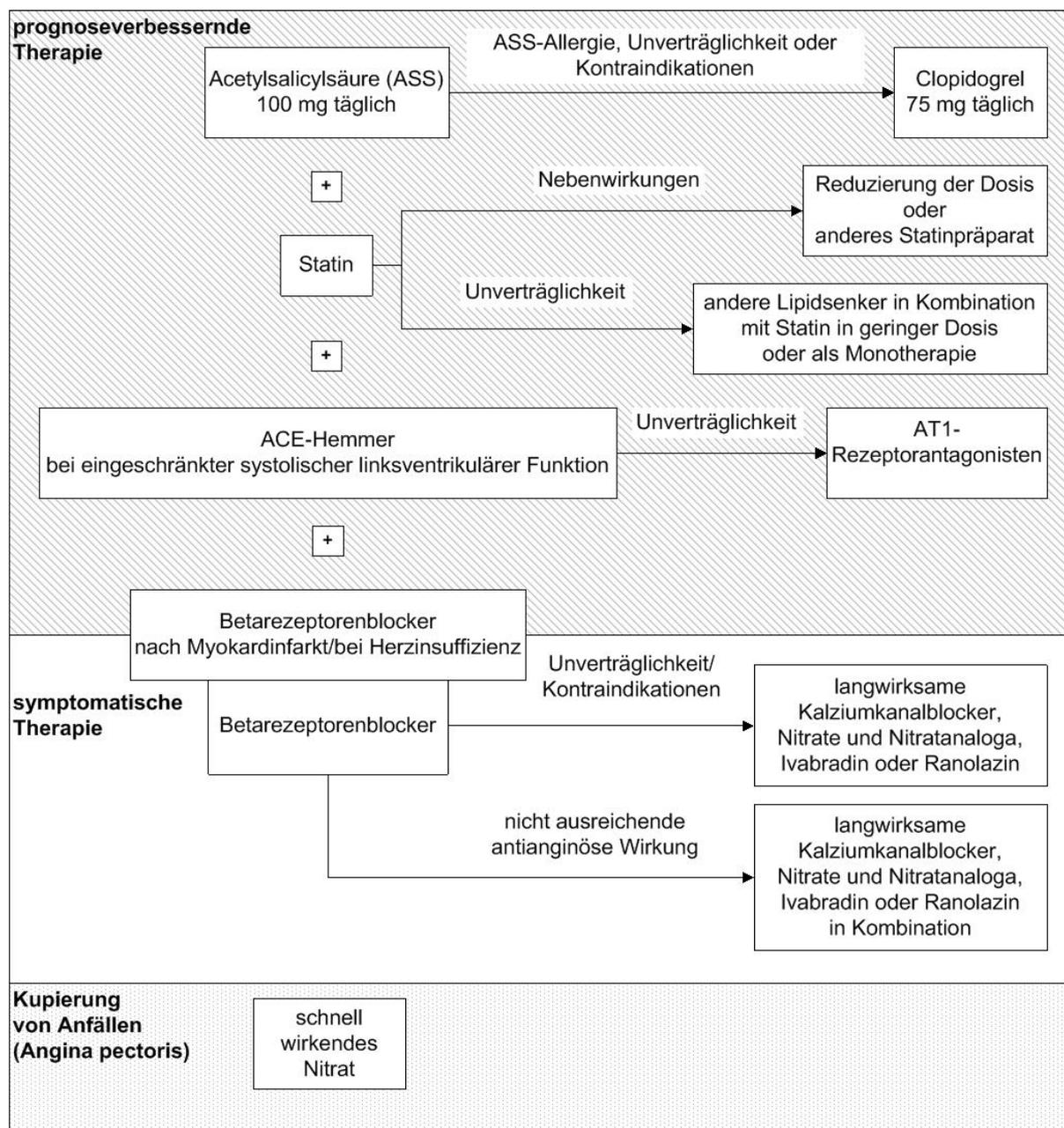
7.2.3.4 Zusammenfassung

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 8 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 19fach erhöht), ist die Indikation zu deren Anwendung individuell gründlich zu prüfen.

Abbildung 4: Medikamentöse Therapie bei stabiler KHK



7.3 Weitere Maßnahmen

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

7.3.1 Gripeschutzimpfung

Durch eine Influenzaprophylaxe 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 [517]. 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 zu-

gunsten 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 [518].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-32 Bei Patientinnen/Patienten mit symptomatischer KHK sollte die jährliche Grippe-schutzimpfung durchgeführt werden.	↑

7.3.2 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 [519].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-33 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 [520];
- Phytotherapie [521];
- Vitaminsupplementierung [522; 523].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-34 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.

8 Revaskularisationstherapie (aktualisiert 2014)

8.1 Einführung und Hintergrund

Die in diesem Kapitel dargestellten Maßnahmen dienen dazu, Patientengruppen zu identifizieren, die von einer Revaskularisation in Bezug auf die Therapieziele „Symptomatik und Lebensqualität“ bzw. „Verbesserung der Prognose“ einen Nutzen haben. Dabei wird vorausgesetzt, dass eine stenosierende KHK (siehe Kapitel 5) vorliegt, z. B. nach einem nicht-invasiven Ischämie-Nachweis beim symptomatischen Patienten (Angina pectoris oder Äquivalent, Definition siehe Kapitel 5). Parallel zu eventuellen Maßnahmen der Revaskularisation sind deshalb Medikamente und Verhaltensänderungen sinnvoll (siehe auch Kapitel 5 und 7).

Die im Kontext einer Revaskularisation relevanten diagnostischen, interventionellen und operativen Maßnahmen sind unterschiedlich invasiv; sie unterscheiden sich auch darin, wie sie den genannten Therapiezielen dienen. Die Abwägung von Aufwand, Ausmaß des Eingriffs, Risiko von Nebenwirkungen und dem vom Patienten erfahrbaren Nutzen ist deshalb höchst komplex und abhängig von Wertvorstellungen und persönlichen Präferenzen sowohl von Patienten als auch Ärzten.

Es ist deshalb unangemessen, bei Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener KHK aus Befunden gleichsam automatisch bestimmte Behandlungskonsequenzen zu ziehen. Diese Leitlinie empfiehlt deshalb an wesentlichen Punkten des Entscheidungsalgorithmus den Einsatz von Entscheidungshilfen. Mit deren Hilfe sollen die betroffenen Patienten die sehr unterschiedlichen Optionen des weiteren Vorgehens verstehen und eine eigene Präferenz dazu entwickeln können.

Evidenzbasierte Patienteninformation wurden als Implementierungshilfen für diese Leitlinie parallel zur Leitlinienentwicklung erstellt. Sie dienen als Grundlage für ein Gespräch der behandelnden Ärzte mit den betroffenen Patienten.

8.1.1 Definition: Evidenzbasierte Patienteninformationen

Evidenzbasierte Patienteninformationen beruhen auf objektiven und wissenschaftlich belegten Aussagen zu Erkrankungen und deren Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten. Sie berücksichtigen die zum Zeitpunkt der Erstellung vorhandenen besten und aussagekräftigsten Daten zu den untersuchten Themen und die Erfahrungen und Bedürfnisse betroffener Patienten. Evidenzbasierte Patienteninformationen müssen für Menschen ohne medizinische Vorbildung verständlich und relevant sein. Relevanz bedeutet, dass als „Erfolgsfaktoren“ der Behandlung auch solche dargestellt werden, die für Patienten bedeutsam sind. Dies sind insbesondere die Lebenserwartung und die Lebensqualität. Unter diesen Voraussetzungen sind evidenzbasierte Patienteninformationen eine Grundlage für Patienten, Entscheidungen für oder gegen in Frage kommende Untersuchungs- oder Behandlungsmaßnahmen zu treffen [524]. Anforderungen an hochwertige Evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier „Gute Praxis Gesundheitsinformation“ des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) formuliert [525].

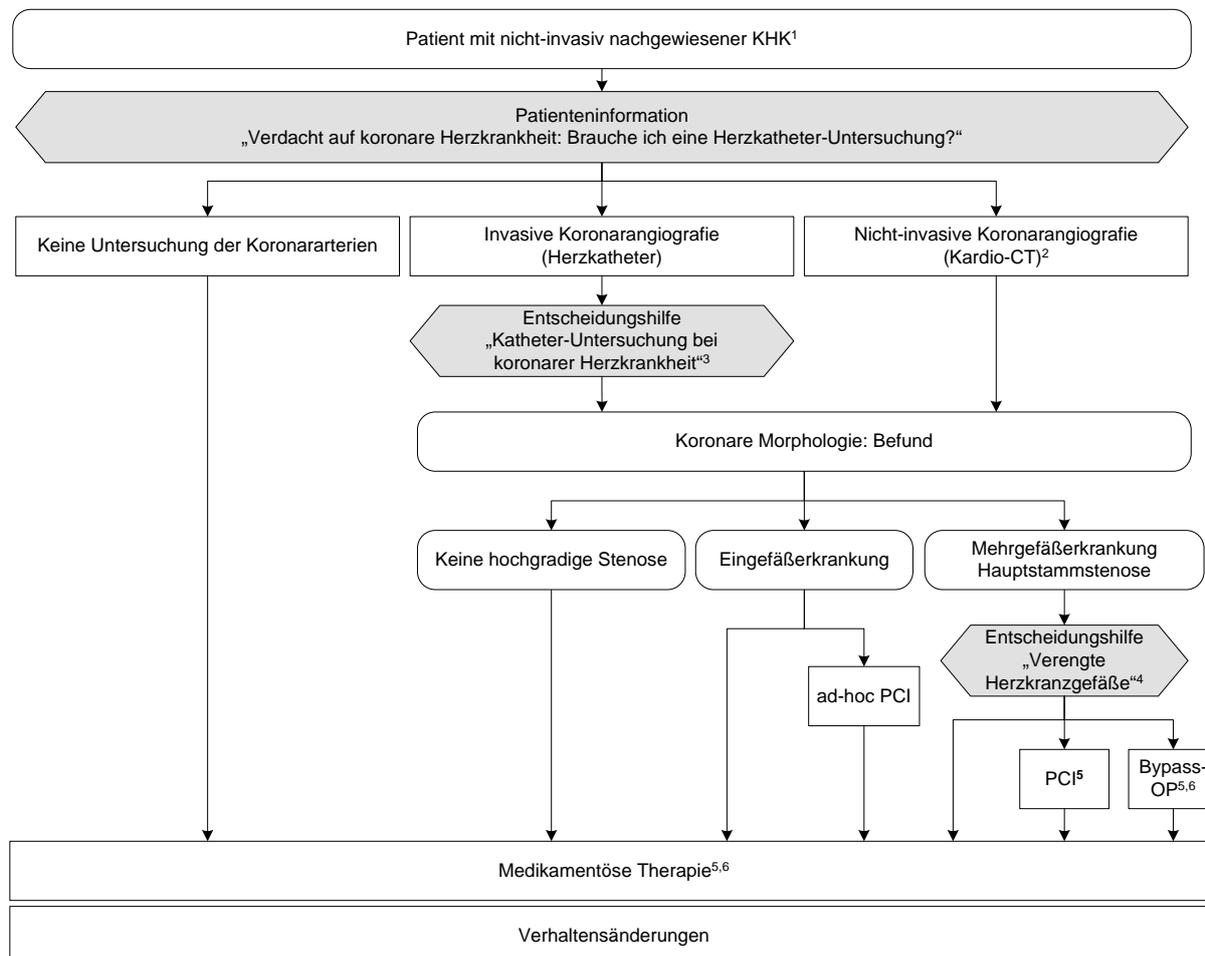
8.1.2 Definition: Entscheidungshilfen

Entscheidungshilfen (Decision aids) sind evidenzbasierte Informationsmaterialien, die entwickelt werden, um Menschen darin zu unterstützen, spezifische und abwägende Entscheidungen zu treffen. Sie berücksichtigen Bedingungen und Ergebnisse, die bedeutsam für das individuelle gesundheitliche Problem eines Patienten sind. Entscheidungshilfen unterscheiden sich von anderen Gesundheitsinformationen durch ihren detaillierten, spezifischen und personalisierten Fokus auf Optionen und Behandlungsergebnisse mit dem Ziel, die Menschen auf eine Entscheidung vorzubereiten, die ihrer individuellen Situation angemessen ist. Entscheidungshilfen stellen eine Spezifikation evidenzbasierter Patienteninformationen dar [524].

Die durch Entscheidungshilfen vermittelten Informationen sind so aufgearbeitet, dass sie den Patienten und den Arzt im Entscheidungsprozess für sein individuelles Problem unterstützen. Entscheidungshilfen informieren über Behandlungsergebnisse, die bedeutend für Patienten sind, wie zum Beispiel die Effekte einer Behandlung bezüglich der Lebenserwartung und Lebensqualität [524]. International entwickelte und validierte Qualitätskriterien für Entscheidungshilfen liegen seit 2009 vor [526].

8.2 Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation

Abbildung 5: Revaskularisation und Vorlauf-Diagnostik bei stabiler KHK (Erstpräsentation)



Legende:

- ¹ siehe Kapitel 5 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK
- ² derzeit nicht im Leistungsumfang der GKV
- ³ Entscheidungshilfe „Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?“
- ⁴ Entscheidungshilfe „Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?“
- ⁵ Therapieziel: Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität
- ⁶ Therapieziel: Verbesserung der Prognose

8.2.1 Therapieziel Verbesserung der Prognose

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-1 Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht-invasiver Diagnostik (siehe Kapitel 5 zu Diagnostik) sollen vor weiteren Untersuchungen mit Hilfe der Patienteninformation „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung? (siehe Anhang 3) beraten werden (siehe Abbildung 5). Diese Beratung soll dokumentiert werden. Expertenkonsens auf der Grundlage von [524; 525; 527-530], (LoE 4)</p>	<p>↑↑</p>

Mehrere Meta-Analysen haben keinen Unterschied zwischen PCI mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie in Bezug auf Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall gezeigt [529-534]. Die Überlegenheit der Bypass-OP im Vergleich zur medikamentösen Therapie in Bezug auf die Verbesserung der Prognose wurde in zwei Meta-Analysen gezeigt [535; 536]. Ergänzend können

die Daten der MASS-II- und STICH-Studie herangezogen werden. In der MASS-II-Studie war nach zehn Jahren die Bypass-OP im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie mit einer Reduktion der kardialen Mortalität und von Myokardinfarkten verbunden [537]. Die STICH-Studie untersuchte über 1 200 Patienten mit KHK und einer Herzinsuffizienz, bei denen grundsätzlich eine Bypass-OP sinnvoll war [538]. Randomisiert wurde in einen operativen (Bypass-OP) und in einen Studienarm mit optimaler konservativer Behandlung. Angaben über die koronare Gefäßanatomie werden nicht gemacht. Der primäre Endpunkt war Tod jeglicher Ursache und trat in der Interventionsgruppe bei 36% und in der Kontrollgruppe bei 41% der Patienten auf (HR 0,86; 95% KI 0,72-1,04; $p = 0,12$; nicht signifikant). In einer zusätzlichen Auswertung wurden die tatsächlich operierten Patienten mit den konservativ behandelten Patienten verglichen, unabhängig davon, in welchen Studienarm sie randomisiert waren. In dieser As-Treated-Analyse ergab sich eine deutlichere Differenz zwischen Bypass-OP und optimaler konservativer Therapie (HR 0,7; 95% KI 0,58-0,84; $p < 0,001$).

Die Patienteninformation „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ (siehe Anhang 3 bzw. unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) klärt darüber auf, dass die weitere Diagnostik wesentlich darauf zielt, die Möglichkeiten einer koronaren Bypass-OP abzuklären. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die perkutane Intervention (PCI) nur dem Therapieziel „Symptomatik“ dient, jedoch nicht die Prognose in Bezug auf koronare Ereignisse oder Mortalität verbessert. Bei konservativ behandelten Patienten ist eine PCI aus symptomatischer Indikation bei etwa einem Drittel der Betroffenen innerhalb von drei Jahren erforderlich [528; 533].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-2 Bei Patienten, die zu einer Bypass-OP aus prognostischer Indikation nicht bereit sind oder bei denen eine Kontraindikation für diese Operation besteht, soll keine invasive Diagnostik zur Abklärung der koronaren Morphologie erfolgen.</p> <p>Literatur [529-534], (LoE 1+)</p>	

Basierend auf der oben genannten Literatur ist davon auszugehen, dass bei chronisch-stabiler KHK von den möglichen Maßnahmen zur Revaskularisation nur die Bypass-OP einen Einfluss auf die Prognose hat. Wenn diese Operation bei einem Patienten jedoch nicht in Frage kommt, ist eine koronare Gefäßdiagnostik zu unterlassen (Therapieziel „Verbesserung der Prognose“).

Davon getrennt zu betrachten ist eine symptomatische Indikation, d. h. eine konservativ nicht beherrschbare Einschränkung der Lebensqualität durch kardiale Beschwerden (siehe Empfehlung 8-5).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-3 Patienten, die sich zu einer invasiven Abklärung der koronaren Gefäßmorphologie entschließen, sollen vor der Maßnahme über eine ad-hoc PCI beraten werden (Entscheidungshilfe „Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?“ – siehe Anhang 3 bzw. Abbildung 5). Diese Beratung soll dokumentiert werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [524-526; 528-530; 533], (LoE 4)</p>	

Diese Empfehlung bezieht sich auf die Vorbereitung zur Koronarangiographie. Die Entscheidungshilfe „Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?“ (siehe Anhang 3 bzw. unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) behandelt den Fall, dass die invasive Koronarangiographie relevante Stenosen zeigt, die einer perkutanen Intervention zugänglich sind (vor allem 1-GE). Damit wird dem Patienten die Möglichkeit gegeben, Vor- und Nachteile der ad-hoc PCI (sofortige Intervention in derselben Sitzung) und einem konservativen Vorgehen (Re-Angiographie mit Intervention nur bei konservativem Therapieversagen) abzuwägen. Die ad-hoc PCI vermeidet einen zweiten Eingriff und reduziert damit das Risiko von Komplikationen und die Strahlenbelastung. Andererseits sind zwei Drittel dieser Eingriffe unnötig, da Beschwerden durch die KHK auch konservativ zu beherrschen wären [533].

Davon getrennt zu betrachten ist eine primär symptomatische Indikation für eine invasive Abklärung der koronaren Anatomie (siehe Empfehlung 8-5); hier wird bei geeigneter koronarer Anatomie in jedem Fall eine PCI durchgeführt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-4</p> <p>Bei einer Mehrgefäßerkrankung oder Hauptstammstenose soll der Patient mit der Entscheidungshilfe „Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?“ (siehe Anhang 3) beraten werden (siehe Abbildung 5). Diese Beratung soll dokumentiert werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [524-528; 539], (LoE 4)</p>	

Die Entscheidungshilfe „Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?“ (siehe Anhang 3 bzw. unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) informiert über die Optionen Bypass-OP, PCI und konservative Behandlung. Sie macht deutlich, dass von den möglichen Revaskularisations-Maßnahmen nur die Bypass-OP die Prognose (koronare Ereignisse, Sterblichkeit) beeinflussen kann. In dieser Situation kann eine PCI nur dem Therapieziel „Verbesserung der Symptomatik“ dienen. In Bezug auf dieses Therapieziel wirkt die Bypass-OP am nachhaltigsten (durchschnittliche Zeitdauer bis zu weiterem Eingriff), gefolgt vor der PCI und dann der konservativen Behandlung. Bei allen Strategien werden gleichzeitig medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Prognose und Verhaltensumstellungen empfohlen (siehe auch Kapitel 5 und 7).

8.2.2 Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-5</p> <p>Bei einer konservativ nicht ausreichend behandelbaren Symptomatik (Angina pectoris oder Äquivalente) soll bei geeigneter Morphologie (nach invasiver Diagnostik) eine Revaskularisation angeboten werden.</p> <p>Literatur: [527; 529-533; 536; 540; 541], (LoE 1+)</p>	

In mehreren Meta-Analysen wurde evaluiert, ob die PCI in Kombination mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie einen Effekt auf die Symptomatik hat [529-533; 540]. Davon zeigen drei Meta-Analysen eine Verbesserung der Symptomatik nach PCI [531; 533; 540], drei Meta-Analysen zeigen keinen Unterschied [529; 530; 532]. Die Wirksamkeit der Bypass-OP in Bezug auf die Symptomatik der KHK wurde in der Meta-Analyse von Yusuf et al gezeigt [536]. Die Wirksamkeit kann auch indirekt aus der Überlegenheit im Vergleich zur PCI geschlossen werden. Belegt wird das zum Beispiel durch die längere Zeit bis zu einer notwendigen erneuten Revaskularisation nach Bypass-OP im Vergleich zu PCI (u. a. [527; 541]).

8.3 Wahl des Revaskularisationsverfahrens

In diesem Abschnitt wird vorausgesetzt, dass die grundsätzliche Entscheidung für eine Revaskularisation getroffen worden ist. Die Wahl zwischen der perkutanen Koronarintervention (PCI) und operativen Verfahren (Bypass-OP) hängt in dieser Situation von den Präferenzen des Patienten, von morphologisch-anatomischen Kriterien, die das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung beschreiben, und wesentlich von Komorbiditäten ab. Das perioperative und periinterventionelle Risiko einer Revaskularisationstherapie muss gegen die zu erwartenden Langzeitergebnisse abgewogen werden. Mit Hilfe der Entscheidungshilfe „Revaskularisation“ werden die betroffenen Patienten in diesen Prozess einbezogen.

Die Studien, welche die beiden Therapieverfahren vergleichen, haben gezeigt, dass weder die PCI noch die operative Revaskularisation alleine das ganze Indikationsspektrum für Patienten mit KHK abdecken können. Aus der Kombination von Risikofaktoren einerseits (LV-Funktion, Alter, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus etc.) und dem Ausmaß der KHK andererseits (Hauptstammstenose, Ein- Dreifäß-KHK, chronische Verschlüsse usw.) ergeben sich zahlreiche Kombination (Untergruppen), für die nur teilweise randomisierte kontrollierte Studien vorliegen. Es bestehen durchaus Diskrepanzen zwischen den in publizierten Studien untersuchten Stichproben und den in dieser Leitlinie behandelten Patientengruppen. Dasselbe gilt für die hier interessierenden Technologien

(z. B. DES verschiedener Generationen). Die sorgfältige Analyse der vorhandenen Daten ermöglicht dennoch eine Therapieempfehlung für die meisten Patienten.

Für die Entscheidung zur Art der Revaskularisation (PCI vs. Bypass-OP) bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung ist eine Diskussion im Herzteam grundsätzlich sinnvoll. Bei komplexen Koronarbefunden (SYNTAX-Score) soll über den Therapievorschlag im Herzteam entschieden werden. Das Herzteam besteht aus Kardiologen, Herzchirurgen und gegebenenfalls anderen Disziplinen und soll für den Patienten unter Berücksichtigung des Risikoprofils, der technischen Machbarkeit, den periinterventionellen Risiken und des zu erwartenden langfristigen Revaskularisationserfolges eine befangenenheitsfreie Therapieempfehlung erarbeiten. Diese Therapieempfehlung ist in der Krankenakte zu dokumentieren, insbesondere wenn sie zu Abweichungen von den in den Leitlinien formulierten Grundsätzen führt. Eine Verbesserung der Indikations- und Behandlungsqualität und die Vermeidung von Selbstzuweisung (self-referral bias) sowie nicht angemessener ad-hoc Eingriffe begründen die Etablierung der Herzteams [31; 274; 542]. In Vorbereitung der Herzteamsitzung sollte der SYNTAX-Score berechnet werden. Desweiteren ist es sinnvoll, das operative Risiko anhand des Euroscore-II bzw. STS-Score zu berechnen. In Kliniken mit on-site Herzchirurgie kann das Herzteam in regelmässigen Abständen zu Fallbesprechungen und auch ad-hoc zusammenkommen. Für Praxen oder Kliniken ohne Herzchirurgie bieten sich Videokonferenzen an. Diese erlauben über sichere Internetverbindungen sowohl die Übermittlung der Bilddaten wie auch eine Diskussion der Befunde.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-6 Bei komplexen Koronarbefunden (SYNTAX-Score) soll über den Therapievorschlag im Herzteam entschieden werden.</p> <p>Expertenkonsens auf der Grundlage von [31; 274; 542], (LoE 4)</p>	<p>↑↑</p>

Bei den folgenden Empfehlungen werden jeweils die zum Zeitpunkt der Verabschiedung dieser Leitlinie optimalen technischen Verfahren vorausgesetzt, d. h. bei der PCI die aktuelle Generation medikamentenbeschichteter Stents (DES) und operativ die arterielle Bypass-OP. Bei der Diskussion der einschlägigen Evidenz wurde berücksichtigt, dass diese Studien sich teilweise auf die erste Generation DES bzw. BMS, sowie andere OP-Verfahren (venöser Bypass) beziehen.

8.3.1 Koronare Eingefäßerkrankung – Isolierte Stenose des RIVA

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-7 Bei Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung mit proximaler RIVA-Stenose soll eine PCI oder Bypass-OP empfohlen werden. Die PCI ist weniger invasiv, bezüglich der Notwendigkeit einer Reintervention ist sie der Bypass-OP jedoch unterlegen.</p> <p>Literatur: [543; 544], (LoE 1+)</p>	<p>↑↑</p>

Zur Revaskularisationsstrategie bei isolierter proximaler RIVA-Stenose liegen zwei Meta-Analysen vor. Die erste umfasst neun RCTs mit 1 210 Patienten und einem Follow-Up von bis zu fünf Jahren [543], die andere umfasst sechs RCTs und zwei nicht randomisierte Studien mit 1 952 Patienten und einem Follow-Up von vier Jahren [544]. In beiden Analysen zeigt sich kein signifikanter Unterschied für Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zwischen PCI und Bypass-OP aber bei PCI ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Angina pectoris und ein fast fünffach erhöhtes Risiko für eine erneute Revaskularisation des RIVA innerhalb von fünf Jahren.

Eine randomisierte Studie an 220 Patienten (PCI mit BMS vs. MIDCAB) zeigte im Zehn-Jahresverlauf bei PCI eine dreifach erhöhte Notwendigkeit für eine erneute Revaskularisation des Zielgefäßes [545]. Eine randomisierte Studie an 130 Patienten (PCI mit DES vs. MIDCAB) zeigte nach einem Jahr keinen Unterschied bezüglich Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, aber eine höhere Revaskularisationsnotwendigkeit in der PCI-Gruppe (6,2% vs. 0%; p = 0,21 für Nicht-Unterlegenheit) [546].

8.3.2 Mehrgefäßkrankung

Empfehlungen/Statements			Empfehlungsgrad																										
<p>8-8 Patienten mit koronarer Mehrgefäßkrankung soll eine Revaskularisation gemäß folgender Tabelle angeboten werden:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ausmaß der KHK</th> <th colspan="2">Empfehlungsgrad</th> <th rowspan="2">Literatur</th> </tr> <tr> <th>Bypass-OP</th> <th>PCI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose</td> <td>↑</td> <td>↑↑</td> <td>Expertenkonsens (LoE 4)</td> </tr> <tr> <td>2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22</td> <td>↑↑</td> <td>↑↑</td> <td>[527; 547] (LoE 1+)</td> </tr> <tr> <td>2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23</td> <td>↑↑</td> <td>↑</td> <td>[527; 547] (LoE 1+)</td> </tr> <tr> <td>3-GE, SyS ≤ 22</td> <td>↑↑</td> <td>↑</td> <td>[527; 548] (LoE 1+)</td> </tr> <tr> <td>3-GE, SyS ≥ 23</td> <td>↑↑</td> <td>nicht empfohlen</td> <td>[527; 547; 548] (LoE 1+)</td> </tr> </tbody> </table>			Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad		Literatur	Bypass-OP	PCI	1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑	Expertenkonsens (LoE 4)	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22	↑↑	↑↑	[527; 547] (LoE 1+)	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23	↑↑	↑	[527; 547] (LoE 1+)	3-GE, SyS ≤ 22	↑↑	↑	[527; 548] (LoE 1+)	3-GE, SyS ≥ 23	↑↑	nicht empfohlen	[527; 547; 548] (LoE 1+)	↑↑
Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad			Literatur																									
	Bypass-OP	PCI																											
1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑	Expertenkonsens (LoE 4)																										
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22	↑↑	↑↑	[527; 547] (LoE 1+)																										
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23	↑↑	↑	[527; 547] (LoE 1+)																										
3-GE, SyS ≤ 22	↑↑	↑	[527; 548] (LoE 1+)																										
3-GE, SyS ≥ 23	↑↑	nicht empfohlen	[527; 547; 548] (LoE 1+)																										

Zur Wahl des optimalen Revaskularisationsverfahrens bei koronarer Mehrgefäßkrankung liegen mehrere aktuelle randomisierte Studien, Registerdaten und Metaanalysen vor. Die randomisierten Studien bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßkrankung in der prä-DES-Ära (PCI mit BMS vs. Bypass-OP) haben sämtlich einen Vorteil für die Bypass-OP gezeigt.

Bei der MASS-II-Studie hatten mit PCI behandelte Patienten gegenüber der operativen Gruppe in Bezug auf kardialen Tod, Myokardinfarkte und die Notwendigkeit der Revaskularisation nach zehn Jahren ein 1,46fach (95% KI 1,06-2,02; $p = 0,021$) erhöhtes Risiko [537].

Der Stent or Surgery Trial (SOS), eine randomisierte Studie zum Vergleich von PCI versus Bypass-OP bei 988 Patienten mit koronarer Mehrgefäßkrankung, zeigte nach einem medianen Follow-Up von sechs Jahren einen anhaltenden Überlebensvorteil für die Bypass-OP im Vergleich zur PCI (Mortalität 6,8% versus 10,9%; HR 1,66; 95% KI 1,08-2,55; $p = 0,022$), ohne wesentliche Unterschiede für einzelne Subgruppen [549].

Besonders relevant ist die SYNTAX-Studie, bei der 1 800 Patienten mit koronarer Mehrgefäßkrankung und/oder Hauptstammstenose für eine Bypass-OP oder PCI mit DES randomisiert wurden [550]. Eine Besonderheit der Studie bestand in der Einführung des SYNTAX-Score zur Kategorisierung des Ausmaßes der KHK. Hiernach wurde das Ausmaß der KHK mit einem Score ≤ 22 als niedrig, mit einem Score zwischen 23 und 32 als intermediär und mit einem Score ≥ 33 als schwer bewertet. Nach einem Jahr erreichten 12,4% in der Bypass-OP-Gruppe und 17,8% in der PCI-Gruppe den primären kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und erneuter Zielgefäßrevaskularisation (MACCE) ($p = 0,002$). Während die Endpunkte Tod (3,5% vs. 4,4%; $p = 0,37$) und Myokardinfarkt (3,3% vs. 4,8%; $p = 0,11$) nach einem Jahr für die gesamte Kohorte nicht unterschiedlich waren, zeigte sich ein Unterschied bezüglich Schlaganfall zugunsten der PCI (2,2% vs. 0,6%; $p = 0,003$) und bezüglich erneuter Revaskularisation für die Bypass-OP (5,9% vs. 13,5%; $p < 0,001$) [550]. Nach fünf Jahren zeigte sich für die Bypass-OP-Gruppe eine signifikante Reduktion der kombinierten MACCE-Rate von 26,9% im Vergleich zu 37% ($p < 0,001$), desgleichen für die meisten der individuellen Komponenten einschließlich kardialer Tod (5,3% vs. 9,0%; $p = 0,003$), Myokardinfarkt (3,8% vs. 9,7%; $p < 0,001$) und erneute Revaskularisation (14% vs. 26%; $p < 0,001$). Kein Unterschied zeigte sich bezüglich der Gesamtmortalität (11,4% vs. 13,9%; $p = 0,10$) oder Schlaganfall (3,7% vs. 2,4%; $p = 0,09$). Zusätzlich wurden unter anderem folgende Subgruppen ausgewertet [548]:

- Patienten mit hohem SYNTAX-Score (≥ 33) nach fünf Jahren: Die MACCE-Rate war signifikant niedriger in der Bypass-OP-Gruppe (26,8% vs. 44,0%; $p < 0,0001$). Es zeigte sich eine signifikant höhere Infarkt- und Revaskularisationsrate in der PCI-Gruppe im Vergleich zur Bypass-OP-Gruppe. Außerdem war die Gesamtmortalität (11,4% vs. 19,2%; $p = 0,005$) und kardiale Mortalität (4,9% vs. 13,6%; $p = 0,0002$) in der Bypass-OP-Gruppe signifikant niedriger.

- Patienten mit intermediärem SYNTAX-Score (23-32) nach fünf Jahren: Die MACCE-Rate war signifikant niedriger in der Bypass-OP-Gruppe (25,8% vs. 36%; $p = 0,008$). Es zeigte sich eine signifikant höhere Infarkt- und Revaskularisationsrate in der PCI-Gruppe im Vergleich zur Bypass-OP-Gruppe.
- Patienten mit Dreifgefäßerkrankung ohne Hauptstammstenose (prädefinierte Subgruppe) nach fünf Jahren: Die MACCE-Rate war 50% höher in der PCI Gruppe als in der Bypass-OP-Gruppe (24,2% vs. 37,5%; $p < 0,0001$). Für die Gruppe mit intermediärem SYNTAX-Score ergab sich bezüglich der MACCE-Rate ebenso ein signifikanter Unterschied zugunsten der Bypass-OP (22,6% vs. 37,9%; $p = 0,0008$) wie für die Gruppe mit hohem SYNTAX-Score (24,1% vs. 41,9%; $p = 0,0005$) [548].

Diese Daten werden durch zwei grosse Register unterstützt. Im ASCERT-Register wurden die Daten von elektiv behandelten Patienten mit koronarer Zwei- oder Dreifgefäßerkrankung im Alter ab 65 Jahren mit Propensity-Scores adjustiert verglichen (86 244 Patienten nach Bypass-OP und 103 549 Patienten nach PCI, davon 78% DES). Nach vier Jahren zeigte sich eine niedrigere Mortalität in der Bypass-OP-Gruppe (16,4% vs. 20,8%, Risk Ratio: 0,79; 95% KI 0,76-0,82). Dieser Benefit zeigte sich auch in sämtlichen Untergruppen (Diabetes mellitus/kein Diabetes mellitus, normale oder eingeschränkte LVF, COPD, Niereninsuffizienz, hohes oder niedriges Risiko) [551]. In einer weiteren propensity-adjustierten Studie (REAL/RERIC Register) wurden die Daten von Patienten mit Zwei- oder Dreifgefäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose, die entweder operiert wurden (5 504) oder eine PCI erhielten (6 246, 50% DES) verglichen. Je 2 762 Patienten pro Gruppe konnten „gematcht“ werden. In dieser Kohorte war die PCI mit einem höheren Mortalitätsrisiko (HR 1,6; 95% KI 1,4-1,8; $p < 0,0001$), einer höheren Infarkt- und Reinterventionsrate (HR 3,3; 95% KI 2,7-4,0; $p < 0,0001$) und mehr erneuten Revaskularisationen (HR 4,5; 95% KI 3,8-5,2; $p < 0,0001$) nach fünf Jahren verbunden. Bezüglich Schlaganfall zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR 1,1; 95% KI 0,9-1,4; $p = 0,43$). Das Ergebnis bestätigte sich auch für eine propensity-adjustierten Analyse, die ausschliesslich die Patienten mit DES einschloss (signifikant bessere Überlebensrate, signifikant geringere Infarkt- und Reinterventionsrate für Bypass-OP als für PCI mit DES). Wie auch bei der SYNTAX-Studie war der Vorteil der Bypass-OP ausgeprägter bei Patienten mit komplexer KHK (Dreifgefäß-KHK oder Zwei- oder Dreifgefäßerkrankung mit Hauptstammstenose) sowie bei reduzierter LVF, begleitender Herzinsuffizienz und Diabetes [552].

Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten (siehe auch Evidenztabelle [13]) unterstützen diese Ergebnisse [527; 547; 553]. Deb et al empfehlen bei einer Dreifgefäßerkrankung und intermediären oder hohen SYNTAX-Score (≥ 23) die Bypass-OP und bei niedrigen SYNTAX-Score (≤ 22) Bypass-OP oder PCI. Bei einer Zweifgefäßerkrankung mit RIVA-Stenose sind Bypass-OP oder PCI denkbar, bei komplexeren Läsionen oder einem intermediären oder hohem SYNTAX-Score wird jedoch die Bypass-OP empfohlen [547]. In einer auf aktuelle Studien beschränkte Metaanalyse zum Vergleich von PCI und Bypass-OP wurden die langfristigen Auswirkungen (durchschnittliches Follow-up von 4,1 Jahren) analysiert. Dabei zeigte sich mit der Bypass-OP eine verminderte Gesamtmortalität (Risk Ratio 0,73; 95% KI 0,62-0,86; $p < 0,001$), verminderte Myokardinfarkte (Risk Ratio 0,58; 95% KI 0,48-0,72; $p < 0,001$) und Re-Revaskularisationen (Risk Ratio 0,29; 95% KI 0,21-0,41; $p < 0,001$). Allerdings war im operativen Arm die Schlaganfallrate tendenziell erhöht (Risk Ratio 1,36; 95% KI 0,99-1,86; $p = 0,06$) [527].

Zusammenfassend ist die Bypass-OP bei der koronaren Mehrgefäßerkrankung mit einem SYNTAX-Score von ≥ 23 im Vergleich zur Behandlung mit PCI mit DES vorteilhaft in Bezug auf Mortalität, Myokardinfarkt und der Notwendigkeit einer Reintervention.

8.3.3 Mehrgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-9 Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Mehrgefäßerkrankung soll als Revaskularisationsverfahren die Bypass-OP angeboten werden.</p> <p>Literatur: [547; 554-556], (LoE 1+)</p>	<p style="text-align: center;">↑↑</p>

Diabetiker (Definition – siehe [557]) haben ein besonderes Risikoprofil bezüglich Revaskularisation. Von historischem Interesse ist die BARI-2D-Studie, eine randomisierte Studie, die bei 2 368 Patienten untersucht hat, ob die medikamentöse Therapie alleine oder in Kombination mit PCI oder Bypass-OP besser ist. Dabei wurde das Revaskularisationsverfahren vom behandelnden Kliniker bestimmt. Nur 30% der Patienten hatten eine koronare Dreifgefäßerkrankung und weniger als 20% der Patienten hatten eine Beteiligung des proximalen RIVA. Während sich für die Revaskularisationsbehandlung insgesamt kein Vorteil zeigte, hatten die Bypass-operierten Patienten

im Gegensatz zur PCI signifikant geringeres Risiko für den kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (69,5% vs. 77,6%; $p = 0,001$) [558].

Zwei neuere randomisierte Studien bestätigen den Vorteil der Operation gegenüber der PCI bei Diabetikern. In der CARDIA-Studie wurden 510 Diabetiker randomisiert für Bypass-OP oder PCI (mit BMS oder DES) [555]. Der primäre Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall) wurde nach einem Jahr bei 10,5% der Patienten in der Bypass-Gruppe und bei 13,0% der Patienten in der PCI-Gruppe erreicht ((HR 1,25; 95% KI 0,75-2,09) zugunsten der Bypass-OP). Non-inferiority wurde für die PCI nicht erreicht ($p = 0,39$). Bei der größer angelegten FREEDOM-Studie wurden 1 900 Diabetiker randomisiert (Bypass-OP oder PCI mit DES). Der primäre Endpunkt wurde nach fünf Jahren (Tod, MI, Schlaganfall) von 18,7% der Patienten in der Bypass-Gruppe und 26,6% der Patienten in der PCI-Gruppe erreicht ($p = 0,005$). Der Vorteil für die Bypass-OP im Vergleich zur PCI ergab sich aus den signifikant unterschiedlichen Raten für Myokardinfarkt (6,0% vs. 13,9%; $p < 0,001$) und Tod (10,9% vs. 16,3%; $p = 0,049$). Die Schlaganfallrate war im PCI-Arm niedriger (5,2% vs. 2,4%; $p = 0,03$) [559]. Die Mortalitätsunterschiede weiten sich zum Ende der Studie weiter zugunsten der Bypass-Chirurgie aus; ein Phänomen, das auch in anderen Studien zu beobachten ist [551; 555].

Die Analyse der Daten von Diabetikern aus der SYNTAX-Studie (bezogen auf die gesamte Kohorte) zeigen nach fünf Jahren ebenfalls eine höhere MACCE-Rate für die PCI (29,0% vs. 46,5%; $p < 0,001$), vor allem wegen der signifikant höheren Re-Interventionsrate und einem signifikant höheren Risiko für kardialen Tod in der PCI-Gruppe. Im Gegensatz zu den Nicht-Diabetikern war der Unterschied in der Revaskularisationsrate auch in der Gruppe der Patienten mit niedrigem SYNTAX-Score zu sehen (39,4% vs. 17,2%; $p = 0,006$) [554].

Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen, die die hier diskutierten Studien einschließen, zeigten eine Überlegenheit der Bypass-OP im Vergleich zu PCI (siehe auch Evidenztabelle [13]) [547; 556; 560].

8.3.4 Hauptstammstenose

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-10 Patienten mit proximaler oder medialer Hauptstammstenose und einem SYNTAX-Score ≤ 22 soll PCI oder Bypass-OP gleichermaßen angeboten werden. Literatur: [547; 548; 561-563], (LoE 1+)</p>	<p>↑↑</p>
<p>8-11 Bei Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bifurkationsstenose des Hauptstamms; • proximaler oder medialer Hauptstammstenose und mäßig ausgeprägter Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score von 23 bis 32) <p>sollte primär die Bypass-OP, nachrangig eine PCI angeboten werden. Expertenkonsens auf der Grundlage von [547; 548; 561; 563-565], (LoE 4)</p>	<p>↑</p>
<p>8-12 Patienten mit Hauptstammstenose und Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score ≥ 33) soll die Bypass-OP angeboten werden. Literatur: [547; 548; 562; 563], (LoE 1+)</p>	<p>↑↑</p>

Seitdem im CASS-Register erstmals gezeigt wurde, dass sich durch die operative Behandlung der Hauptstammstenose im Vergleich zur medikamentösen Therapie ein Überlebensvorteil erreichen lässt, hat sich die Bypass-OP als Therapie der Wahl zur Behandlung der Hauptstammstenose etabliert [566]. Frühere vergleichende Studien mit BMS haben keinen Vorteil für die PCI bei der Behandlung der Hauptstammstenose gegenüber der Bypass-OP gezeigt [567]. Zwei pathophysiologische Überlegungen wurden zudem gegen die PCI vorgebracht: 1) in bis zu 80% ist die Bifurkation des Hauptstamms beteiligt, was ein hohes Restenose-Risiko beinhaltet, und 2) bis zu 80% der Patienten haben zusätzlich zur Hauptstammstenose noch eine koronare Mehrgefäßerkrankung, sodass ohnehin eine Indikation zur Operation besteht (siehe Mehrgefäßerkrankung) [562; 568; 569].

Neuere Daten zeigen nun insbesondere bei weniger ausgeprägten Morphologien (isolierte Hauptstammstenose, Ostium- und Schaftstenosen) vergleichbar gute Ergebnisse für die PCI im Vergleich zur Bypass-Operation. In der

PRECOMBAT-Studie wurden 600 Patienten von insgesamt 1 454 gescreenten Patienten mit Hauptstammstenose für PCI (mit DES der ersten Generation) oder Bypass-OP randomisiert [562]. Der mittlere SYNTAX-Score war mit 25 deutlich niedriger als in der SYNTAX-Studie (30), der Euroscore mit im Mittel 2,7 (vs. 3,8 in SYNTAX) ebenfalls deutlich niedriger. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall, erneute Revaskularisation) war nach einem Jahr bei 6,7% in der Bypass-Gruppe und bei 8,7% in der PCI Gruppe erreicht ($p = 0,37$). Der kombinierte Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall) war mit 4,0% vs. 3,3% ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,66$). Auch nach zwei Jahren fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse für die beiden Gruppen. Interessanterweise war die Schlaganfallrate in Kontrast zu SYNTAX ebenfalls nicht unterschiedlich (0,7% vs. 0,4%) und damit insgesamt wesentlich niedriger als in der SYNTAX-Studie. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit Hauptstammstenose und Dreifäßerkrankung fand sich bezüglich MACCE analog zu SYNTAX ein Vorteil für die Bypass-OP ($p = 0,01$).

In einer Studie mit 201 Patienten mit isolierter Hauptstammstenose die für die Bypass-OP ($n = 101$) oder PCI mit DES der ersten Generation randomisiert wurden ($n = 100$), wurde für den kombinierten Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall, Revaskularisation) mit 13,9% in der Bypass-OP-Gruppe und 19,0% in der PCI-Gruppe keine Non-Inferiority erreicht ($p = 0,19$ für noninferiority), hauptsächlich aufgrund der höheren Revaskularisationsrate in der PCI-Gruppe [570].

In der SYNTAX-Studie wurden insgesamt 705 Patienten mit Hauptstammstenose randomisiert. [548; 563] Nach fünf Jahren war die MACCE-Rate mit 31% (in der Bypass-OP-Gruppe) und 36,9% (PCI-Gruppe mit DES der ersten Generation) nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,12$). In der niedrigen (31,5% vs. 30,4%) und intermediären SYNTAX-Score Gruppe (32,3% vs. 32,7%) war die MACCE-Rate nicht signifikant unterschiedlich und die Gesamtmortalität (7,9% vs. 15,1%, $p = 0,02$) für die niedrige und intermediäre SYNTAX-Score-Gruppe in der Bypass-Gruppe erhöht. In der hohen SYNTAX-Score-Gruppe (≥ 33) waren die MACCE-Rate (29,7% vs. 46,5%; $p = 0,0005$) und die kardiale Mortalität (15,8% vs. 5,9%, $p = 0,006$) in der Bypass-Gruppe signifikant niedriger. Die Gesamtmortalität war in der hohen SYNTAX-Score-Gruppe (≥ 33) niedriger, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau (14,1% vs. 20,9%; $p = 0,11$) [563]. Da die Hauptstammstenose zwar eine prädefinierte Gruppe innerhalb der SYNTAX-Studie darstellt, aber non-inferiority für die PCI bei der Auswertung der gesamten Kohorte nicht erreicht wurde, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse allenfalls als Hypothesen-generierend zu behandeln.

Eine große randomisierte Studie zur Frage, ob die PCI oder Bypasschirurgie bei Patienten mit einer Hauptstammstenose und einem SYNTAX-Score von < 33 (EXCEL-Studie mit einem DES der neueren Generation) bessere Ergebnisse zeigt, wird gegenwärtig durchgeführt [571].

Eine Metaanalyse (einschließlich der drei oben genannten Studien [548; 562; 570] und einem weiteren RCT mit 105 Patienten [572]) hat die Ein-Jahres-Ergebnisse in insgesamt 1 611 gepoolten Datensätzen analysiert [561]. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall, erneute Revaskularisation) war nach 1 Jahr bei 11,8% in der Bypass-Gruppe und bei 14,5% in der PCI-Gruppe erreicht ($p = 0,11$). Bezüglich Mortalität bestanden keine Unterschiede, das Schlaganfallrisiko war in der Bypass-OP-Gruppe erhöht (1,7% vs. 0,1%; $p = 0,013$) bei gleichzeitig signifikant niedrigerer Revaskularisationshäufigkeit (5,4% vs. 11,4%; $p < 0,001$).

Diese Ergebnisse werden durch weitere aktuelle Metaanalysen bestätigt (siehe auch Evidenztabelle) [541; 547; 564; 565; 573; 574]. Zum Beispiel zeigt eine Analyse von insgesamt 16 randomisierten und nicht randomisierten Studien bei 5 674 Patienten mit Hauptstammstenose, die erhöhte MACCE-Rate für PCI aufgrund erhöhter Revaskularisationsnotwendigkeit nach einem Jahr (OR 1,6; $p < 0,0001$) [565]. Dies gilt auch bei der ausschließlichen Betrachtung von Studien (Metaanalyse von 14 Studien), die unter Verwendung von DES durchgeführt wurden. Auch hier ist das Risiko für MACCE nach 30 Tagen gleich, aber nach einem Jahr besser für die Bypass-OP [564].

Im Delta-Register wurden die Daten von 2 775 Patienten mit Hauptstammstenose untersucht, die entweder mit PCI (mit DES) oder chirurgisch behandelt wurden. Trotz eines signifikant höheren Anteil von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung in der Bypass-OP-Gruppe zeigte sich bezüglich dem kombinierten Endpunkt MACCE bei einem medianen Follow-Up von drei Jahren (adjusted HR 1,64; 95% KI 1,33-2,03; $p = 0,0001$) ein Vorteil für die Bypasschirurgie. Auch in einer propensity gematchten Subgruppenanalyse blieb dieser Vorteil erhalten. Mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer zeigte sich zudem eine Aufspreizung der Ergebnisse bezüglich Myokardinfarkt und Tod mit einem Trend zugunsten der Bypass-OP [575].

Die Bewertung der Studien zur Revaskularisation der Hauptstammstenose wird dadurch erschwert, dass (I) die Patienten häufig aufgrund einer rein visuell $> 50\%$ eingeschätzten Stenose eingeschlossen wurden, ohne dass eine objektive Quantifizierung oder ein Ischämienachweis erbracht werden musste und dass (II) häufig ein sehr begrenzter Nachbeobachtungszeitraum vorlag. Bis auf die Daten aus der SYNTAX-Studie ist das Follow-Up der einschlägigen RCTs $<$ drei Jahre; längere Laufzeiten weisen lediglich Beobachtungsstudien/Register auf. Damit können aufgrund der vorliegenden Studien keine sicheren Aussagen zur langfristigen Prognose der unterschiedlichen Revaskularisationsverfahren gemacht werden. Da sich der Vorteil der Bypass-OP häufig aber erst in der

langfristigen Nachbeobachtung ergibt, sollte bei fehlenden Langzeitdaten für den Vergleich PCI/Bypass-OP die Bypass-OP weiterhin als Standardverfahren angesehen werden. Für Patienten mit hohem Operationsrisiko oder einfacher Stenosemorphologie (geringe Restenoserate) stellt die PCI eine sinnvolle Alternative dar.

8.3.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich für die ausgeprägteren Formen der KHK (Mehrgefäßerkrankung, hoher SYNTAX-Score (www.syntaxscore.com)) ein Vorteil der Bypasschirurgie gegenüber der PCI. Selbstverständlich spielen aber Komorbiditäten, die unter Umständen das operative Risiko beeinflussen können, sowie andere patientenbezogene Faktoren eine Rolle bei der Entscheidungsfindung. Tabelle 16 fasst die Empfehlungen zusammen.

Die anatomischen Kriterien aus dem SYNTAX-Score und sieben zusätzliche Variablen (u. a. LVEF, Kreatinin-Clearance, Alter) sind im SYNTAX-II-Score zur besseren Ergebnisabschätzung kombiniert worden. Sowohl in der internen (SYNTAX-Population) wie auch in der externen Validierung (Delta-Register) zeigte sich gegenüber dem rein anatomischen Score eine bessere Diskriminierung bezüglich dem langfristigen (vier Jahre) Mortalitätsrisiko [576]. Grundsätzlich halten die Autoren der Leitlinie die Einbeziehung von klinischen Prädiktoren für sinnvoll; es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, bevor eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Tabelle 16: Übersicht Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung

Empfehlung	Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad*		Literatur
		Koronare Bypass-OP	PCI	
8-7	1-GE mit proximaler RIVA-Stenose	↑↑	↑↑	[543; 544] (LoE 1+)
8-8	1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑	Expertenkonsens (LoE 4)
8-8	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≤ 22	↑↑	↑↑	[527; 547] (LoE 1+)
8-8	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≥ 23	↑↑	↑	[527; 547] (LoE 1+)
8-8	3-GE SyS ≤ 22	↑↑	↑	[527; 548] (LoE 1+)
8-8	3-GE SyS ≥ 23	↑↑	nicht empfohlen	[527; 547; 548] (LoE 1+)
8-9	2- oder 3-GE und Diabetes mellitus	↑↑	nicht empfohlen	[547; 554-556] (LoE 1+)
8-10	HSS (proximal oder medial) und SyS ≤ 22	↑↑	↑↑	[547; 548; 561-563] (LoE 1+)
8-11	HSS (Bifurkation) oder HSS und SyS 23 bis 32	↑	↑	Expertenkonsens auf der Grundlage von [547; 548; 561; 563-565] (LoE 4)
8-12	HSS SyS ≥ 33	↑↑	nicht empfohlen	[547; 548; 562; 563] (LoE 1+)

* die Empfehlungen setzen voraus, dass die Indikation für eine Revaskularisation gestellt wurde und der Patient vorher mit den Entscheidungshilfen über Therapieziel der Revaskularisation beraten wurde (vgl. Abbildung 5 und Empfehlungen 8-1 bis 8-5).

RIVA= Ramus interventrikularis anterior, GE = Gefäßerkrankung, SyS = Syntax-Score, HSS= Hauptstammstenose.

9 Rehabilitation

9.1 Definition

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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 wiederzuerlangen und langfristig aufrechtzuerhalten.	
9-1 Die kardiologische Rehabilitation soll ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten sein.	↑↑
9-2 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)).	
9-3 Phase III sollte als lebenslange Nachsorge und Betreuung am Wohnort in der Regel von niedergelassenen Ärzten ggf. in Verbindung mit ambulanten Herzgruppen geleistet werden.	↑

Begründung zu 9-1 bis 9-3

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 wiederzuerlangen und langfristig aufrechtzuerhalten [236; 577].

Die kardiologische Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten [232-236; 578].

Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation [242].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 9-1 bis 9-3 [232; 242]; Leitlinienempfehlungen zu 9-1 bis 9-3 [233-236; 578]

9.2 Phasen der Rehabilitation

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 [579].

9.2.1 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 [580].

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) [580].

Leitlinienreportingbericht „Koronare Herzkrankheit“ [17; 581-587]

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 [583; 585; 588-592].

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.

9.3 Phase II (Anschlussheilbehandlung, AHB; Anschluss-Rehabilitation, AR)

9.3.1 Schnittstellen-Management

[589; 590]

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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.	
<p>9-4</p> <p>Die Entscheidung, ob die Phase-II-Rehabilitation ambulant oder stationär erfolgt, sollte medizinische und psychosoziale Gesichtspunkte, den Wunsch des Patienten und die Verfügbarkeit von geeigneten Rehabilitationseinrichtungen berücksichtigen.</p>	<p>↑</p>

Begründung zu 9-4

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 [242; 583].

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 [581-587; 589; 590]; Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 9-4 [242]; Leitlinienempfehlungen zu 9-4 [235]

9.3.2 Indikationen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation	
9-5 • soll nach ST-Hebungsinfarkt empfohlen werden;	↑↑
9-6 (in Überarbeitung) • sollte auch nach einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) empfohlen werden;	↑
9-7 • soll nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) empfohlen werden;	↑↑
9-8 • sollte in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI empfohlen werden <ul style="list-style-type: none"> ○ bei ausgeprägtem Risikoprofil, ○ bei besonderem Schulungsbedarf, ○ bei Compliance-Problemen. 	↑

Begründung zu 9-5 bis 9-8

Nach ST-Hebungsinfarkt [232] und nach Bypass-Operation [593-595] verbessern multidisziplinäre Rehabilitationsprogramme die Langzeitprognose durch Senkung der Letalität. Sie verbessern darüber hinaus die kardiovaskuläre Risikokonstellation, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität [232; 242; 581; 585; 586; 596-599].

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 [593-595; 600].

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

- nach akutem Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt) [229; 242; 601];
- nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) [229; 232; 242];
- 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) [229; 581; 585; 586; 596-598; 600-602]; Literatur zu: Nach Myokardrevaskularisierung [583; 590; 591; 603]

9.3.3 Inhalte

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Somatischer Bereich	
<p>9-9 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.</p>	
Edukativer Bereich	
<p>Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten werden folgende Programme und Schulungsinhalte nach Verfügbarkeit und individuellem Bedarf empfohlen:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen; 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren und Risikoerkrankungen; 	
<ul style="list-style-type: none"> • Bestandteil und Bedeutung eines gesundheitlich günstigen Lebensstils (z. B. gesunde Ernährung, individuell angepasstes körperliches Training); 	
<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Übergewichtige und Raucher; 	
<ul style="list-style-type: none"> • Stressbewältigung und/oder Entspannungstraining; 	
<ul style="list-style-type: none"> • spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutzuckerselbstkontrolle, Blutdruckselbstkontrolle, INR-Selbstkontrolle). 	
<p>9-10 Auch Angehörige betroffener Patienten sollen in die Beratungen und Schulungen einbezogen werden, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (Partnerprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung).</p>	
Psychologischer Bereich	
<p>Zu Beginn einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme wird ein validiertes psychologisches/psychiatrisches Screening empfohlen.</p>	
<p>Psychologische und psychoedukative Maßnahmen sind fester Bestandteil einer multidisziplinären Rehabilitation.</p>	
<p>9-11 Bei schweren oder zeitlich andauernden Depressionen sollte eine adäquate Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.</p>	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Sozialer Bereich	
9-12 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.	↑↑

Begründung zu 9-9 bis 9-12

Die Inhalte der multidisziplinären kardiologischen Rehabilitation umfassen im Wesentlichen vier Bereiche [139; 191-193; 234; 234-236; 236; 422; 592; 602; 604-610]:

- somatischer Bereich;
- edukativer Bereich;
- psychologischer Bereich;
- 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) [229; 232; 234; 236].

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 [589; 610-620].

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 [232; 242]:

- 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) [234; 621].

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 [191; 234-236; 578; 602].

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 [607].

- 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.

[236; 578; 609; 610]

Sozialmedizinischer Bereich/Sozialer Bereich

Die berufliche Wiedereingliederung von Patienten nach Myokardinfarkt oder Bypass-Operation ist unzureichend [17].

Geeignete Rehabilitationsprogramme können die berufliche Wiedereingliederung verbessern [589; 612; 613].

In der kardiologischen Rehabilitation soll eine bedarfsgerechte, individuelle sozialmedizinische Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen [234-236].

Dabei wird die enge Kooperation mit den nachsorgenden Hausärzten, Betriebsärzten und ambulanten sozialen Einrichtungen (ältere Patienten) sowie Kostenträgern empfohlen.

Literatur zu 9-9 bis 9-12

[191-193; 229; 422; 579; 581-595; 602; 606-608; 611-626]

Leitlinienempfehlungen zu 9-9 bis 9-12

[235; 236; 609]

9.4 Phase III (Langzeitbehandlung)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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.	
<p>9-13</p> <p>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.</p>	<p>↑</p>

Begründung zu 9-13

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 [591].

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 [612; 613; 615; 627].

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. Leitlinienempfehlungen zu 9-13 [235; 236]

10 Hausärztliche Langzeitbetreuung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>10-1 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.</p>	<p>↑</p>
<p>10-2 Bei der regelmäßigen Untersuchung wird eine Anamnese in Bezug auf aktuelle Beschwerden (spezifisch kardiale, aber auch Müdigkeit, Leistungsknick), Belastbarkeit, funktioneller Status (Auswirkungen auf Familie, Beruf, Alltagsaktivitäten, Sport, Sexualleben) erhoben.</p>	<p>↑</p>
<p>10-3 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.</p>	<p>↔</p>
<p>Im Gespräch sollte dem Patienten eine optimistische Grundeinstellung vermittelt werden, da die Prognose der meisten Patienten mit KHK heute günstig ist.</p>	
<p>10-4 Raucherstatus, körperliche Aktivität, Ernährung, regelmäßige Medikamenteneinnahme werden evaluiert; ggf. wird der Patient zu einer Verhaltensänderung motiviert, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst.</p>	<p>↑↑</p>
<p>10-5 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.</p>	<p>↑</p>
<p>10-6 Der Patient wird dazu angeregt, individuelle Therapieziele zu formulieren, welche vom Hausarzt dokumentiert werden. Bei der Untersuchung wird die Umsetzung besprochen.</p>	<p>↔</p>
<p>10-7 Die Abläufe der Praxis sind auf die Durchführung der periodischen Untersuchung einzurichten (Schulung des Praxisteam, Terminplanung, Dokumentation).</p>	<p>↑</p>
<p>10-8 Die körperliche Untersuchung schließt Herz, Lunge, Extremitäten (periphere Pulse, Ödeme), Gewicht (bzw. BMI), Blutdruck und Puls ein.</p>	<p>↑</p>

10.1 Studienevidenz zu den Schlüsselempfehlungen

Begründung zu 10-1

Randomisierte kontrollierte Studien zeigen positive Effekte (Gesundheitsstatus, Hospitalisierung, verhaltensbezogene Risikofaktoren) von periodischen Kontakten mit Praxispersonal (Nurse-led Clinics) mit den Schwerpunkten Gesundheitserziehung und Risikofaktorenmodifikation [628; 629]. 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 10-1 [630; 631]

Begründung zu 10-2

Schwere der Symptomatik und funktioneller Status sind in Kohortenstudien als prognostisch wirksam dokumentiert [632; 633].

Begründung zu 10-3

Affektive Beeinträchtigung [634; 635], psychosoziale Situation [636], 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 [637].

Begründung zu 10-4

RCTs zu Verhaltensänderungen bzw. psychosozialen Interventionen sind in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen zusammengefasst [626; 638; 639].

Begründung zu 10-5

Zum Beleg siehe Querschnittstudien zum Zusammenhang von Verzögerung der Behandlung (Arzt-, Krankenhaus-Inanspruchnahme) und Prognose [640]. Von größter Bedeutung ist die Entscheidungszeit des Patienten, weniger die technischen und logistischen Voraussetzungen [641].

Begründung zu 10-6

Diese Empfehlung ist ethisch begründet (Patientenautonomie). Die Wirkung dieses Vorgehens ist auf der Ebene von RCTs mit Verbesserung von Prozessvariablen [642] dokumentiert. Allerdings muss von anderen Erkrankungen (Diabetes mellitus) und anderen Versorgungssystemen extrapoliert werden [629; 643].

10.2 Hintergrund: Hausärztliche Langzeitbetreuung

10.2.1 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.

10.2.2 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 [605; 644]. 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 [645]; Parallelen gibt es jedoch auch bei der KHK [646]. 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 [647].

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 [634; 648; 649], wobei eine durchgehend lineare Beziehung zu bestehen scheint [650]. Depressive Störungen bei Patienten nach einem Myokardinfarkt verursachen hohe Kosten in der ambulanten und stationären Versorgung [651]. Die Ergebnisse von Interventionsstudien bei dieser Patientengruppe sind allerdings in Bezug auf die kardiale Prognose widersprüchlich [607; 652].

10.2.3 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 verordneter 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 [653].

Dementsprechend sollten Selbstmanagement-Programme 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, kleiner Stichproben und problematischer 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 systematische Übersichtsarbeit (Metaanalyse) [631] 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 [654].

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) [629]. Spezielle Sprechstunden für KHK-Patienten durch Krankenschwestern in der Praxis führten zu verbessertem Gesundheitsstatus und verhinderten Krankenhausaufnahmen [628].

10.2.4 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 [655]. In einer britischen Untersuchung hausärztlicher Praxen zeigte sich, dass Risikofaktoren- und Verhaltensmodifikation – vor allem bei Frauen – noch nicht optimal geleistet werden [643]. Nicht nur in Deutschland wurden die als wirksam erkannten medikamentösen Behandlungen bei KHK-Risikopatienten deutlich intensiver genutzt als vier Jahre zuvor. Bei verhaltensbezogenen Risikoindikatoren, insbesondere dem Körpergewicht, fand sich dagegen eine negative Entwicklung.

10.2.5 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 [642]. 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 [631], siehe auch ein Audit zur Verbesserung der ASS-Prophylaxe in britischen Praxen [656].

11 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 [657] 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 [17]:

- 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 Chronische KHK auf eine strukturierte Versorgung von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit [630]. Zu diesem Zweck werden folgende Betreuungs- bzw. Überweiskriterien 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.

11.1 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 [658]. (siehe Kapitel 10)

11.2 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 (Verschlechterung –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).

(siehe Kapitel 5)

11.3 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.

(siehe Kapitel 5, 10)

11.4 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. (siehe Kapitel 3, 5, 10)

11.5 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) [658].

(siehe Kapitel 9)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzgraduierung nach SIGN	13
Tabelle 2: Graduierung von Leitlinienempfehlungen (Grades of Recommendation)	13
Tabelle 3: Lebenszeitprävalenz [%] ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [27]	16
Tabelle 4: Risikofaktoren mit Gewichtung als Punktwert gemäß ihrer prognostischen Relevanz	19
Tabelle 5: Umrechnung der Punkte in die relative Wahrscheinlichkeit für Tod oder nicht-tödlichen Herzinfarkt (MI) im nächsten Jahr	19
Tabelle 6: Ursachen des Brustschmerzes	21
Tabelle 7: Hilfreiche Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK als Ursache von Brustschmerzen (hausärztliche Versorgungsebene) bei Patienten mit und ohne vorbekannte KHK	24
Tabelle 8: Marburger Herz-Score – Kriterien und Bewertung [35]	24
Tabelle 9: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerz Symptomatik (siehe Abbildung 5)	25
Tabelle 10: Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren	33
Tabelle 11: Übersicht geeigneter Fragen und Instrumente zur psychosozialen Diagnostik	36
Tabelle 12: Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [31])	37
Tabelle 13: Übersicht der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei KHK	40
Tabelle 14: Fragen des EuroQoL	40
Tabelle 15: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [294]	54
Tabelle 16: Übersicht Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013, ICD-10) [26]	16
Abbildung 2: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [28]	17
Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen	22
Abbildung 4: Medikamentöse Therapie bei stabiler KHK	75
Abbildung 5: Revaskularisation und Vorlauf-Diagnostik bei stabiler KHK (Erstpräsentation)	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Acute coronary syndrome/Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AHB	Anschlussheilbehandlung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AP	Angina Pectoris
AR	Anschlussrehabilitation
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASE	American Society of Echocardiography
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare Metal Stents
BWS	Brustwirbelsäule
Bypass-OP	Bypassoperation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatininkinase
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTA	Computertomographische Angiographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DELBI	Deutschen Leitlinienbewertungsinstrument
DES	Drug Eluting Stent
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
DGPR	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e. V.
DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V.
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DKPM	Deutsches Kollegium für Psychomatische Medizin

Abkürzung	Ausschrift
DMP	Disease-Management-Programm
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DOI	Digital Object Identifier/Digitaler Objektbezeichner
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
FFR	Fraktionale Flussreserve
GE	Gefäßerkrankung
G-I-N	Guidelines International Network/Internationales Leitliniennetzwerk
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
HR	Hazard Ratio
HSS	Hauptstammstenose
HTA (Bericht)	Health Technology Assessment
HWS	Halswirbelsäule
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator/Herzschrittmacher
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems/Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISA	Intrinsische sympathomimetische Aktivität
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KKB	Kalziumkanalblocker
LDL	Low Density Lipoprotein
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LoE	Level of Evidence
LR	Likelihoodratio/Wahrscheinlichkeitsverhältnis
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVF	Linksventrikuläre Funktion
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events/schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen
MACE	Major Adverse Cardiac Event/schwere kardiale Komplikationen

Abkürzung	Ausschrift
MHS	Marburger Herz-Score
MI	Myokardinfarkt
MIDCAB	Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass/minimal invasive Bypass-OP
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomografie
MSCT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
NCEP	National Cholesterol Education Program
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSTEMI	Nicht-ST-Segment-Elevation Myocardial infarction/Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAK	Oralen Antikoagulation
paA	Partielle antagonistische Aktivität
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention/Perkutane Koronarintervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial/ Randomisiert kontrollierte Studie
RIVA	Ramus interventricularis Anterior
RR	Relatives Risiko
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography/Single-Photonen-Emissionstomographie
STEMI	ST-Segment-Elevation myocardial infarction/ST-Hebungsinfarkt
SVR	Sachverständigenrat
SyS	SYNTAX-Score
Tc	Technetium
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VF	Ventricular Flutter/Kammerflattern
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VT	Ventrikuläre Tachykardie oder Ventricular Fibrillation/Kammerflimmern
WPW	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
ZOK	Zero-order-Kinetik/Freisetzungskinetik 1. Ordnung

Glossar

akutes Koronarsyndrom (Entitäten)	<p>Zusammenfassung von „instabile Angina pectoris“, NSTEMI und STEMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, unspezifischen EKG-Befunden, aber ohne ST-Hebung; • STEMI: Myokardinfarkt mit Troponin I/T- und Enzymveränderungen und infarkttypischen EKG-Veränderungen (initial ST-Hebung) [676]. 														
Chelattherapie	<p>Infusionstherapie, wiederholte Gabe (etwa 30 Sitzungen) von Äthylendiamintetraacetat (EDTA), oft in Kombination mit Vitaminen und Mineralien [520].</p>														
CRP	<p>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. [676]</p>														
CYP2C19	<p>Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus einiger relevanter Arzneistoffe (Diazepam, Omeprazol, Clopidogrel) involviert ist.</p>														
CYP2D6	<p>Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus zahlreicher Arzneistoffe (Metoprolol, Flecainid, Tamoxifen und zahlreiche Antidepressiva) involviert ist.</p>														
CYP3A4	<p>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.</p>														
Flush	<p>Anfallsweise Hitzewallung, Rötung von Gesicht und Hals, die in Zyanose umschlägt, Herzjagen, Schwitzen [676].</p>														
GUSTO-Score [677]	<p>Abschätzung des Blutungsrisikos durch Punktwerte</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #a6c9ec;">Bei Vorliegen von ...</th> <th style="background-color: #a6c9ec;">... 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> <p>Beurteilung: ab 3 Punkte entsprechen einem hohen Blutungsrisiko</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #a6c9ec;">Score</th> <th style="background-color: #a6c9ec;">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%														
If-Kanal	<p>„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 [504]</p>														

International Normalized Ratio (INR)	Kenngröße 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 [678]
Lipoprotein (a)	An Lipid gebundenes Protein, das bei der Ultrazentrifugenfraktion in der HDL-Fraktion gefunden wird, Funktion: Cholesterltransport Leber –Gewebe [678].
Off-Label-Use	<p>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).</p> <p>Um die Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. nachgewiesene Wirksamkeit;2. günstiges Nutzen-Risikoprofil;3. fehlende Alternativen – Heilversuch. <p>Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.</p>
Prodrug	Arzneistoff, der als Vorstufe bzw. Derivat appliziert und im Organismus meist enzymatisch zur Wirkform umgewandelt (aktiviert) wird [678].
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 [678].

Anhang

Anhang 1: Tabellen zu Kapitel 4 Prognose und Risikostratifizierung bei KHK

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.	Einschränkungen	Nutzen
Poole-Wilson PA et al. 2004 [659]	Teilnehmer der ACTION-Studie [×] , 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 [660]	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 [661]	Pat. nach versuchter PCI (47% akute Indikation), Thoraxcenter Rotterdam	Siehe Spalte Stichprobe		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 Routineneversprung	Intensiv betreute Gruppe

[×] 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
Brorsson et al. 2002 [662]	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. 2006 [30]	Euro Heart Survey of Stable Angina: neu vorgestellte Patienten europäischer Zentren mit klinischer Diagnose von KHK mit stabiler AP	neu in kardiolog. Zentrum vorgestellte Patienten (europäisch) mit klinischer Diagnose von KHK mit stabiler AP	Letzte kardiologische Konsultation < 1 J, akute Symptomatik; MI, Revask < 1 J	80%	61 J, Anteil Männer 58%, Anteil anamn. MI (> 1 J) 5%	1,5/100 PJ (1,8 bei bestätigter KHK)	2,3/100 PJ (3,9 bei bestätigter KHK)	KHK im Verlauf bei 1/3 nicht bestätigt, 20% Verlust bei Follow-up	Realistische „inception cohort“, leicht anwendbare Kriterien, Punktesystem

Evidenztable: 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.

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. Gefäß-status
Eagle et al. 2004 [663] -GRACE	ACS-Überlebende	Mortalität 6 Mon		+	+	+												
Peduzzi PN et al. 1982 [632]	Kontrollgruppe der VA-CABG-Studie, Männer randomisierbar f. CABG vs. konservativ	Mortalität nach durchschn. 6,5 J	+	+							+					+		
Emond M et al. 1994 [664]	CASS-Register, Patienten ohne CABG (initial)	Mortalität nach 1 J		+		+	+ ^x			+			+				+ ^{xx}	+ ^{xxx}
Spertus et al. 2002 [633]	Pat. mit chron. KHK, Veterans Administration	Mortalität	+ ^{xxxx}		+	+												

^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	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. Gefäß-status
Ruygrok et al. 1996 [661]	Pat. nach versuchter PCI, Thoraxcenter Rotterdam	Mortalität 5 und 10 J		+		+											+	+
Brorsson et al. 2002 [662]	Stabile chron KHK, Routine-versorgung von 7 schwed. Zentren	Mortalität		+	+			+									+	
Brorsson et al. 2002 [662]	Stabile chron KHK nach Angiogr.	Lebensqualität, Symptomatik; [Mortalität]					+											
Henderson et al. 2003 [665]	RITA-2 Langzeit-Auswertung	Kardialer Tod oder MI	+															+
Yusuf et al. 1994 [536]	Metaanalyse CABG-Studien	Mortalität	+														+	+
Ruberman et al. 1984 [636]	Betablocker-Studie	Mortalität													+			
Frasure-Smith et al. 1993 [634] 1995 [648], Ladwig et al. 1994 [635]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden	Kardiale Mortalität		+					+								+	
Sanz et al. 1982 [666]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden	Mortalität			+												+	+

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. Gefäß-status
Multicentre 1983 [667]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden		+ ^x		+ ^{xx}												+	
Haffner et al. 1999 [668]	4S-Kohorte	Mortalität											+					
Malmberg et al. 1999 [669]	DIGAMI-Kohorte	Mortalität											+ ^{xxx}					

^x NYHA-Klasse vor MI

^{xx} Auskultationsbefund

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

Evidenztabelle: 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.

Quelle	Stichprobe	Modell	Zielereignis	Rel. Variablen	Einschränkungen	Nutzen	Anwendbarkeit
Tu et al. 2001 [670]	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 [663]	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 Punkte-system. Benötigt Daten aus Aufnahmesituation, deshalb nur sinnvoll durch entlassende Klinik zu berechnen
Peduzzi PN et al. 1982 [632], Detre K et al. 1981 [671]	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 Inteventions-Studie, historische Kohorte		Komplizierte Zuordnung der Risikofaktor-Kombinationen zu Risiko
Daly et al. 2003 [672]	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 durchschn. 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		

^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. 2006 [30]	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

Anhang 2: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien

Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien je nach klinischer Situation (nach [396; 397; 399] 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 Myo- kardinfarkt, mit Hyper- tonie	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 Myo- kardinfarkt, mit Herzinsuffizienz	BHATRG [†] (1916/1921)	Propranolol hydro- chlorid (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 Multicen- ter 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 nicht-tödlicher 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-/ Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	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)
	Hans- teen/Norwegian-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/Rehnqvist 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/APSI** (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 Swe- dish 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-/ Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95% KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
KHK nach akutem Myo- kardinfarkt	Julian (873/583)	Sotatol 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-/ Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95% KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
		Placebo				(-61 – 8)
Angina pectoris	TIBET [673] (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 [674] (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.
	APSYS [675] (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

‡ nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Angiographie ohne Revaskularisation, instabile Angina pectoris)

Anhang 3: Patienteninformation und Entscheidungshilfen zu Kapitel 8 Revaskularisationstherapie

Auf den folgenden vier Seiten sind die ergänzenden Materialien zu Kapitel 8 Revaskularisationstherapie (aktualisiert 2014) (siehe auch unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) zu finden.

- Patienteninformation „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“
- Entscheidungshilfe „Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?“
- Entscheidungshilfe „Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?“

Übersicht: Behandlungsmöglichkeiten bei stabiler KHK

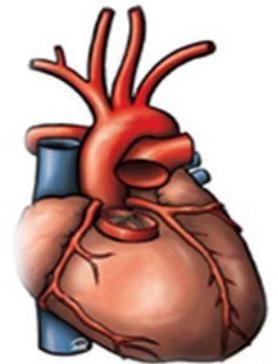
	Medikamente allein	Medikamente + Stents	Medikamente + Bypass
Linderung von Beschwerden?	Ja	Ja	Ja
Kann die Behandlung das Leben verlängern?	Ja, im Vergleich zu einer Behandlung ohne Medikamente	Nein, im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Medikamenten	Manchmal, im Vergleich zu Stents oder Medikamenten allein: 3 von 100 Operierten lebten dank der OP länger.
Nebenwirkungen/Komplikationen?	Nebenwirkungen der Medikamente	Nebenwirkungen der Medikamente, leichte Blutungen: bei etwa 5 von 100 Behandelten, schwere Komplikationen: bei weniger als 1 von 100 Behandelten	Nebenwirkungen der Medikamente, Schlaganfälle: etwa 1 von 100 Operierten erleidet durch die OP einen Schlaganfall; Infektion, Blutungen, Wundheilungsstörung, Narkoserisiko
(erneuter) Eingriff notwendig?	Bei etwa 30 von 100 Patienten (Stents oder Bypass)	Bei etwa 20 von 100 Patienten nach 4 Jahren (Stents oder Bypass)	Bei etwa 6 von 100 Operierten nach 4 Jahren (Stents oder Bypass)
Herzkatheter-Untersuchung notwendig?	Nein	Ja	Ja

Impressum:

Redaktion und Pflege: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin, nvl@azq.de
 Fachliche Beratung: Prof. Dr. med Norbert Donner-Banzhoff, Prof. Dr. med Volkmar Falk, Prof. Dr. med Sigmund Silber
 Quellen und Methodik: www.khk.versorgungsleitlinien.de

Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?

Ihr Arzt vermutet bei Ihnen eine „stabile koronare Herzkrankheit“ oder hat sie bereits festgestellt. Eine Herzkatheter-Untersuchung ist dann in bestimmten Fällen wichtig, um die weitere Behandlung zu planen. Aber nicht immer ist sie notwendig. Bevor Sie sich dazu entschließen, sollten Sie die wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten kennen. So können Sie absehen, ob die Katheter-Untersuchung in Ihrer Situation Nutzen bringt.



Was ist eine koronare Herzkrankheit?

Die koronare Herzkrankheit (KHK) entsteht durch eine Verengung von Herzkranzgefäßen. Diese Gefäße heißen so, weil sie wie ein Kranz um das Herz liegen. Sie versorgen den Herzmuskel mit Sauerstoff. Die Verengungen entstehen durch Fett- oder Kalkablagerungen an den Innenwänden der Herzkranzgefäße. Die Folge ist, dass der Herzmuskel nicht mehr ausreichend Sauerstoff bekommt. Die KHK ist eine ernst zu nehmende Erkrankung, die das tägliche Leben stark beeinträchtigen kann. Sie kann zu einem Herzinfarkt oder Herzschwäche führen. Diese sind mit erhöhter Sterblichkeit verbunden.

Welche Beschwerden verursacht eine KHK?

Bei einer chronischen koronaren Herzkrankheit treten nicht ständig Beschwerden auf. Bei Belastung kann es aber zu Schmerzen hinter dem Brustbein kommen, die häufig in den Nacken, Hals, Kiefer, in die Arme oder den Oberbauch ausstrahlen. Das nennt man **stabile Angina Pectoris** (Brustenge). Diese Schmerzen können unterschiedlich stark sein. Sie können auch mit Schweißausbrüchen, Luftnot oder Übelkeit verbunden sein. Treten die Beschwerden auch in Ruhephasen auf, spricht man von einer instabilen Angina Pectoris. Dann ist dringender Handlungsbedarf.

Dieses Informationsblatt gilt nur für die **stabile KHK**.

Wie wird eine KHK behandelt?

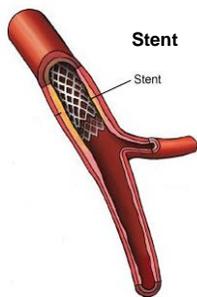
Heilen kann man die KHK nicht. Aber mit einer guten Behandlung können Sie eine ähnliche Lebensqualität haben wie Gesunde. Die Behandlung verfolgt zwei Ziele: Beschwerden lindern und gefährlichen Folgen wie Herzinfarkt vorbeugen. Das wichtigste ist ein gesunder Lebensstil, das heißt: viel Bewegung, eine ausgewogene Ernährung und möglichst Verzicht auf Rauchen. Darüber hinaus lässt sich eine KHK mit Medikamenten allein, oder zusätzlich mit sogenannten Stents oder einer Bypass-Operation behandeln. Auch wenn Sie Stents oder eine Operation erhalten, sollten Sie regelmäßig Medikamente einnehmen.

Behandlung ausschließlich mit Medikamenten

Mehrere Wirkstoffe werden bei der Behandlung einer KHK kombiniert: Sogenannte Plättchenhemmer, Statine und gegebenenfalls Betablocker. Manchmal kommen noch andere Wirkstoffe hinzu, zum Beispiel ACE-Hemmer oder Sartane. Verlässliche Studien haben gezeigt, dass diese Medikamente die Sterblichkeit und das Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall senken. Wichtig ist, dass Sie die Medikamente regelmäßig einnehmen. Und es gibt Medikamente, die akute Beschwerden sofort lindern. Bei etwa einem Drittel der Behandelten lassen die Beschwerden nicht nach. Sie entschließen sich dann zu einer Operation oder zum Einsetzen von Stents. Um zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu entscheiden, wird eine Herzkatheter-Untersuchung empfohlen.

Stents

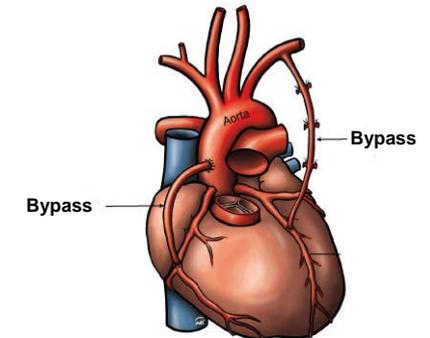
Stents sind dünne Röhrchen, die verengte Stellen im Blutgefäß offen halten und so für bessere Durchblutung sorgen. Eine dünne Sonde (Katheter) wird von der Leiste oder vom Arm aus durch die Blutgefäße bis zur verengten Stelle vorgeschoben. An seiner Spitze sitzen ein Ballon und der Stent. Die



Engstelle wird geweitet und der Stent eingesetzt. In Notfällen, etwa bei einem Herzinfarkt, sind Stents die Behandlung der Wahl. Auch wenn sich die Beschwerden einer **stabilen KHK** mit Medikamenten allein nicht kontrollieren lassen, können Stents Linderung bringen. Aussagekräftige Studien haben aber gezeigt, dass sie in dieser Situation im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Medikamenten das Risiko für Herzinfarkte nicht senken und die Lebenserwartung nicht erhöhen können.

Bypass-Operation

Während einer Operation am Herzen werden verengte Blutgefäße überbrückt. „Bypass“ ist englisch und bedeutet: Umgehung. Als Bypass können körpereigene Venen oder Arterien dienen. Aussagekräftige Studien haben die Bypass-Operation mit Stents verglichen. Sie haben gezeigt, dass die Operation die Beschwerden anhaltender lindert als Stents, das heißt: es wird nach einer Operation seltener ein erneuter Eingriff notwendig.



Eine Gesamtauswertung aller Studien hat gezeigt, dass die Operation auch die Lebenserwartung verbessern kann: vier Jahre nach dem Eingriff waren sieben von 100 operierten Patienten gestorben, im Vergleich zu zehn Patienten, die Stents erhalten hatten. Das heißt: Etwa drei von 100 lebten dank der Operation länger. Dafür ist eine Operation mit höheren Risiken verbunden. Schlaganfälle traten innerhalb von vier Jahren nach dem Eingriff häufiger auf: bei etwa drei von 100 Operierten im Vergleich zu etwa zwei von 100 Patienten, die Stents erhielten. Das heißt: Einer von 100 erlitt durch die Operation einen Schlaganfall. Es braucht länger, bis man sich von dem Eingriff erholt hat. Bei bestimmten Voraussetzungen brachte die Bypass-Operation keinen Überlebensvorteil: zum Beispiel, wenn nur ein Gefäß verengt war.

Wann brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?

Mit einer Herzkatheter-Untersuchung soll die Ärztin oder der Arzt prüfen, ob eine Bypass-Operation einen Vorteil bietet, und wie sie durchgeführt werden könnte.

Die Untersuchung ist **nicht notwendig**, wenn:

- aufgrund Ihrer körperlichen Verfassung eine Operation nicht möglich ist;
- Sie sich entscheiden, Beschwerden zunächst nur mit Medikamenten behandeln zu lassen.

Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erst mal abwarten?

Bei Ihnen ist eine Herzkatheter-Untersuchung geplant. Dabei wird eine dünne Sonde vom Arm oder der Leiste ins Herz vorgeschoben. Die Ärztinnen und Ärzte prüfen so, ob starke Gefäß-Verengungen vorhanden sind. Diese lassen sich mit einer Bypass-Operation behandeln. Vielleicht werden dabei Verengungen entdeckt, bei denen eine Operation keine Vorteile bringt. Dann können bei der Untersuchung gleichzeitig sogenannte Stents eingesetzt werden, die verengte Blutgefäße offen halten. Diese Stents können keinen Herzinfarkt oder Herztod verhindern, aber sie können Beschwerden lindern. Häufig lassen sich diese Beschwerden aber auch mit Medikamenten ausreichend behandeln. In beiden Fällen erhalten Sie außerdem Medikamente, die Herztode und Herzinfarkte teilweise verhindern können*. Förderlich ist außerdem ein gesunder Lebensstil. Nutzen Sie diese Karte vor der geplanten Untersuchung, um gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt zu entscheiden, ob Stents eingesetzt werden, oder zunächst ausschließlich mit Medikamenten behandelt werden soll. Aussagekräftige Studien haben beide Möglichkeiten miteinander verglichen:

	Medikamente	Medikamente und Stents
Wie läuft die Behandlung ab?	Sie nehmen nach der Untersuchung regelmäßig mehrere Tabletten ein. In der ersten Zeit kontrolliert der Arzt/die Ärztin, ob die Behandlung anschlägt und passt sie, wenn nötig, an.	Während der Untersuchung wird das verengte Gefäß mit einem Ballon geweitet und ein Röhrchen aus Drahtgeflecht (Stent) eingesetzt. Nach dem Einsetzen von Stents nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein.
Welche Komplikationen können auftreten?	Die Medikamente und die Katheter-Untersuchung können zu Nebenwirkungen/Komplikationen führen.	Die Medikamente und die Katheter-Untersuchung können zu Nebenwirkungen/Komplikationen führen. Der eingesetzte Stent verursacht meist keine zusätzlichen Komplikationen.
Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass Beschwerden gelindert werden?	Bei etwa 70 von 100 Behandelten lindern Medikamente die Beschwerden dauerhaft. Etwa 30 von 100 entschließen sich zu einem weiteren Eingriff (Stent oder Bypass-Operation), weil die Beschwerden nicht nachlassen.	Bei etwa 80 von 100 Behandelten lindern Stents und Medikamente die Beschwerden dauerhaft. Bei etwa 20 von 100 wird ein erneuter Eingriff notwendig (Stent oder Bypass-Operation), weil Stents sich zugesetzt haben oder neue Verengungen entstanden sind.
Senkt die Behandlung das Risiko für einen Herzinfarkt?*	Bei beiden Behandlungen kommt es etwa gleich häufig zu Herzinfarkten.	
Verlängert die Behandlung mein Leben?*	Bei beiden Behandlungen ist die Lebenserwartung etwa gleich	
Schränkt mich die Behandlung in meinem Alltag ein?	Für eine optimale Behandlung müssen Sie regelmäßig Ihre Medikamente einnehmen und Kontrollbesuche beim Arzt wahrnehmen.	Für eine optimale Behandlung müssen Sie regelmäßig Ihre Medikamente einnehmen und Kontrollbesuche beim Arzt wahrnehmen.

* Die regelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente kann in manchen Fällen Herzinfarkte und Herztode verhindern: Aussagekräftige Studien haben gezeigt, dass innerhalb von fünf Jahren etwa 3 von 100 Menschen durch Statine vor einem Herzinfarkt oder Herztod bewahrt wurden. Plättchenhemmer (z. B. ASS) konnten dies nach zwei Jahren bei etwa 4 von 100 Patienten verhindern. Bei Patienten mit stark erhöhtem Risiko für Folgeerkrankungen ist der Nutzen größer. Wichtig ist, dass Sie die Medikamente regelmäßig und wie vom Arzt verordnet einnehmen.

Impressum:

Redaktion und Pflege: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin, nvl@azq.de
 Fachliche Beratung: Prof. Dr. med Norbert Donner-Banzhoff, Prof. Dr. med Volkmar Falk, Prof. Dr. med Sigmund Silber
 Quellen und Methodik: www.khk.versorgungsleitlinien.de

Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?

Bei Ihnen sind mehrere Herzkranzgefäße und/oder die linke Herzkranzarterie verengt und Sie haben sich entschieden, einen Eingriff vornehmen zu lassen. Nutzen Sie diese Karte, um gemeinsam mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt zu entscheiden, ob die Blutgefäße mit der Hilfe von Stents offengehalten oder operativ „überbrückt“ (Bypass) werden sollen. Aussagekräftige Studien haben beide Verfahren miteinander verglichen:

	Einsetzen von Stents	Bypass-Operation
Wie läuft die Behandlung ab?	Eine dünne Sonde (Katheter) wird über einen Einstich in der Leiste oder am Handgelenk ins Herz geführt. Das verengte Gefäß wird mit einem Ballon geweitet und ein Röhrchen aus Drahtgeflecht, der Stent, wird eingesetzt. Nach dem Einsetzen der Stents nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein.	Nach Eröffnung des Brustbeins werden durch eine Operation am offenen Herzen verengte Blutgefäße überbrückt. Dazu wird körpereigenes Gewebe verwendet. Meist kommt dabei eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz. Nach der Operation nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein.
Wie lange brauche ich, um mich von der Behandlung zu erholen?	Nach dem Eingriff werden Sie meist über Nacht überwacht. Die meisten können wenige Tage nach dem Eingriff ihren Alltag wieder aufnehmen.	Bis zur vollständigen Heilung vergehen mehrere Wochen. Es schließt sich eine Rehabilitation an.
Welche Komplikationen können auftreten?	Während der Katheter-Untersuchung kommt es bei etwa 5 von 100 Untersuchten zu leichten Komplikationen wie Blutungen. Bei etwa 1 von 100 können schwere Komplikationen auftreten.	1 von 100 Operierten erleidet durch die Operation einen Schlaganfall. Es kann zu Blutungen, Infektionen, Schmerzen und Problemen bei der Wundheilung kommen. Manche dieser Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Etwa 97 von 100 Operierten haben den Eingriff nach 30 Tagen überlebt.
Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass Beschwerden gelindert werden?	Bei etwa 80 von 100 Behandelten lindern Stents die Beschwerden dauerhaft. Bei etwa 20 von 100 wird innerhalb von 4 Jahren ein erneuter Eingriff notwendig (Stent oder Bypass-Operation), weil Stents sich zugesetzt haben oder neue Verengungen entstanden sind.	Bei etwa 94 von 100 Behandelten lindert eine Bypass-Operation die Beschwerden dauerhaft. Bei etwa 6 von 100 wird innerhalb von 4 Jahren ein erneuter Eingriff notwendig, weil neue Verengungen entstanden sind.
Senkt die Behandlung das Risiko für einen Herzinfarkt?	Nein. Etwa 9 von 100 Behandelten haben innerhalb von vier Jahren einen Herzinfarkt als Folge der Grunderkrankung.	Manchmal. Etwa 5 von 100 Operierten haben innerhalb von vier Jahren einen Herzinfarkt. Das heißt: Vier von 100 wurden durch den Eingriff vor einem Herzinfarkt bewahrt.
Verlängert die Behandlung das Leben?	Nein. Etwa 10 von 100 Behandelten sterben in den ersten vier Jahren nach dem Eingriff als Folge der Grunderkrankung.	Manchmal. Etwa 7 von 100 Operierten sterben in den ersten vier Jahren nach der Operation. Das heißt: 3 von 100 wurden durch die Operation vor dem Tod bewahrt. Unter bestimmten Voraussetzungen bringt sie keine Vorteile, etwa wenn nur ein Blutgefäß betroffen ist.
Schränkt mich die Behandlung im Alltag ein?	Für eine optimale Behandlung müssen Sie regelmäßig Ihre Medikamente einnehmen und Kontrollbesuche beim Arzt wahrnehmen.	Nach erfolgreicher Rehabilitation müssen Sie für eine optimale Behandlung regelmäßig Ihre Medikamente einnehmen und Kontrollbesuche beim Arzt wahrnehmen.

Impressum:

Redaktion und Pflege: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin, nvl@azq.de
 Fachliche Beratung: Prof. Dr. med Norbert Donner-Banzhoff, Prof. Dr. med Volkmar Falk, Prof. Dr. med Sigmund Silber
 Quellen und Methodik: www.khk.versorgungsleitlinien.de

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2014 [cited: 2014 Dez 16]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000217>, DOI: 10.6101/AZQ/000217
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60
<http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdtd.pdf>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2001;95(Suppl I):4-84.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012 Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
6. 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. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Das Deutsche Leitlinien-Clearingverfahren 1999-2005. Hintergrund, Zielsetzung, Ergebnisse. Abschlussbericht. Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Kooperation mit Deutscher Krankenhausgesellschaft, Spitzenverbände der Krankenversicherungen und Gesetzlicher Rentenversicherung. Norderstedt: BoD, Books on Demand; 2006 (äzq Schriftenreihe; 24). Available from: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren>.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(8):468-519.
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2016 Jan 04]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/methodik/mr-auf1-4-version-1.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000061
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Leitlinien-Report. Version 5. 2006 [cited: 2014 Sep 09]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000221>, DOI: 10.6101/AZQ/000221
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK zur 2. Auflage, Kapitel 11 "Medikamentöse Therapie". Leitlinien-Report. Version 2. 2012 [cited: 2014 Sep 09]. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>, DOI: 10.6101/AZQ/000062
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK zur 3. Auflage, Kapitel 12 „Revaskularisationstherapie“. Leitlinien-Report. Version 1. 2014 [cited: 2014 Dez 18]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000216>, DOI: 10.6101/AZQ/000216
14. 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>.
15. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.

16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
17. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2003 (äzq Schriftenreihe; 11). Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05/clearingberichte/leitlinien-clearingverfahren-koronare-herzkrankheit.
18. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Zeymer U, Kastrati A, et al. ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit persistierender ST-Streckenhebung. Update 2012. 2012 [cited: 2015 Jun 09]. Available from: http://leitlinien.dgk.org/files/PL_STEMI_Internet_13.pdf
19. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. Langfassung. 2010 [cited: 2015 Jan 13]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013_S3_Infarkt-bedingter_kardiogener_Schock_-_Diagnose__Monitoring_und_Therapie_lang_05-2010_05-2015.pdf
20. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Achenbach S, Hamm CW. ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). Update 2011. 2012 [cited: 2015 Jun 09]. Available from: http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinie_Akutes_Koronarsyndrom_NSTEMI-ACS.pdf
21. European Society of Cardiology (ESC), Hamm CW, Bassand JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873419>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236.
22. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922416>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Updated February 2013. Edinburgh: SIGN; 2013 (SIGN Publications; 93). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.
24. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(25):e344-e426 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249585>, DOI: 10.1161/CIR.0000000000000134.
25. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-e425 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247304>, DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Statistik der häufigsten Todesursachen 2003-2013. Abgerufen am 24.03.2015. 2015 [cited: 2015 Mae 30]. Available from: <http://www.gbe-bund.de>
27. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, et al. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):650-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703482>, DOI: 10.1007/s00103-013-1666-9.
28. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 1976 [cited: 2014 Sep 09]. Available from: http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading_of_Angina.pdf
29. Weber M, Hamm C. Die instabile Angina pectoris (IAP) nach neuer Klassifikation. Welche Diagnostik--welche Therapie? *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(19):1082-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136954>.
30. Daly CA, de Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332(7536):262-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415069>.
31. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996286>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296.
32. Verdon F, Herzig L, Burnand B, et al. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Med Wkly* 2008;138(23-24):340-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561039>.

33. Bosner S, Becker A, Haasenritter J, et al. Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract* 2009;15(3):141-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19883149>, DOI: 10.3109/13814780903329528.
34. Haasenritter J, Bosner S, Vaucher P, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2012;62(599):e415-e421 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687234>, DOI: 10.3399/bjgp12X649106.
35. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Haasenritter J, Bösner S, et al. Brustschmerz. DEGAM-Leitlinie Nr. 15. Düsseldorf: Omikron Publ.; 2011 Available from: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-15_Langfassung_Brustschmerz.pdf.
36. Cooper A, Calvert N, Skinner J, et al. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. London: National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions; 2010 Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12947/47931/47931.pdf>.
37. Bösner S, Becker A, Abu HM, et al. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60(575):e246-e257 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529488>.
38. Gencer B, Vaucher P, Herzig L, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care patients with chest pain: a clinical prediction score. *BMC Med* 2010;8:9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092615>.
39. Herrmann-Lingen C, Buss U. Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. Frankfurt/Main: VAS; 2002 (Statuskonferenz Psychokardiologie; 5). Available from: http://www.vasverlag.de/product_info.php?info=p231_Angst-und-Depressivitaet-im-Verlauf-der-koronaren-Herzkrankheit---Christoph-Herrmann-Lingen---Ullrich-Buss.html&XTCSid=0437b90aa1a4e4882078a99ccbb9939d.
40. Bosner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182(12):1295-300 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603345>.
41. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32(11):1316-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367834>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014.
42. Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, et al. Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(2 Pt 1):444-55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6338081>.
43. American College of Cardiology Foundation, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1475-97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010819>, DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.003.
44. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, et al. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010;96(12):974-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538674>, DOI: 10.1136/hrt.2009.190066.
45. Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2004;117(5):334-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336583>, DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.021.
46. Mant J, McManus RJ, Oakes RA, et al. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. *Health Technol Assess* 2004;8(2):iii1-iii158 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754562>.
47. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118558>.
48. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. 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). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(10):1091-110 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566308>.
49. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography (ASE), American Society of Nuclear Cardiology (ASNC), et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for

- Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(9):1126-66
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349406>, DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.002.
50. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 2009 [cited: 2010 Aug 23]. Available from:
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>
 51. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428822>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037.
 52. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165-93
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19270053>, DOI: 10.1093/ejechocard/jep007.
 53. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194-202
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517230>.
 54. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620859>, DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 55. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844>, DOI: 10.1093/eurheartj/eh151.
 56. Snow V, Barry P, Fihn SD, et al. Evaluation of primary care patients with chronic stable angina: guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;141(1):57-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238371>.
 57. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(1):1-23
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130998>, DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
 58. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(4):307-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435783>, DOI: 10.1093/ejechocard/jeq031.
 59. Visser CA, Kan G, David GK, et al. Echocardiographic-cineangiographic correlation in detecting left ventricular aneurysm: a prospective study of 422 patients. *Am J Cardiol* 1982;50(2):337-41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7102561>.
 60. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527375>, DOI: 10.1007/s00330-012-2434-1.
 61. Chen L, Wang X, Bao J, et al. Direct comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(2):e88402 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520382>, DOI: 10.1371/journal.pone.0088402.
 62. Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(6):700-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051888>, DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.978270.
 63. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(14):1343-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903634>.
 64. Li S, Ni Q, Wu H, et al. Diagnostic accuracy of 320-slice computed tomography angiography for detection of coronary artery stenosis: meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2699-705
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566493>, DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.023.
 65. Powell H, Cosson P. Comparison of 64-slice computed tomography angiography and coronary angiography for the detection and assessment of coronary artery disease in patients with angina: a systematic review. *Radiogr* 2013;19(2):168-75, DOI: 10.1016/j.radi.2012.12.005.

66. Gorenou V, Schonermack MP, Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD. *GMS Health Technol Assess* 2012;8:Doc02 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536300>, DOI: 10.3205/hta000100.
67. Nielsen LH, Ortner N, Norgaard BL, et al. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618659>, DOI: 10.1093/ehjci/jeu027.
68. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, et al. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract* 2012;66(5):477-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512607>, DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x.
69. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, et al. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35(10):633-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375074>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehf512.
70. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1531-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392846>.
71. Trappe HJ, Lollgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000;89(9):821-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077695>.
72. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001;344(24):1840-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11407346>.
73. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80(1):87-98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661056>.
74. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83(5):660-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080415>.
75. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):415-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579481>, DOI: 10.1093/ejehocardiography/jeu175.
76. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(9):1021-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765820>, DOI: 10.1016/j.echo.2007.07.003.
77. Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):227-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222734>, DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.048.
78. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Bengel F, et al. Myokard-Perfusions-Szintigraphie. 2012 [cited: 2015 Jan 06]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-006I_S1_Myokard_Perfusions-Szintigraphie_2012-05_01.pdf
79. Zhou T, Yang LF, Zhai JL, et al. SPECT myocardial perfusion versus fractional flow reserve for evaluation of functional ischemia: a meta analysis. *Eur J Radiol* 2014;83(6):951-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666512>, DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.02.018.
80. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24103764>, DOI: 10.1186/1532-429X-15-91.
81. Desai RR, Jha S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2):W245-W252 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883239>, DOI: 10.2214/AJR.12.10002.
82. Iwata K, Nakagawa S, Ogasawara K. The prognostic value of normal stress cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2014;38(1):36-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424555>, DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182a474a0.
83. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, et al. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Rofo* 2012;184(4):345-68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426867>.
84. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines

- Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3(3):190-204
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409872>, DOI: 10.1016/j.jcct.2009.03.004.
85. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5(4):198-224
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723512>, DOI: 10.1016/j.jcct.2011.06.001.
86. von Ballmoos MW, Haring B, Juillerat P, et al. Meta-analysis: diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. *Ann Intern Med* 2011;154(6):413-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403076>, DOI: 10.1059/0003-4819-154-6-201103150-00007.
87. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, et al. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(6):550-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539260>, DOI: 10.1016/j.jcin.2009.03.009.
88. Habib PJ, Green J, Butterfield RC, et al. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169(2):112-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090745>, DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.096.
89. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Bundesamt für Strahlenschutz: Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen. 2010 [cited: 2015 Juli 06]. Available from: http://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-roentgen.pdf?__blob=publicationFile&v=1
90. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Bundesamt für Strahlenschutz: Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen. 2012 [cited: 2015 Juli 06]. Available from: http://www.laekb.de/files/1456FC3088F/Referenzwerte_Nuklearmedizin.pdf
91. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014;130(19):1749-67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070666>, DOI: 10.1161/CIR.0000000000000095.
92. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Management of stable angina. Last modified: December 2012. London: NICE; 2011 (NICE Clinical Guideline; 126). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/resources/guidance-management-of-stable-angina-pdf>.
93. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(12):1350-69
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566200>, DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019.
94. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27(23):2763-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082208>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehl338.
95. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, et al. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013;75(4):335-49 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630306>, DOI: 10.1097/PSY.0b013e318291d798.
96. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015 [cited: 2015 Dez 18]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000266>, DOI: 10.6101/AZQ/000266
97. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, et al. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111(23):3063-70
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939820>, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.496174.
98. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303(12):1159-66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332401>, DOI: 10.1001/jama.2010.297.
99. Alter DA, Franklin B, Ko DT, et al. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014;8(6):e65130
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23755180>, DOI: 10.1371/journal.pone.0065130.

100. Barth J, Schneider S, von KR. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72(3):229-38
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223926>, DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181d01611.
101. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, et al. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110(12):1711-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975465>, DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.004.
102. Virtanen M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, et al. Overtime work and incident coronary heart disease: the Whitehall II prospective cohort study. *Eur Heart J* 2010;31(14):1737-44
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460389>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehq124.
103. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17(2):83-97
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367150>, DOI: 10.1097/CRD.0b013e318198c8e9.
104. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284(23):3008-14
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122587>.
105. Roest AM, Martens EJ, de JP, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56(1):38-46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620715>, DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.034.
106. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72(6):563-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410247>, DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181dbff97.
107. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am Heart J* 2013;166(5):806-14
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176435>, DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.031.
108. Edmondson D, Richardson S, Falzon L, et al. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: a meta-analytic review. *PLoS One* 2012;7(6):e38915
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745687>, DOI: 10.1371/journal.pone.0038915.
109. Fan Z, Wu Y, Shen J, et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013;47(11):1549-56
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953755>, DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.011.
110. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72(4):334-41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671328>, DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502.
111. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(11):936-46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281923>, DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.044.
112. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 2012;43(3):299-310
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237826>, DOI: 10.1007/s12160-011-9339-0.
113. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Kurzversion. 2014 [cited: 2015 Feb 26]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028k_S3_Angstst%C3%B6rungen_2014-05_1.pdf
114. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT), Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), et al. S3-Leitlinie. Posttraumatische Belastungsstörung. ICD 10: F 43.1. 2011 [cited: 2015 Mar 02]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-010l_S3_Posttraumatische_Belastungsstoerung_2012-03.pdf
115. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006 (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; 1).
116. Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555213>, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
117. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, et al. Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie. Update 2013. *Kardiologie* 2013;7(1):7-27, DOI: 10.1007/s12181-012-0478-8.

118. Gohlke H, Albus C, Bönner G, et al. CME Zertifizierte Fortbildung. Empfehlungen der Projektgruppe Prävention der DGK zur risikoadjustierten Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. Teil 4: Thrombozytenfunktionshemmer, Hormonersatztherapie, Verhaltensänderung und psychosoziale Risikofaktoren. *Kardiologie* 2013;7(4):297-306, DOI: 10.1007/s12181-012-0469-9.
119. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Psychokardiologie: praxisrelevante Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(12):596-601 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619718>, DOI: 10.1055/s-0033-1360102.
120. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107(23):2900-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771008>.
121. New York University School of Medicine (NYU). International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). 2015 [cited: 2015 Juli 06]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01471522?term=International+Study+of+Comparative+Health+Effectiveness+With+Medical+and+Invasive+Approaches+%28ISCHEMIA%29&rank=1>
122. Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013;1(5):400-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621972>, DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.012.
123. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>, DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
124. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol* 2015;22(2):229-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733105>, DOI: 10.1007/s12350-015-0096-5.
125. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>.
126. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2011.
127. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25(2):333-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7829785>.
128. Höfer S, Benzer W, Schüssler G, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639066>.
129. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628042>.
130. Oldridge N, Guyatt G, Jones N, et al. Effects on quality of life with comprehensive rehabilitation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67(13):1084-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2024598>.
131. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16(3):199-208 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>.
132. Siegrist J, Broer M, Junge A. PLC. Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Göttingen: Hogrefe; 1995.
133. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119(23):3028-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19528344>, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
134. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>, DOI: 10.1056/NEJMr050100.
135. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167(6):540-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389285>.
136. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34(38):2940-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907142>, DOI: 10.1093/eurheartj/eh295.
137. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125(9):882-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748400>, DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.

138. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;31(4):766-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337469>, DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286.
139. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiologie* 2003;92(6):501-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905980>.
140. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. Köln: AkdÄ; 2004 (Arzneiverordnung in der Praxis; 31). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/KHK.pdf#page=1&view=fitB>.
141. de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, et al. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002;23(4):277-85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812063>.
142. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124838>.
143. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96(8):2534-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9355890>.
144. Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41(2):263-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535820>.
145. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341(6):427-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10432328>.
146. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702489>.
147. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiologie* 2005;94(III1):114.
148. 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>.
149. 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>.
150. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. 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>.
151. 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>.
152. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, et al. 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>.
153. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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>.
154. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 2nd ed. Köln: AkdÄ; 1999 (Arzneiverordnung in der Praxis; 1999).
155. 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>.
156. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103(3):387-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157690>.

157. Endres M, Laufs U. HMG-CoA-Reduktasehemmer und Schlaganfallrisiko. *Nervenarzt* 1998;69(8):717-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757426>.
158. Fihn SD, Williams SV, Daley J, et al. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: treatment. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):616-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601935>.
159. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. 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). *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41(1):159-68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570960>.
160. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. 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>.
161. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33(6):1751-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334455>.
162. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. 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>.
163. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. 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>.
164. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. 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>.
165. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. 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). *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33(7):2092-197 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362225>.
166. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039962>.
167. Laufs U, Donner-Banzhoff N, Popert U. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis. *Dtsch Arztebl* 2004;101(23):A-1649-51.
168. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diabetes mellitus Typ 2. 2002 [cited: 2005 Oct 21].
169. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937178>.
170. Moser M. Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? *J Hypertens* 2002;20 Suppl 1:S3-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996197>.
171. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620642>.
172. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. 2nd ed. Köln: AkdÄ; 2004 (Arzneiverordnung in der Praxis; 31). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Hypertonie.pdf>.
173. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Hypertonie. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Heidelberg: 2001.
174. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777938>.
175. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748199>.

176. 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>.
177. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. 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>.
178. Deutsche Hochdruckliga (DHL), Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126(Suppl. 4):S201-S238.
179. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157(21):2413-46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9385294>.
180. World Health Organisation, International Society of Hypertension. 1999 Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17(2):151-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10067786>.
181. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol, hypertension and cardiovascular disease--implications for management. *Clin Exp Hypertens* 1993;15(6):1157-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8268882>.
182. de Wardener HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17(4):360-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12151870>.
183. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11926784>.
184. American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25 Suppl 1:S1-147 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11788484>.
185. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23(15):1153-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206127>.
186. 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>.
187. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096337>.
188. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95(10):481-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356967>.
189. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, et al. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):832-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8466117>.
190. McColl E, Steen IN, Meadows KA, et al. Developing outcome measures for ambulatory care--an application to asthma and diabetes. *Soc Sci Med* 1995;41(10):1339-48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8560301>.
191. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, et al. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003;178(6):272-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12633484>.
192. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11428849>.
193. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217662>.
194. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112(4):298-304 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893369>.
195. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571009>.

196. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989963>.
197. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114037>.
198. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000;102(5):500-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920060>.
199. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343(1):16-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882764>.
200. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340(19):1449-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320382>.
201. Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345(22):1593-600 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757505>.
202. Lange H, Suryapranata H, de Luca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350(26):2673-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215483>.
203. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578-88 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16531614>.
204. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG). Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft zur Therapie der Adipositas. *Adipositas* 1998;8(16):6-28.
205. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639540>.
206. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157703>.
207. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133(6):411-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10975958>.
208. Keil U, Chambless LE, Doring A, et al. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997;8(2):150-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229206>.
209. Laufs U, Böhm M. Einfluss von Alkohol auf das kardiovaskuläre Risiko. *Dtsch Z Sportmed* 2001;52:227-30.
210. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, et al. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998;9(2):184-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504288>.
211. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338(8765):464-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1678444>.
212. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281(1):53-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892451>.
213. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337(24):1705-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392695>.
214. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, et al. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the copenhagen city heart study. *Stroke* 1998;29(12):2467-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836752>.
215. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317(21):1303-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3683458>.
216. Hjermann I, Velve BK, Holme I, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6118715>.
217. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974003>, DOI: 10.1002/14651858.CD003041.pub2.

218. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3185646>.
219. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213107>.
220. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000165 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494989>.
221. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 2002;325(7357):188 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142305>.
222. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit. Köln: AkdÄ; 2001 (Arzneiverordnung in der Praxis; 2001).
223. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982;248(12):1465-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7050440>.
224. Peto R, Darby S, Deo H, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926586>.
225. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-740 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581152>.
226. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001;103(1):E1-E6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136704>.
227. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342(7):454-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675425>.
228. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109(11):1371-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007010>.
229. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). *Cochrane Lib* 2003;(1).
230. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9603697>.
231. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350193>.
232. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121495>.
233. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), U.S. Department of Health and Human Services. Cardiac rehabilitation. Rockville: AHCPR; 1995 (Clinical Practice Guideline; 17). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat2.chapter.6677>.
234. Heart Research Centre, Department of Human Services Victoria, Goble AJ, et al. Best Practice Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention. Melbourne: 1999 [cited: 2012 Mrz 13]. Available from: <http://www.health.vic.gov.au/nhpa/card-resc.htm>
235. New Zealand Guidelines Group (NZGG), New Zealand Heart Foundation. Cardiac Rehabilitation. Best Practice Evidence-Based Guideline. 2002 [cited: 2012 Mrz 13]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/library_resources/30_cardiac_rehabilitation_guideline
236. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac rehabilitation. Edinburgh: SIGN; 2002 (SIGN Publications; 57). Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html>.
237. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, et al. 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 Kardiol* 2002;91 Suppl 2:61-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436766>.
238. 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/>.

239. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10460816>.
240. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347(10):716-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12213942>.
241. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19(1):34-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1729343>.
242. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001800 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279730>.
243. 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>.
244. Gum PA, Thamilarasan M, Watanabe J, et al. 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>.
245. 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>.
246. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. 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>.
247. Manson JE, Grobbee DE, Stampfer MJ, et al. 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>.
248. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326(21):1406-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533273>.
249. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. 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>.
250. 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>.
251. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. 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>.
252. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. 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>.
253. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. 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>.
254. 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>.
255. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. 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>.
256. 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
257. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. 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>.
258. 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>.

259. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, et al. 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>.
260. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. 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>.
261. Neubauer H, Krüger JC, Lask S, et al. 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>.
262. 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.
263. Darius H, Münzel T, Huber K, et al. Clopidogrel Salts - Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. *J Kardiol* 2009;16(11-12):412-6 <http://www.kup.at/kup/pdf/8410.pdf>.
264. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. 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>.
265. 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>
266. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. 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>.
267. 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
268. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-02. Version 1.0. 2011 [cited: 2014 Sep 09]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf
269. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1(8649):1215-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2566778>.
270. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., et al. 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>.
271. 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
272. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. 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>.
273. 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).
274. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 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>.
275. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. 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>.
276. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. 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>.
277. 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>.

278. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. 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>.
279. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. 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>.
280. 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
281. 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>
282. 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>.
283. Lin SL, Chang HM, Liu CP, et al. 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>.
284. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. 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>.
285. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. 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>.
286. 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>.
287. Dentali F, Douketis JD, Lim W, et al. 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>.
288. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324552>.
289. 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>.
290. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. 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>.
291. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al. 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>.
292. Rubboli A, Colletta M, Valencia J, et al. 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>.
293. Gilard M, Blanchard D, Helft G, et al. 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>.
294. Baran KW, Lasala JM, Cox DA, et al. 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>.
295. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. 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>.
296. Testa L, Zoccai GB, Porto I, et al. 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>.

297. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. 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>.
298. 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>.
299. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. 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>.
300. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. 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>.
301. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). *Arzneiverordnungen. Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie*. 22nd ed. Neu-Isenburg: MMI; 2009.
302. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, et al. 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>.
303. 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>.
304. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172>.
305. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. 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>.
306. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. 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>.
307. 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>.
308. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. 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>.
309. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. 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>.
310. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. 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>.
311. 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>.
312. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, et al. 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>.
313. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. 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>.
314. Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. 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>.
315. Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, et al. 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>.
316. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, et al. 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>.

317. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. 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>.
318. Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. 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>.
319. 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>.
320. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. 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>.
321. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. 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>.
322. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. 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>.
323. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. 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>.
324. 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>.
325. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Nherera L, Calvert N, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: NICE; 2008 (NICE Clinical Guideline; 67). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg67/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf>.
326. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370(9601):1781-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559928>.
327. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. 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>.
328. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. 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>.
329. 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>
330. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. 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>.
331. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. 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>.
332. 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>
333. 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
334. Solvay Arzneimittel GmbH. Fachinformation "Lipidil[®] 200 mg". 2008.
335. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Sortis[®]". 2008.
336. Parke-Davis GmbH, Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Gevilon[®]". 2008.
337. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation "Locol[®] 20 mg Hartkapseln, Locol[®] 40 mg Hartkapseln". 2007.

338. Gohlke H, Albus C, Bönner G, et al. 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
339. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. 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>.
340. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. 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>.
341. Rahilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, et al. 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>.
342. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. 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>.
343. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. 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>.
344. 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>.
345. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. 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>.
346. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. 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>.
347. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, et al. 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>.
348. 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>.
349. 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>.
350. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. 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>.
351. Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. 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>.
352. McBride P, Schrott HG, Plane MB, et al. 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>.
353. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, et al. 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>.
354. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Strategies for prescribing statins. *BMJ* 2008;336(7639):288-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258935>.
355. 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>.
356. Jun M, Foote C, Lv J, et al. 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>.
357. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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>.
358. 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>.

359. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. 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>.
360. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al. 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>.
361. 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>.
362. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, et al. 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>.
363. Dorr AE, Gunderson K, Schneider JC, Jr., et al. 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>.
364. Bays HE, Davidson M, Jones MR, et al. 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>.
365. 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&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
366. Insull W, Jr., Toth P, Mullican W, et al. Effectiveness of colesevelam 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>.
367. Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110(5):352-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286949>.
368. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. 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>.
369. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. 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>.
370. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. 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>.
371. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, et al. 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>.
372. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, et al. 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>.
373. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. 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>.
374. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. 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>.
375. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. 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>.
376. Farnier M, Aversa M, Missault L, et al. 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>.
377. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, et al. 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>.

378. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. 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>.
379. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. 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>.
380. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. 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>.
381. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. 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>.
382. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. 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>.
383. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, et al. 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>.
384. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106137>.
385. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. 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>.
386. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. 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>.
387. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. 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>.
388. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, et al. 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/guidance/cg71/resources/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>.
389. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report. *Lancet* 1980;1(8181):1261-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6104081>.
390. 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>.
391. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. 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>.
392. 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>.
393. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. 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>.
394. Tuomilehto J, Wikstrand J, Warnold I, et al. 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>.
395. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. 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>.
396. 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>.
397. 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>.

398. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. 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>.
399. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. 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>.
400. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al. 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>.
401. 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>.
402. 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>.
403. 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>.
404. 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>.
405. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. 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>.
406. 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>
407. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, et al. 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>.
408. 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>.
409. 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>.
410. Dahlof C, Dimenas E, Kendall M, et al. 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>.
411. 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>.
412. Labbe L, Sirois C, Pilote S, et al. 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>.
413. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, et al. 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>.
414. Walle T, Byington RP, Furberg CD, et al. 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>.
415. Thürmann PA, Haack S, Werner U, et al. 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>.
416. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, et al. 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>.
417. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al. 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>.

418. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. 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>.
419. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. 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>.
420. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>.
421. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. 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>.
422. 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>.
423. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. 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>.
424. 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>.
425. 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>.
426. Shekelle P, Rich M, Morton S, et al. 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>
427. 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>.
428. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. 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>.
429. 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>.
430. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. 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>.
431. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. 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>.
432. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. 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>.
433. 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>.
434. Harrison-Bernard LM, Schulman IH, Raji 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>.
435. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, et al. 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>.
436. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. 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>.

437. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Krüger S. Geschlechterunterschiede in der kardiovaskulären Pharmakotherapie. *Internist (Berl)* 2008;49(11):1383-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839124>.
438. 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>.
439. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, et al. 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>.
440. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992;4:69-72.
441. Svensson P, de FU, Sleight P, et al. 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>.
442. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. 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>.
443. Katanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, et al. 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>.
444. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. 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>.
445. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. 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>.
446. 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>.
447. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. 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>.
448. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. 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>.
449. Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, et al. 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>.
450. Dietz R, Dechend R, Yu CM, et al. 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>.
451. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. 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>.
452. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. 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>.
453. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, et al. 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>.
454. Jordan J, Engeli S, Boye SW, et al. 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>.
455. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. 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>.
456. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. 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>.

457. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. 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>.
458. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. 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>.
459. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274(8):620-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637142>.
460. 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>.
461. Laufs U, Erdmann E. Therapie der Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptoren-Blockern. *Herz Kreisl* 1999;31:363-6.
462. MRC working party. Mild hypertension. Report. *BMJ* 1988;297(6650):739 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3147750>.
463. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. 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>.
464. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. 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>.
465. 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>.
466. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, et al. 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>.
467. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, et al. 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>.
468. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, et al. 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>.
469. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, et al. 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>.
470. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. 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>.
471. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. 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>.
472. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. 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>.
473. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, et al. 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>.
474. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. 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>.
475. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. 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>.
476. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 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>.
477. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, et al. 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>.
478. 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>.
479. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH, et al. 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>.
480. 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>.
481. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. 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>.
482. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978;299(13):695-702
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/210380>.
483. Emanuelsson H, Ake H, Kristi M, et al. 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>.
484. Anker SI, Fay L, Warrington SJ, et al. 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>.
485. Schneider W, Maul FD, Bussmann WD, et al. 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>.
486. Tirilapur 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>.
487. 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>.
488. 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>.
489. 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>.
490. 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>.
491. Abrams J. A reappraisal of nitrate therapy. *JAMA* 1988;259(3):396-401
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3275814>.
492. 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>.
493. 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>.
494. 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>.
495. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, et al. 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>.
496. Akhras F, Hellestrand K, Whalley D, et al. 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>.

497. Akhras F, Chambers J, Jefferies S, et al. 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>.
498. 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>.
499. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, et al. 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>.
500. Wainwright RJ, Foran JP, Padaria SF, et al. 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>.
501. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106(19):2510-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417551>.
502. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. 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>.
503. 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>.
504. 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>.
505. 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>.
506. 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
507. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. 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>.
508. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. 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>.
509. 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>.
510. 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>.
511. 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.
512. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. 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>.
513. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. 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>.
514. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. 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>.
515. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. 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>.
516. 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>.
517. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, et al. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005050 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646119>.

518. Robert Koch Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010. *Epidemiol Bull RKI* 2010;(30):279-98.
519. 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>
520. 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>.
521. Zhuo Q, Yuan Z, Chen H, et al. Traditional Chinese herbal products for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004468 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464731>.
522. 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>.
523. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. 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>.
524. Sänger S, Lang B, Klempere D, et al. Manual Patienteninformation. Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen. Berlin: ÄZQ; 2006 (äzq Schriftenreihe; 25). Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe25.pdf>.
525. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Berlin: 2015 [cited: 2016 Jan 04]. Available from: <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>
526. Elwyn G, O'Connor AM, Bennett C, et al. Assessing the Quality of Decision Support Technologies Using the International Patient Decision Aid Standards instrument (IPDASi). *PLoS One* 2009;4(3):e4705, DOI: 10.1371/journal.pone.0004705.
527. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):223-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296767>, DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12844.
528. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387127>.
529. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013;29(4):472-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010084>, DOI: 10.1016/j.cjca.2012.07.010.
530. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):232-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296791>, DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855.
531. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(4):476-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872053>, DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954.
532. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(4):312-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371919>, DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1484.
533. Gorennoi V, Schonermack MP, Hagen A. Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris. *GMS Health Technol Assess* 2011;7:Doc07 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205918>.
534. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013;127(7):769-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325526>, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131961.
535. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122(2):152-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185092>.
536. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7914958>.

537. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122(10):949-57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733102>.
538. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364(17):1607-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463150>.
539. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsreport 2012. Göttingen: AQUA; 2013 Available from: <http://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2012/AQUA-Qualitaetsreport-2012.pdf>.
540. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010;152(6):370-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231568>, DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007.
541. Li Q, Zhang Z, Yin RX. Drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of four randomized trials and seventeen observational studies. *Trials* 2013;14:133 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782856>, DOI: 10.1186/1745-6215-14-133.
542. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34(32):2510-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425523>, DOI: 10.1093/eurheartj/eh059.
543. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):483-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463349>.
544. Aziz O, Rao C, Panesar SS, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334(7594):617 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337458>.
545. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(1):20-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347858>, DOI: 10.1016/j.jcin.2012.09.008.
546. Thiele H, Neumann-Schriedewind P, Jacobs S, et al. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(25):2324-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539141>, DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.032.
547. Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013;310(19):2086-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240936>, DOI: 10.1001/jama.2013.281718.
548. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629-38 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439102>, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
549. Booth J, Clayton T, Pepper J, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008;118(4):381-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606919>.
550. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228612>.
551. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366(16):1467-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452338>, DOI: 10.1056/NEJMoa1110717.
552. Fortuna D, Nicolini F, Guastaroba P, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in a 'real-world' setting: a comparative effectiveness study based on propensity score-matched cohorts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(1):e16-e24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628951>, DOI: 10.1093/ejcts/ezt197.
553. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al. Drug-eluting stents increase late mortality compared with coronary artery bypass grafting in triple-vessel disease: a meta-analysis of randomized controlled and risk-adjusted observational studies. *Int J Cardiol* 2012;159(3):230-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664367>, DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.046.
554. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in

- the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(5):1006-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23413014>, DOI: 10.1093/ejcts/ezt017.
555. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(5):432-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117456>.
556. Li X, Kong M, Jiang D, et al. Comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18(3):347-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345688>, DOI: 10.1093/icvts/ivt509.
557. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2014 [cited: 2014 Jun 05]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000203>, DOI: 10.6101/AZQ/000203
558. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502645>.
559. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121323>, DOI: 10.1056/NEJMoa1211585.
560. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, et al. Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents Compared With Bypass Surgery in Diabetics With Multivessel Coronary Disease: Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Data. *J Am Heart Assoc* 2013;2(4):e000354
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926119>, DOI: 10.1161/JAHA.113.000354.
561. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(14):1426-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939824>, DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.005.
562. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364(18):1718-27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463149>.
563. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX Trial. *Circulation* 2014; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700706, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689.
564. Cao C, Manganas C, Bannon P, et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of early outcomes from randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(3):738-47 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405674>, DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.02.004.
565. Sa MP, Soares AM, Lustosa PC, et al. Meta-analysis of 5674 patients treated with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents or coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1):73-80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518037>, DOI: 10.1093/ejcts/ezs204.
566. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989;79(6):1171-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2785870>.
567. Park DW, Kim YH, Yun SC, et al. Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(17):1366-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946993>.
568. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(19):1760-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422982>, DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.035.
569. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(9):885-92
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308155>, DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.067.
570. Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(5):538-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272743>.
571. Stone GW, Serruys PW, Sabik J, et al. Evaluation of XIENCE PRIME™ Everolimus Eluting Stent System (EECSS) or XIENCE V® EECSS or XIENCE Xpedition™ EECSS or XIENCE PRO EECSS Versus

- Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization. 2013 [cited: 2014 Mar 18]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01205776>
572. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(5):538-45
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237682>.
573. Desch S, Boudriot E, Rastan A, et al. Bypass surgery versus percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz* 2013;38(1):48-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407425>, DOI: 10.1007/s00059-012-3596-y.
574. Alam M, Huang HD, Shahzad SA, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery disease in the drug-eluting stents era--an aggregate data meta-analysis of 11,148 patients. *Circ J* 2013;77(2):372-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123552>.
575. Chieffo A, Meliga E, Latib A, et al. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(7):718-27
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814776>, DOI: 10.1016/j.jcin.2012.03.022.
576. Farooq V, van KD, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381(9867):639-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439103>, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.
577. World Health Organization (WHO). Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. WHO Tech Rep Ser 1993;831:1-122
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8351937>.
578. National Institute for Clinical Excellence (NICE), Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne (CHSR), 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>
579. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9857948>.
580. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR). Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band II: Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege. Gutachten 2000/2001. Baden-Baden: Nomos; 2002 Available from: <http://dip.bundestag.de/btd/14/056/1405661.pdf>.
581. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80(2):234-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665973>.
582. Baessler A, Hengstenberg C, Holmer S, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11428851>.
583. Detry JR, Vierendeel IA, Vanbutsele RJ, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11873091>.
584. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682016>.
585. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8325313>.
586. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260(7):945-50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3398199>.
587. Jereczek M, Andresen D, Schroder J, et al. Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72(1):8-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8517434>.
588. Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of residential cardiac rehabilitation following bypass surgery. Observations in Switzerland. *Chest* 1995;108(5):1434-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587453>.
589. Engblom E, Korpilahti K, Hamalainen H, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041068>.

590. Hedbäck B, Perk J, Hornblad M, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11455847>.
591. Willich SN, Muller-Nordhorn J, Kulig M, et al. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease; a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2001;22(4):307-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161949>.
592. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9347267>.
593. Higgins HC, Hayes RL, McKenna KT. Rehabilitation outcomes following percutaneous coronary interventions (PCI). *Patient Educ Couns* 2001;43(3):219-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11384820>.
594. Hofman-Bang C, Lisspers J, Nordlander R, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493845>.
595. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M, et al. Effects of intensified lifestyle modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 1999;29(5):372-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10354193>.
596. Marchionni N, Fattoroli F, Fumagalli S, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707240>.
597. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564823>.
598. Marra S, Paolillo V, Spadaccini F, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4054135>.
599. Mayou RA, Thompson DR, Clements A, et al. Guideline-based early rehabilitation after myocardial infarction. A pragmatic randomised controlled trial. *J Psychosom Res* 2002;52(2):89-95
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832254>.
600. Yoshida T, Yoshida K, Yamamoto C, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11216831>.
601. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11455842>.
602. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62(2):212-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772399>.
603. Simchen E, Naveh I, Zitser-Gurevich Y, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433629>.
604. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702>.
605. Ladwig KH, Lehmacher W, Roth R, et al. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study (PILP). *J Psychosom Res* 1992;36(8):723-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1432862>.
606. Ladwig KH, Kieser M, König J, et al. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study. *Eur Heart J* 1991;12(9):959-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1936008>.
607. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615707>.
608. ENRICHD Investigators. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med* 2001;63(5):747-55
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573023>.

609. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515758>.
610. Rees K, Bennett P, West R, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002902 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106183>.
611. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802147>.
612. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10092561>.
613. Karoff M, Roseler S, Lorenz C, et al. Intensivierte Nachsorge (INA)--ein Verfahren zur Verbesserung der beruflichen Reintegration nach Herzinfarkt und/oder Bypassoperation. *Z Kardiol* 2000;89(5):423-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10900673>.
614. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227834>.
615. Buchwalsky G, Buchwalsky R, Held K. Langzeitwirkungen der Nachsorge in einer ambulanten Herzgruppe. Eine Fall-/Kontrollstudie. *Z Kardiol* 2002;91(2):139-46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11963731>.
616. Froom P, Cohen C, Rashcupkin J, et al. Referral to occupational medicine clinics and resumption of employment after myocardial infarction. *J Occup Environ Med* 1999;41(11):943-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570498>.
617. Mark DB, Lam LC, Lee KL, et al. Identification of patients with coronary disease at high risk for loss of employment. A prospective validation study. *Circulation* 1992;86(5):1485-94
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1423962>.
618. Mittag O, Kolenda KD, Nordman KJ, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286367>.
619. Myrtek M, Kaiser A, Rauch B, et al. Factors associated with work resumption: a 5 year follow-up with cardiac patients. *Int J Cardiol* 1997;59(3):291-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9183046>.
620. Noyez L, Onundu JW, Janssen DP, et al. Myocardial revascularization in patients < or = 45 years old: evaluation of cardiac and functional capacity, and return to work. *Cardiovasc Surg* 1999;7(1):128-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073772>.
621. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10961975>.
622. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, et al. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18(5):506-19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519467>.
623. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106(6):666-71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163425>.
624. Kollner V. Welche somatischen und psychologischen Faktoren bestimmen den postoperativen Verlauf nach Herzoperationen? In: Rauch B, Held K, editors. *Der schwerkranke und multimorbide Herzpatient - eine Herausforderung für die kardiologische Rehabilitation*. Darmstadt: Steinkopff; 2001. p. 93-7.
625. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308504>.
626. Mullen PD, Mains DA, Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. *Patient Educ Couns* 1992;19(2):143-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1299819>.
627. Lear SA, Ignaszewski A, Linden W, et al. The Extensive Lifestyle Management Intervention (ELMI) following cardiac rehabilitation trial. *Eur Heart J* 2003;24(21):1920-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585250>.
628. Campbell NC, Thain J, Deans HG, et al. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: randomised trial of effect on health. *BMJ* 1998;316(7142):1434-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9572758>.

629. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7950723>.
630. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, et al. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;323(7319):957-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679383>.
631. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002;325(7370):925 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399340>.
632. Peduzzi PN, Detre KM, Chan YK, et al. Validation of a risk function to predict mortality in a VA population with coronary artery disease. *Control Clin Trials* 1982;3(1):47-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7067471>.
633. Spertus JA, Jones P, McDonell M, et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106(1):43-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093768>.
634. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270(15):1819-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411525>.
635. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, et al. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8888):20-3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7905043>.
636. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, et al. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311(9):552-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6749228>.
637. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288(6):701-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169073>.
638. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852140>.
639. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1340846>.
640. Maynard C, Althouse R, Olsufka M, et al. Early versus late hospital arrival for acute myocardial infarction in the western Washington thrombolytic therapy trials. *Am J Cardiol* 1989;63(18):1296-300 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2499171>.
641. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605149>.
642. Moher M, Yudkin P, Wright L, et al. Cluster randomised controlled trial to compare three methods of promoting secondary prevention of coronary heart disease in primary care. *BMJ* 2001;322(7298):1338 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387182>.
643. Flanagan DE, Cox P, Paine D, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in primary care: a healthy heart initiative. *Q J Med* 1999;92(5):245-50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615479>.
644. Jenkins CD, Stanton BA, Klein MD, et al. Correlates of angina pectoris among men awaiting coronary bypass surgery. *Psychosom Med* 1983;45(2):141-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6602995>.
645. 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.
646. Lewin RJ. Improving quality of life in patients with angina. *Heart* 1999;82(6):654-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573485>.
647. Kouyanou K, Pither CE, Wessely S. Iatrogenic factors and chronic pain. *Psychosom Med* 1997;59(6):597-604 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407578>.
648. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531624>.
649. Allison TG, Williams DE, Miller TD, et al. Medical and economic costs of psychologic distress in patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70(8):734-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7630210>.
650. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93(11):1976-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640971>.
651. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):471-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880668>.

652. Frasure-Smith N, Lesperance F, Prince RH, et al. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997;350(9076):473-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274583>.
653. Barlow J, Wright C, Sheasby J, et al. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):177-87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401421>.
654. Lewin RJ, Furze G, Robinson J, et al. A randomised controlled trial of a self-management plan for patients with newly diagnosed angina. *Br J Gen Pract* 2002;52(476):194-201 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12030661>.
655. Frijling BD, Lobo CM, Hulscher ME, et al. Provision of information and advice in cardiovascular care: clinical performance of general practitioners. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):131-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401416>.
656. Khunti K, Sorrie R, Jennings S, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10426745>.
657. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11293642>.
658. 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
659. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351192>.
660. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14759376>.
661. Ruygrok PN, de Jaegere PT, van Domburg RT, et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;27(7):1669-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636552>.
662. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796552>.
663. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187054>.
664. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90(6):2645-57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7994804>.
665. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42(7):1161-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522473>.
666. Sanz G, Castaner A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982;306(18):1065-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070402>.
667. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309(6):331-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6866068>.
668. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597756>.
669. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10338454>.
670. Tu JV, Austin PC, Walld R, et al. Development and validation of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37(4):992-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263626>.

671. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, et al. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6971716>.
672. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24(6):532-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12643886>.
673. 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>.
674. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. 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>.
675. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. 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>.
676. 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.
677. 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>.
678. Pschyrembel W, (ed.). Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 260th ed. Berlin: De Gruyter; 2004.