

KLINISCHE LEITLINIE

Diagnostik der chronischen koronaren Herzkrankheit

Christian Albus, Jörg Barkhausen, Eckart Fleck, Jörg Haasenritter, Oliver Lindner, Sigmund Silber, für die Leitliniengruppe NVL Chronische KHK

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die chronische koronare Herzkrankheit (KHK) und der akute Myokardinfarkt sind Volkskrankheiten. In Deutschland wurden 2014 schätzungsweise 900 000 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Bei 40 % dieser Untersuchungen erfolgte eine perkutane Katheterintervention. Wünschenswert ist eine zahlenmäßige Reduktion invasiver Diagnostik bei gleichbleibender diagnostischer Sicherheit. Die vorliegende Publikation stellt die aktualisierten Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK für die Diagnostik dar.

Methode: Basierend auf Leitlinien und einer systematischen Literaturrecherche wurden aktualisierte Empfehlungen zur Diagnostik der chronischen KHK entwickelt und formal konsentiert.

Ergebnisse: Bei Patienten mit Brustschmerz liegt auf der hausärztlichen Versorgungsebene bei 8–11 %, auf der kardiologischen Versorgungsebene bei 20–25 % eine chronische KHK vor. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK soll auf Hausarztebene anhand des Marburger Herz-Scores eingeschätzt werden. Auf Facharztebene stehen differenzierte Tabellen zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit zur Verfügung. Bei Vortestwahrscheinlichkeiten von 15–85 % sollte die KHK-Diagnostik primär durch nichtinvasive Verfahren zur Abklärung und Therapieplanung weitergeführt werden. Bei Vortestwahrscheinlichkeiten < 15 % sollten zunächst andere Ursachen in Betracht gezogen werden. Bei Vortestwahrscheinlichkeiten > 85 % sollte die KHK als Ursache angenommen und mit der Therapieplanung begonnen werden. Eine Koronarangiographie ist nur bei zu erwartender therapeutischer Konsequenz (Revaskularisation) erforderlich. Psychosoziale Risikofaktoren für die Entwicklung und den Verlauf der KHK sowie die Lebensqualität sollten regelhaft mit erfasst werden.

Schlussfolgerung: Nichtinvasive Tests und die invasive Koronarangiographie sollen nur dann angewendet werden, wenn sich aus dem Ergebnis eine Konsequenz für die Therapieplanung ergibt. Psychosoziale Risikofaktoren, die Lebensqualität und Adhärenz sind wichtige Bestandteile der Diagnostik und Langzeitbetreuung.

► Zitierweise

Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S, on behalf of the German National Disease Management Guideline “Chronic CHD” development group: Clinical practice guideline: The diagnosis of chronic coronary heart disease. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 712–9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0712

Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Köln: Prof. Dr. med. Albus
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck: Prof. Dr. med. Barkhausen

Innere Medizin/Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Hauptstadtbüro DGK, Berlin: Prof. Dr. med. Fleck

Philipps-Universität Marburg, Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin, Marburg: Dr. rer. medic. Haasenritter, M. Sc. N., Dipl. Pflegewirt (FH)

Institut für Radiologie, Nuklearmedizin und molekulare Bildgebung, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen: Prof. Dr. med. Lindner

Kardiologische Praxis, München: Prof. Dr. med. Silber

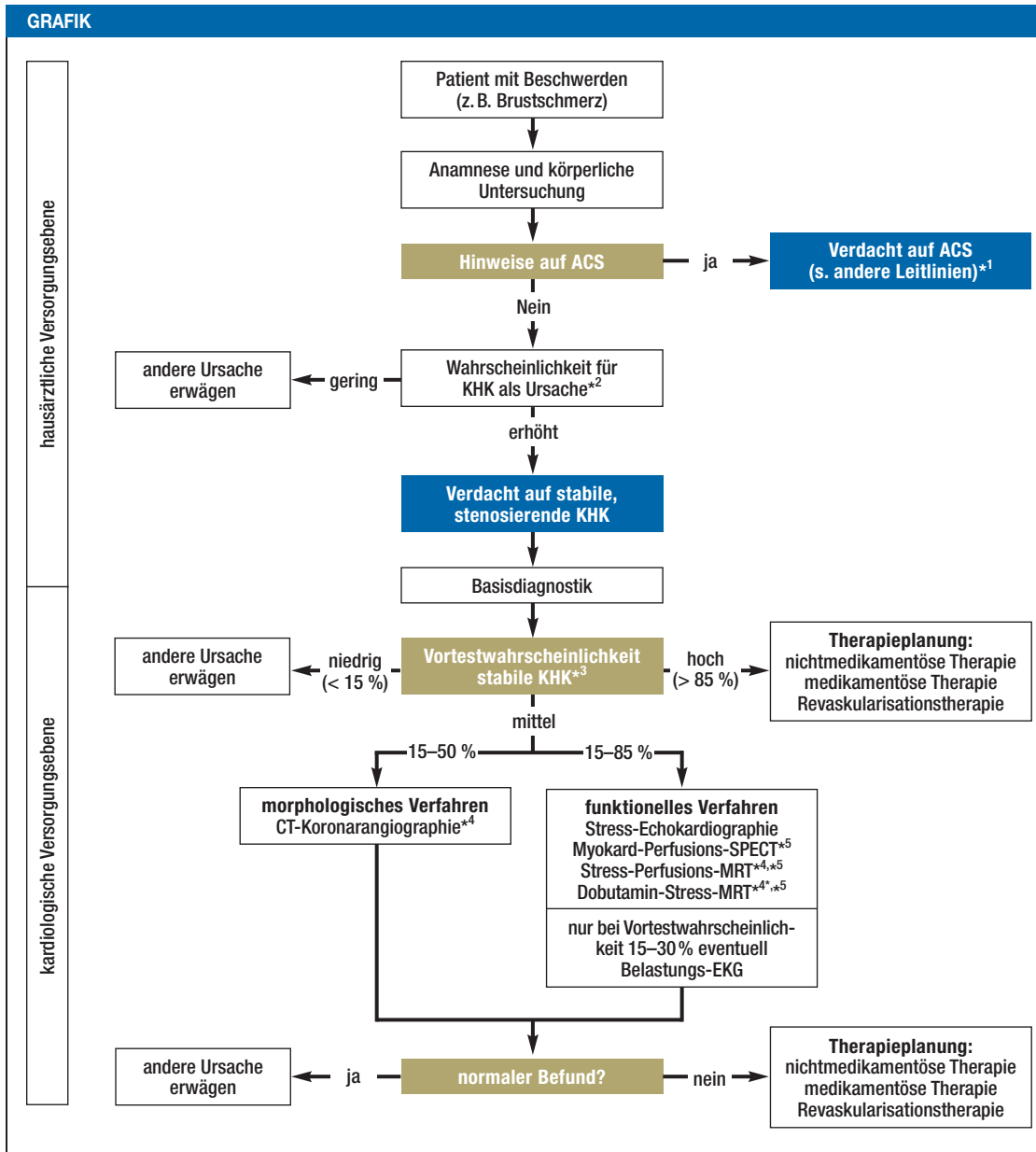
Die chronische koronare Herzkrankheit (KHK) und der Myokardinfarkt gehören zu den Volkskrankheiten (1). In Deutschland wurden im Jahr 2014 bei (hochgerechnet) insgesamt 906 843 Herzkatheteruntersuchungen 361 377 perkutane Katheterinterventionen (PCIs) durchgeführt, was einer Quote der therapeutischen Interventionen von 40 % entspricht (2). Eine Reduktion invasiver zugunsten nichtinvasiver diagnostischer Verfahren ist zur Verminderung des Aufwandes wünschenswert, ohne dass es zu einer Abnahme der diagnostischen und therapeutischen Sicherheit kommen darf. Das aktuelle Kapitel Diagnostik der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische KHK (3) empfiehlt zu diesem Zweck vor einer etwaigen invasiven Diagnostik die Nutzung rationaler Diagnostik-Algorithmen, basierend auf validierten klinischen und nichtinvasiven Verfahren. Ferner gibt sie Empfehlungen in Bezug auf die unterschiedlichen Versorgungsaufgaben in der Differenzialdiagnostik und weitergehende Diagnostik zwischen hausärztlichem und kardiologischem Bereich.

Die Aktualisierung der NVL beinhaltet zahlreiche Neuerungen, wie

- den neu validierten „Marburger Herz-Score“ zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine KHK im hausärztlichen Bereich
- aktuelle Angaben zur Sensitivität und Spezifität nichtinvasiver Verfahren
- aktualisierte Empfehlungen zur Relevanz und Aussagekraft eines Belastungs-EKGs
- aktualisierte Empfehlungen zur Eingrenzung des Einsatzes der invasiven Koronarangiographie
- aktualisierte Empfehlungen zum Verzicht auf somatische Diagnostik zur Verlaufskontrolle bei asymptomatischer KHK sowie
- erstmals Empfehlungen zu psychosozialen Aspekten als essenziellen Bestandteil der Diagnostik.

Methodik

NVL werden unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks (G-I-N, Guidelines International Network), der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV (e1), des AWMF-Regelwerks Leitlinien (e2) sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI (e3) erstellt. Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im allgemeinen Methodenreport (e4), die spezifische im Leitlinienreport zur NVL beschrieben.



Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit (KHK)

*1 Für die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird auf andere Leitlinien (e32–e37) verwiesen.

*2 Wahrscheinlichkeit für KHK als Ursache (Tabelle 1)

*3 Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (Tabelle 2)

*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.

ACS, akutes Koronarsyndrom; CT, Computertomographie; KHK, koronare Herzkrankheit; MRT, Magnetresonanztomographie;

SPECT, Single-Photon-Emissions-Computertomographie

© ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2016 (Quelle: NVL Chronische KHK [3])

ben (4). Die Erstellung der 4. Auflage wurde von 2014 bis 2016 durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) organisiert. Die Leitliniengruppe war multidisziplinär zusammengesetzt (eKasten). Mögliche Interessenkonflikte aller Beteiligten wurden strukturiert nach den Vorgaben der AWMF erfasst und im Leitlinienreport veröffentlicht (4).

Evidenzgrundlage

Für die Aktualisierung wurde in Leitliniendatenbanken nach relevanten Quell- und Referenzleitlinien gesucht. Gültige Leitlinien mit der größten Relevanz und Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation wurden ausgewählt und mit dem DELBI-Instrument bewertet (4).

TABELLE 1

Marburger Herz-Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer KHK und der Notwendigkeit weitergehender Diagnostik in der hausärztlichen Versorgung – Kriterien und Bewertung

Kriterium	Punktzahl
Geschlecht und Alter (Männer ≥ 55 Jahre, Frauen ≥ 65 Jahre)	1
bekannte vaskuläre Erkrankung (KHK, periphere AVK, Schlaganfall)	1
Beschwerden sind belastungsabhängig	1
Schmerzen sind durch Palpation nicht reproduzierbar	1
der Patient vermutet, dass der Schmerz vom Herzen kommt	1

Für den Score werden die Punkte summiert.

Interpretation:

- 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 (11, 13).

AVK, arterielle Verschlusskrankheit; KHK chronische koronare Herzkrankheit; © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2016 (Quelle: NVL Chronische KHK [3])

Zum Einsatz von nichtinvasiven Verfahren im Vergleich zum Referenzstandard Koronarangiographie bei Patienten mit (Verdacht auf) chronischer KHK wurde in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank nach systematischen Übersichtsarbeiten, die zwischen Januar 2007 und Mai 2014 erschienen, recherchiert (eTabelle 1). Die gefundenen Treffer wurden in einem zweistufigen Verfahren gesichtet (eGrafik). Eingeschlossene Studien wurden bewertet, extrahiert und nach dem Schema des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (e5) graduiert (4).

Zum Einsatz der invasiven Koronarangiographie bei der Diagnostik der chronischen KHK wurde im Februar 2015 nach relevanten Leitlinien recherchiert, die nicht älter als 5 Jahre sind und auf Deutsch oder Englisch publiziert wurden. Die Leitlinien wurden mit dem DELBI-Instrument bewertet und eine Leitliniensynopse erstellt (4).

Vortestwahrscheinlichkeit

Da die Sensitivität und Spezifität von Untersuchungsverfahren nie 100 % betragen kann, muss mit Ungenauigkeiten der erreichten Ergebnisse, sowohl falschnegativ als auch falschpositiv, gerechnet werden. Die Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Befundes vor der Testanwendung (Vortestwahrscheinlichkeit) vermindert das Risiko eines Fehlergebnisses und erhöht damit die Chance für die Richtigkeit in Bezug auf den Nachweis oder Ausschluss einer KHK. Die Annahmen beruhen auf der statistischen Auswertung von Ergebnissen vieler kontrollierter Studien und berücksichtigen Alter, Geschlecht, Risiken, Symptome und Testergebnisse.

Empfehlungsgrade und Konsentierung

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt die Stärke der zugrundeliegenden Evidenz, ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen sowie die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag und innerhalb der deutschen Versorgungsstrukturen. Zwei Pfeile (↑↑) drücken eine starke Empfehlung („soll“), ein Pfeil (↑) eine schwache Empfehlung („sollte“) zwei Pfeile nach unten (↓↓) („soll nicht“) aus. Die Konsentierung erfolgte mit einem Delphi-Verfahren und die Entwurfsfassung der Leitlinie wurde auf der öffentlich zugänglichen Internetseite www.versorgungsleitlinien.de im November 2015 zur Kommentierung bereitgestellt.

Ergebnisse

Als Quell- und Referenzleitlinie wurde die methodisch hoch bewertete DEGAM-Leitlinie Brustschmerz (DELBI Domäne 3: 0,86) verwendet (5). Für einzelne Empfehlungen wurden zudem die methodisch niedriger bewerteten ESC-Leitlinien von Montalescot et al. (6) (DELBI Domäne 3: 0,43) und Perk et al. (7) (DELBI Domäne 3: 0,43) beziehungsweise deren Aktualisierung von Piepoli et al. (8) herangezogen.

Das Vorgehen bei der Diagnosestellung einer chronischen KHK ist in der Grafik dargestellt. Dabei wird von Patienten mit Beschwerden (Angina pectoris) ohne Vorgeschichte einer KHK ausgegangen, bei denen sich die Frage nach einer zugrunde liegenden stenosierenden KHK stellt. Das Vorgehen bei einer bestehenden Vorgeschichte ist im Prinzip ähnlich.

Differenzialdiagnosen

Auf der hausärztlichen Versorgungsebene ist bei 8–11 % der Patienten mit Brustschmerz eine chronische KHK die Ursache (9–11). Relevante Differenzialdiagnosen sind das Brustwand Syndrom, psychogene Ursachen, Atemwegsinfekte, ösophageale Ursachen und das akute Koronarsyndrom (9–11). Auf der kardiologischen Versorgungsebene ist bei unklaren Brustschmerzen bei 20–25 % der Fälle mit kardialen Ursachen zu rechnen. Differenzialdiagnostisch sind – neben dem Herzinfarkt – Klappenerkrankungen (besonders Aortenklappenstenosen), Aortendissektionen, Lungenarterienembolien und entzündliche Erkrankungen des Myokards und/oder des Perikards zu bedenken.

Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei der Anamnese spielen die genaue Feststellung der Art der Beschwerden (Lokalisation, zeitlicher Verlauf, Schmerzqualität), die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle (12). Psychische, somatische und soziale Informationen sollen von Beginn an parallel erhoben werden, um eine frühzeitige Fixierung auf somatische Ursachen zu vermeiden (↑↑, Expertenkonsens).

Auf der hausärztlichen Versorgungsebene soll bei Brustschmerzpatienten die Wahrscheinlichkeit einer zu-

TABELLE 2

Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerz-Symptomatik zur Abschätzung der Notwendigkeit weitergehender Diagnostik in der kardiologischen Versorgung

Alter* [Jahre]	typische Angina pectoris		atypische Angina pectoris		nicht anginöse Brustschmerzen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
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 %

Den Daten wurde folgende Definition von Angina-pectoris-Beschwerden zugrunde gelegt (14) zitiert nach (15, 16): (A) einengende Beschwerden, die entweder retrosternal oder im Nacken, Schulter, Kiefer oder Arm lokalisiert sind, (B) verstärkt durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress, (C) Besserung durch Ruhe und/oder Nitro innerhalb von 5 Minuten. Eine typische Angina pectoris wird bei Zutreffen von drei, eine atypische Angina pectoris wird bei Zutreffen von zwei und ein nicht anginöser Brustschmerz wird bei Zutreffen von einem oder keinem der genannten Punkte definiert.

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

KHK, chronische koronare Herzkrankheit;
 © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2016 (Quelle: NVL Chronische KHK [3])

grundlegenden stenosierenden KHK mittels des Marburger Herz-Scores (Tabelle 1) eingeschätzt werden ([↑↑] [11, 13] zitiert nach [5]). Ein Marburger Herz-Score-Wert ≤ 2 Punkte weist auf eine Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK von durchschnittlich < 5 % hin. Bei der Interpretation ist es wichtig, das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen (Statement [11, 13] zitiert nach [5]).

Auf der kardiologischen Versorgungsebene sollen zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit die Daten der Studie von Genders et al. (14), die auch von der ESC-Leitlinie (6) empfohlen werden (Tabelle 2), verwendet werden ([↑↑, Expertenkonsens auf der Grundlage von [6, 14]). Eine typische Angina pectoris wird bei Zutreffen von drei, eine atypische Angina pectoris wird bei zwei, ein nicht anginöser Brustschmerz bei einem oder keinem der folgenden Punkte definiert:

- einengende Beschwerden, die entweder retrosternal oder im Nacken, Schulter, Kiefer oder Arm lokalisiert sind
- verstärkt durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress
- Besserung durch Ruhe und/oder Nitro innerhalb von 5 Minuten ([14] zitiert nach [15, 16]).

Basisdiagnostik

Patienten, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollen ein Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen erhalten ([↑↑, Expertenkonsens auf der Grundlage von [5, 17]). Systematische Literaturübersichten zeigten allerdings eine generell geringe Aussagekraft des Ruhe-EKG bei Patienten mit stabilen Brustschmerzen beziehungsweise zum Nachweis einer stabilen KHK (18, 19). Insbesondere zeigte sich, dass ein normaler EKG-Befund allein eine

KHK nicht zuverlässig ausschließt. Q-Zacken im Sinne eines alten Infarktes, ST-Strecken- beziehungsweise T-Wellenveränderungen können aber Hinweise auf eine bestehende KHK liefern (17). Dies ist vor allem dann hilfreich, wenn anamnestisch noch keine KHK bekannt ist.

Patienten, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollten eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe erhalten ([↑, Expertenkonsens]). 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 Differenzialdiagnosen zur Diagnose der KHK beitragen (6, 20–22).

Nichtinvasive Verfahren

Das Belastungs-EKG ist ein häufig genutztes und weit verbreitetes diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer myokardialen Ischämie als Ursache entsprechender Beschwerden (12). Mit Blick auf den diagnostischen Stellenwert stellt die im Vergleich zu anderen Testverfahren geringere diagnostische Aussagekraft bei der Diagnose einer KHK als Ursache von zum Beispiel Brustbeschwerden ein Problem dar. Geht man von einer Vortestwahrscheinlichkeit aufgrund von Anamnese und Befund von 30–50 % aus, liegt die Nachttestwahrscheinlichkeit bei einem negativen Befund im Belastungs-EKG zwischen 15 und 30 % (eigene Berechnungen aufgrund der Angaben zur Likelihood Ratio [LR] in Mant et al. [19]). Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit > 30 % liegt bei einem negativen Belastungs-EKG die Nachttestwahrscheinlichkeit im Durchschnitt noch immer über 15 %, sodass weitere Tests erforderlich bleiben (Statement, Expertenkonsens auf der Grundlage von [19, 23]). Ein negativer Befund

TABELLE 3

Empfehlungen zur Koronarangiographie

Empfehlung	GdE	
<p>Eine invasive Koronarangiographie soll nach individueller ärztlicher Entscheidung 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 nichtinvasiver 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 nichtinvasiven Diagnostik oder ohne Befundänderung in der nichtinvasiven Bildgebung im Vergleich zum Status vor Intervention. 	↓ ↓	Expertenkonsens
<p>Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK* nach nichtinvasiver 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 Kapitel Revaskularisationstherapie der NVL Chronische KHK).</p>	↑ ↑	(6, 24, 25)
<p>Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nichtinvasiver Diagnostik, bei denen die Symptomatik trotz optimaler konservativer Therapie persistiert (symptomatische Indikation), soll eine invasive Koronarangiographie angeboten werden (siehe Kapitel Revaskularisationstherapie der NVL Chronische KHK [3]).</p>	↑ ↑	(6, 24, 25)

Zwei Pfeile (↑ ↑) drücken eine starke Empfehlung („soll“), zwei Pfeile nach unten (↓ ↓) („soll nicht“) aus.
 * Die Behandlung des akuten Koronarsyndroms wird in anderen Leitlinien thematisiert (e32–e37).
 GdE, Grad der Evidenz; KHK, chronische koronare Herzkrankheit; PCI, perkutane koronare Intervention
 © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2016 (Quelle: NVL Chronische KHK [3])

kann also allenfalls bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von < 30 % hilfreich sein.

Zur diagnostischen Aussagekraft der bildgebenden Verfahren wurden 31 Metaanalysen identifiziert, davon wurden die neun aktuellsten und methodisch hochwertigsten für die Stress-Echokardiographie (e6), die Myokard-Perfusions-SPECT (e6–e9), die Stress-Perfusions-MRT (e6, e7), Dobutamin-Stress-MRT (e10) und die CT-Koronarangiographie (e9, e11–e13) als Grundlage für die Empfehlungen herangezogen (eTabelle 2). Die Ergebnisse variierten stark zwischen den einzelnen Analysen. Ursachen sind in erster Linie unterschiedliche Einschlusskriterien, eine hohe klinische und methodische Heterogenität der eingeschlossenen Primärstudien sowie die schnelle Weiterentwicklung der Verfahren.

Überlegungen zur Sensitivität und Spezifität

Die meisten nichtinvasiven Verfahren weisen im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie eine Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer stenosierenden KHK im Bereich von 85 % auf. Bei Patienten mit Vortestwahrscheinlichkeiten < 15 % und > 85 % liefern die Tests zu viele falschpositive beziehungsweise falschnegative Ergebnisse. Das veranschaulicht die folgende Betrachtung:

Bei 1000 Patienten mit 15-%iger Vortestwahrscheinlichkeit (850 ohne KHK, 150 mit KHK), liefert ein diagnostischer Test mit 85 % Sensitivität und 85 % Spezifität bei 850 Patienten ein richtiges Ergebnis (850 × 0,85 + 150 × 0,85) und bei 150 Patienten (850 × 0,15 + 150 ×

0,15) ein falsches Ergebnis. Geht man hingegen direkt, das heißt ohne einen Test durchzuführen, davon aus, dass alle Patienten gesund sind, ist diese Strategie bei 850 Patienten richtig und bei 150 Patienten falsch. Sie erzielt also das gleiche Resultat wie der diagnostische Test. Sinkt die Vortestwahrscheinlichkeit weiter, schneidet das diagnostische Verfahren noch schlechter ab. Erst bei Vortestwahrscheinlichkeiten > 15 % liefert ein diagnostischer Test mit den oben genannten Kriterien bessere Resultate.

Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 85 % ergibt sich eine ähnliche Konstellation. Die Annahme, dass alle Patienten krank sind, führt zu einer vergleichbaren Genauigkeit wie ein diagnostischer Test. Steigt die Vortestwahrscheinlichkeit weiter, schneidet der Test im Vergleich zunehmend schlechter ab.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass bei Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (< 15 %) zum Nachweis einer stenosierenden KHK kein Verfahren zur Diagnostik angewendet werden sollte, sondern eine andere Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden sollte (↑, Expertenkonsens auf der Grundlage von [e6–e13]). Bei Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (> 85 %) sollte ohne weitere Diagnostik eine stenosierende KHK als Ursache der Beschwerden angenommen und mit der Therapieplanung begonnen werden (↑, Expertenkonsens auf der Grundlage von [e6–e13]). Bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (15–85 %) sollten zur weiteren Diagnostik nichtinvasive Verfahren angewendet werden,

TABELLE 4

Empfehlungen zur routinemäßigen Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronischer KHK

Empfehlung	GdE	
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.	↑	Expertenkonsens
Bei asymptomatischen Patienten soll im Rahmen der Verlaufsbeobachtung außer einer sorgfältigen Anamnese und Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren keine spezielle kardiale Diagnostik (einschließlich Ergometrie, Echokardiographie) zur Abklärung der stenosierenden KHK erfolgen.	↓↓	Expertenkonsens
Lebensqualität		
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.	↑	Expertenkonsens
Adhärenz		
Die Adhärenz gegenüber Medikation und Lebensstiländerung soll im Verlauf regelmäßig überprüft werden.	↑↑	(35–37) zitiert nach (7, 8)
Mögliche Adhärenzbarrieren (zum Beispiel 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.	↑	(37) zitiert nach (7, 8)
Bei unzureichender Wirksamkeit verordneter Medikamente sollten vor einer Therapieescalation die Medikamentenadhärenz erfragt und gegebenenfalls bestehende Barrieren ermittelt sowie Maßnahmen zu ihrer Überwindung vereinbart werden.	↑	Expertenkonsens
Bei persistierender Nonadhärenz sollten weitergehende Maßnahmen zur Überwindung von Adhärenzbarrieren und aktiven Adhärenzförderung, gegebenenfalls mit fachpsychologischer bzw. psychotherapeutischer Unterstützung, empfohlen werden.	↑	(37) zitiert nach (7, 8)

Ein Pfeil (↑) drückt eine schwache Empfehlung, zwei Pfeile (↑↑) drücken eine starke Empfehlung („soll“), zwei Pfeile nach unten (↓↓) („soll nicht“) aus. LV, linker Ventrikel; RIVA, Ramus interventricularis anterior; GdE, Grad der Evidenz, © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2016 (Quelle: NVL Chronische KHK [3])

um den Verdacht auf eine stenosierende KHK zu entkräften oder zu erhärten (↑, [e6–e13]).

Die Wahl des nichtinvasiven Verfahrens soll abhängig gemacht werden von der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK, der Eignung des Patienten für den entsprechenden Test, testbezogenen Risiken, den vor Ort verfügbaren Gerätschaften und der lokalen Expertise (↑↑, Expertenkonsens). Dabei werden das Belastungs-EKG und die CT-Koronarangiographie nur für bestimmte Vortestwahrscheinlichkeiten empfohlen (Grafik). Morphologische Verfahren wie die CT-Koronarangiographie können bei negativem Befund eine KHK sehr sicher ausschließen, haben jedoch Einschränkungen in der Beurteilung bezüglich stenosierender oder nicht-stenosierender KHK und sind daher insbesondere bei einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 und 50 % geeignet. Die Eignungskriterien für die unterschiedlichen nichtinvasiven Verfahren sind in eTabelle 3 dargestellt

Bei Patienten mit bekannter KHK und dem klinischen Verdacht auf eine Progredienz der Erkrankung sollten zur weiteren Diagnostik bevorzugt bildgebende funktionelle nichtinvasive Verfahren angewendet werden (↑, Expertenkonsens). Sofern eine Voruntersuchung mit einem dieser Verfahren verfügbar ist, sollte aufgrund der Ver-

gleichbarkeit möglichst dasselbe Verfahren erneut eingesetzt werden (↑, Expertenkonsens).

Invasive Koronarangiographie

Es wurden neun Leitlinien identifiziert und mit DELBI bewertet, die Aussagen zum Einsatz der Koronarangiographie bei der Diagnosestellung machen (4). Als Grundlage für die Empfehlungen (Tabelle 3) wurden die am besten bewerteten, relevantesten Leitlinien verwendet (6, 24, 25). Im Rahmen der Therapieplanung soll die Koronarangiographie nur dann angeboten werden, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisation zu erwarten ist (Tabelle 3). Wie im Kapitel Revaskularisationstherapie der NVL Chronische KHK (3) ausgeführt, sollen Patienten vor der Therapieplanung mit der Patienteninformation „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ beraten werden.

Psychosoziale Diagnostik

Die nachfolgend aufgeführten Aspekte dienen nicht zur Differenzialdiagnostik, sondern einer erweiterten biopsychosozialen Simultandiagnostik. Niedriger Sozialstatus, mangelnde soziale Unterstützung, Stress in Beruf und Familie, Depressivität, Angst, posttraumatische Be-

lastungsstörung, Schizophrenie, bipolare Störung oder bestimmte Persönlichkeitsmuster, vor allem Feindseligkeit und das sogenannte „Typ-D-Muster“ (eine habituelle Neigung zum Erleben negativer Affekte gepaart mit sozialer Gehemmtheit), können die Entwicklung und den Verlauf der KHK sowie die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen (7, 8, 26–28). Die beste prognostische Evidenz liegt für depressive Störungen nach einem akuten Koronarsyndrom vor (29, e14). Es existieren zudem geeignete Behandlungsoptionen, die bei depressiven KHK-Patienten zur Reduktion der depressiven Symptomatik führen (e15). Für die Erfassung einer depressiven Störung wurde daher eine starke Empfehlung (↑↑, Expertenkonsens auf der Grundlage von [e14, e15, 29, 30]), für die Erfassung sonstiger prognostisch relevanter psychischer Störungen und psychosozialer Risikokonstellationen eine schwache Empfehlung (↑, Expertenkonsens auf der Grundlage von [e16–e31, 31–33]) ausgesprochen. Eine Übersicht geeigneter Anamnesebefragungen oder Fragebögen gibt *eTabelle 4*. Bei positivem Screening auf eine psychische Störung soll eine klinische Diagnosestellung mit expliziter Exploration aller Haupt- und Nebensymptome nach ICD-10 angestrebt werden (↑↑, Expertenkonsens).

Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patienten mit gesicherter stenosierender KHK

Der Hausarzt ist für die regelmäßige Langzeitbetreuung des Patienten mit einer chronischen KHK verantwortlich. Die Empfehlungen dazu (*Tabelle 4*) beruhen auf einem Expertenkonsens, da keine Studien bekannt sind, die diese Verlaufsbeobachtung evaluieren.

Neben einer guten Prognose ist eine hohe Lebensqualität ein wesentlicher Zielparame- ter in der Therapie bei chronischer KHK. Für die klinische Praxis wird eine orientierende Erfassung der Lebensqualität mit den Items des EuroQoL (EQ-5D)-Bogens (34) empfohlen. Die Empfehlungen zur Lebensqualität und Adhärenz (*Tabelle 4*) orientierten sich an der ESC-Leitlinie (7, 8) sowie einem aktuellen Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (26).

Danksagung

Die Autorengruppe dankt Dr. Susanne Schorr für die hervorragende methodische Begleitung und Koordination bei der Erstellung des Manuskripts. Prof. Dr. Frank Bengel, Prof. Dr. Matthias Gutberlet und Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen danken wir für die sehr hilfreiche Kommentierung des Manuskripts.

Interessenkonflikt

Prof. Lindner erhielt Honorare für Vorträge von der GE Helathcare, Casionpharm und Mediso.

Prof. Albus wird honoriert für eine Autorenschaft, bei der Bezug zum Thema besteht vom Elsevier-Verlag, Deutschem Ärzteverlag und dem Schattauer-Verlag. Er erhielt Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Tagungen von Daiichi-Sankyo, WebMD Germany, KelCON GmbH, PCO Tyrol Kongress und MSD.

Prof. Barkhausen wurde für Vortragstätigkeiten honoriert von Bayer und Philips.

Prof. Silber, Prof. Fleck und Dr. Hasenritter erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 3. 2017, revidierte Fassung angenommen: 10. 8. 2017

KERNAUSSAGEN

- Die Diagnostik der chronischen KHK sollte sich an klinisch definierten Vortestwahrscheinlichkeiten orientieren. Dazu steht auf der hausärztlichen Versorgungsebene der „Marburger Herz-Score“ zur Verfügung. Für die kardiologische Versorgungsebene wird eine Tabelle, die das Alter, Geschlecht und die genaue Symptomatik des Patienten berücksichtigt, empfohlen.
- Bei Vortestwahrscheinlichkeiten zwischen 15 und 85 % sollten primär nicht-invasive Verfahren eingesetzt werden. Bei der Auswahl des Verfahrens sollte die Eignung des Patienten für den entsprechenden Test, testbezogene Risiken, die vor Ort verfügbaren Gerätschaften und die lokale Expertise berücksichtigt werden.
- Eine invasive Koronarangiographie ist nur dann erforderlich, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisation zu erwarten ist.
- Zur Verlaufsbeobachtung von asymptomatischen Patienten mit chronischer KHK ist außer einer sorgfältigen Anamnese und Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren keine spezielle kardi- ale Diagnostik erforderlich.
- Psychosoziale Risikofaktoren sollen bei der Diagnostik von Anfang an strukturiert erfasst und behandelt werden, da beispielsweise Depressionen nachweislich die Lebensqualität und Prognose verschlechtern können.

LITERATUR

1. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA: 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: 650–5.
2. Deutsche Herzstiftung: Deutscher Herzbericht 2016. 28. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Frankfurt/Main: Deutsche Herzstiftung 2016.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000267> (last accessed on 26 June 2017).
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, 4. Auflage. Version 1. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000264> (last accessed on 26 June 2017).
5. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Haasenritter J, Bösner S, Klug J, Ledig T, Donner-Banzhoff N: Brustschmerz. DEGAM-Leitlinie Nr. 15. Düsseldorf: Omikron Publ. 2011.
6. 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: 2949–3003.
7. Perk J, De Backer G, 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: 1635–701.
8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), Piepoli MF, Hoes AW, et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and

- other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
9. Verdon F, Herzig L, Burnand B, et al.: Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 340–7.
 10. 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: 141–6.
 11. 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: e415–21.
 12. 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.
 13. 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: 1295–300.
 14. 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: 1316–30.
 15. Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, Pollock BH, Swan HJ: Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 444–55.
 16. 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: 1475–97.
 17. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A, Chest Pain Guideline Development Group: NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010; 96: 974–8.
 18. Chun AA, McGee SR: Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2004; 117: 334–43.
 19. 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: iii1–58.
 20. 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: 1686–744.
 21. 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: 1091–110.
 22. 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. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1126–66.
 23. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C: Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 477–92.
 24. 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: 1749–67.
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Management of stable angina. Last modified: December 2012. London: NICE 2011.
 26. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, et al.: Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie. Update 2013. *Kardiologie* 2013; 7: 7–27.
 27. 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: 297–306.
 28. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C: Psychokardiologie: praxisrelevante Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 596–601.
 29. 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: 1350–69.
 30. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000364> (last accessed on 26 June 2017).
 31. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, et al.: S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Kurzversion. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028k_S3_Angstst%C3%B6rungen_2014-05_1.pdf (last accessed on 26 June 2017).
 32. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT), Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): S3-Leitlinie. Posttraumatische Belastungsstörung. ICD 10: F 43.1. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-010l_S3_Posttraumatische_Belastungsstoerung_2012-03.pdf (last accessed on 26 June 2017).
 33. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff 2006.
 34. EuroQol Group: EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199–208.
 35. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS: Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028–35.
 36. Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
 37. Kripalani S, Yao X, Haynes RB: Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540–50.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Christian Albus
 Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie
 Universitätsklinikum Köln
 Kerpener Straße 62
 50937 Köln
 Christian.albus@uk-koeln.de

Zitierweise

Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S on behalf of the German National Disease Management Guideline “Chronic CHD” development group: Clinical practice guideline: The diagnosis of chronic coronary heart disease. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 712–9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0712

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4217 oder über QR-Code

eGrafik, eTabellen, eKasten:
www.aerzteblatt.de/17m0712 oder über QR-Code

