



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Langfassung

5. Auflage, 2018

Konsultationsfassung

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.leitlinien.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.

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern
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 Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) www.dgem.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 Nuklearmedizin e. V. (DGN) www.nuklearmedizin.de
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und
Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR) www.dgpr.de
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW) www.dgrw-online.de
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM) www.dgsm.de
Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP) www.dgsp.de
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) www.dgthg.de
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK) www.dgzmk.de
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG) www.drg.de
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) www.dkpm.de
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT) www.phytotherapie.de
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe)/
Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V. (GSD) www.bag-selbsthilfe.de/
www.gsd-schlafapnoe.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: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Konsultationsfassung der 5. Auflage der NVL Chronische KHK. Nach Abschluss der Konsultation werden die eingegangenen Kommentare von den Mitgliedern der Leitliniengruppe geprüft und die Leitlinie ggf. angepasst. Im Anschluss daran wird die Leitlinie von den Trägern des NVL-Programmes verabschiedet.

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).

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument);
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabelle;
- Patientenleitlinie;
- weitere Patientenmaterialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

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

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Konsultationsfassung. 2018 [cited: YYYY-MM-DD]. www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org

AUTOREN DER 5. AUFLAGE

Prof. Dr. Rüdiger Dißmann

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Prof. Dr. Norbert Donner-Banzhoff

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

Prof. Dr. Erika Baum

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

Dr. Jörg Haasenritter

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

Univ.-Prof. Dr. Dr. Wolfram Döhner

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)

Prof. Dr. Karl Werdan

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Prof. Dr. Claudius Jacobshagen

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

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

PD Dr. Stefan Perings

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

Prof. Dr. Gert Richardt

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

Prof. Dr. Frank Bengel

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Prof. Dr. Oliver Lindner

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Prof. Dr. Bernhard Schwaab

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)

Prof. Dr. Eike Hoberg

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

Prof. Dr. Bernd Sanner

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)

Prof. Dr. Andreas Nieß

Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)

Prof. Dr. Klaus-Michael Braumann

Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)

Prof. Dr. Volkmar Falk

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

Prof. Dr. Jochen Cremer

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

PD Dr. Hilmar Dörge

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

PD Dr. Stephan Jacobs

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

Prof. Dr. Matthias Thielmann

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

Prof. Dr. Armin Welz

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

Prof. Dr. Hans-Reinhard Zerkowski

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

Prof. Dr. Carolina Ganß

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK)

Prof. Dr. Nadine Schlüter

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK)

Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Prof. Dr. Christian Albus

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Prof. Dr. Jörg Barkhausen

Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

Prof. Dr. Matthias Gutberlet

Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

Prof. Dr. Jost Langhorst

Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

Dr. Petra Klose

Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

Hans Brink

Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V. (GSD)

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. Monika Nothacker

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. Natascha Einhart, Dr. Susanne Schorr, Dr. Christina Brockamp, Corinna Schaefer, Isabell Vader

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Konsultationsfassung

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.....	1
I Einführung	9
II Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich	10
Zielsetzung und Fragestellung.....	10
Anwendungsbereich und Adressaten	10
III Quellen, Evidenz und Empfehlungsgrade.....	11
IV Formales Konsensusverfahren.....	11
V Umgang mit Interessenkonflikten.....	11
1 Definition.....	12
2 Epidemiologie (aktualisiert 2016).....	13
2.1 Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik	13
2.2 Lebenszeitprävalenz ischämischer Herzkrankheiten	13
3 Schweregrade und Klassifizierungen (aktualisiert 2016)	14
4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK.....	15
4.1 Diagnose einer stenosierenden KHK als Ursache von Beschwerden oder Verdacht auf Progression.....	15
4.1.1 Differentialdiagnosen	15
4.1.2 Algorithmus: Diagnostisches Vorgehen bei (Verdacht auf) eine stabile stenosierende KHK.....	17
4.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung	18
4.1.4 Basisdiagnostik	20
4.1.5 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie.....	21
4.1.6 Invasive Koronarangiographie	28
4.2 Psychosoziale Diagnostik.....	29
4.3 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung	32
4.3.1 Prognoseabschätzung aus der nicht-invasiven Diagnostik	32
4.3.2 Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit Herzinsuffizienz	32
4.4 Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patienten mit gesicherter stenosierender KHK	33
4.4.1 Lebensqualität	34
4.4.2 Adhärenz.....	35
5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung.....	37
5.1 Evidenzbasierte Patienteninformationen und Entscheidungshilfen	37
5.2 Individuelle Therapieziele	38
5.3 Selbstmanagement.....	39
5.4 Multimorbidität	39
6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie.....	41
6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz	41
6.2 Training und Bewegung.....	42
6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik.....	42
6.2.2 Begriffsdefinitionen und Intensität	43
6.3 Ernährung	45

6.4	Gewichtsmanagement.....	47
6.4.1	Messen von Übergewicht	47
6.4.2	Adipositas Paradox bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung.....	48
6.4.3	Gewichtsreduktion	48
6.5	Alkoholkonsum	49
6.6	Tabakkonsum	49
6.7	Psychosoziale Risikofaktoren und psychische Komorbidität	51
6.7.1	Behandlung psychosozialer Faktoren	51
6.7.2	Psychotherapeutische/medikamentöse Behandlung	51
7	Medikamentöse Therapie.....	53
7.1	Thrombozytenaggregationshemmer.....	53
7.1.1	Stabile KHK	53
7.1.2	Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK	55
7.1.3	Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK.....	57
7.1.4	Z.n. akutem Koronarsyndrom	58
7.2	Lipidsenker	58
7.2.1	Statine.....	58
7.2.2	Strategien der Lipidsenkung	61
7.2.3	Ezetimib	64
7.2.4	PCSK9-Inhibitoren	65
7.2.5	Lipidapherese	67
7.3	Betarezeptorenblocker	67
7.4	Hemmer des RAA-Systems.....	68
7.4.1	ACE-Hemmer	68
7.4.2	AT1-Rezeptorantagonisten.....	68
7.4.3	Aldosteronantagonisten	68
7.5	Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris	69
7.5.1	Anfallskupierung	69
7.5.2	Antianginöse Dauertherapie	69
7.6	Weitere Maßnahmen	70
7.6.1	Gripeschutzimpfung.....	70
7.6.2	Komplementäre und alternative Therapien	71
8	Revaskularisationstherapie	72
8.1	Einführung und Hintergrund	72
8.2	Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation	73
8.2.1	Therapieziel Verbesserung der Prognose	73
8.2.2	Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität	75
8.3	Wahl des Revaskularisationsverfahrens	75
8.3.1	Koronare Eingefäßerkrankung – Isolierte Stenose des RIVA	76
8.3.2	Mehrgefäßerkrankung	77
8.3.3	Mehrgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus	78
8.3.4	Hauptstammstenose.....	79
8.3.5	Zusammenfassung	81
9	Rehabilitation	82
9.1	Phase I: Frühmobilisation.	82
9.2	Phase II: Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation	82
9.2.1	Schnittstellen und Zeitablauf	82

9.2.2	Indikationen zur Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation	83
9.2.3	Inhalte der Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation.....	84
9.3	Phase III: Langzeitbehandlung	85
10	Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung	87
	Tabellenverzeichnis	89
	Abbildungsverzeichnis	89
	Abkürzungsverzeichnis	90
	Glossar	93
	Anhang Patientenblätter	94
	Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?	94
	Entscheidungen gemeinsam besprechen	96
	Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind	98
	Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten	99
	Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?	100
	Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?	101
	Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?	102
	Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?	103
	Literatur	105

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 5. Auflage der NVL Chronische KHK konsentiert. Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) und dem Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet. 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].

Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung versorgungsbereichsübergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM). Insbesondere sind NVL inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und integrierten Versorgung [2].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für prävalente Erkrankungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligter Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur Integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [3], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [4], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [5], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [6,7] sowie des AWMF-Regelwerk Leitlinien [8].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [9], die spezifische methodische Vorgehensweise im Leitlinienreport zur 5. Auflage der NVL Chronische KHK beschrieben. Der Leitlinienreport enthält neben den Angaben zur methodischen Vorgehensweise auch Informationen zur Patientenbeteiligung, zu Verbreitungs- und Implementierungsstrategien sowie zur Berücksichtigung von Interessenkonflikten [10]. Die NVL Chronische KHK befindet sich seit Oktober 2009 in kontinuierlicher Prüfung und kapitelweiser Überarbeitung.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [5].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der beim jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [4].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelnen Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [8].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL 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 [5].

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, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der Praxis.

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 [4].

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Förderung der Kommunikation zwischen den beteiligten Professionen und Sektoren zur Minimierung von Discrepanzen zwischen den Versorgungsebenen;
- Stärkung der patientenzentrierten Versorgung (verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation, gemeinsame Vereinbarung von Therapiezielen, Förderung der Adhärenz einer an den individuellen Zielen ausgerichteten Therapie);
- Vermeidung sowohl von Unterdiagnostik als auch von Risiken diagnostischer Verfahren durch eine geeignete Abfolge nicht-invasiver und invasiver Diagnostik entsprechend der individuellen Vortestwahrscheinlichkeit;
- Bessere Implementierung der konservativen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie als Basis der Langzeitversorgung;
- Förderung der körperlichen Aktivität durch individualisiertes, an die Leistungsdiagnostik angepasstes Training.

Anwendungsbereich und Adressaten

Die Empfehlungen der NVL Chronische KHK richten sich an

- alle Ärztinnen und Ärzte, die in den von der NVL Chronische KHK angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind (z. B. Allgemeinmedizin, Kardiologie, Innere Medizin, Herzchirurgie, Radiologie, Nuklearmedizin, Physikalische Medizin und Rehabilitation Psychosomatik, Ernährungsmedizin, Schlafmedizin);
- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Apotheker, Physiotherapeuten, Psychotherapeuten, Pflegekräfte);
- betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner, Kinder) unter Nutzung von speziellen Patientenleitlinien und Patienteninformationen;

Die NVL Chronische KHK richtet sich weiterhin an

- die Herausgeber von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“, da sie als deren Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ dienen sowie
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitswesen;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweisen.

III Quellen, Evidenz und Empfehlungsgrade

Für die 5. Auflage der NVL Chronisch KHK wurde abhängig von der jeweiligen Fragestellung systematisch und strukturiert nach Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und/oder Primärstudien recherchiert. Die jeweiligen Evidenzgrundlage wurde kritisch methodisch und klinisch bewertet. Genauere Informationen zur Recherchestrategie, dem Screening und der methodischer Bewertung der Quellen sind im Leitlinienreport [10] detailliert aufgeführt.

Das in Tabelle 1 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑↑
O	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [9] an der Vorgehensweise nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [11,12]. 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 [4].

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

Für die endgültige Formulierung und Graduierung von Empfehlungen wurden die Technik des Nominalen Gruppenprozesses [8,13–15] bzw. formale Abstimmungsprozesse mittels schriftlicher Delphi-Verfahren unter Moderation der AWMF und ÄZQ angewandt. An diesen Prozessen nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Details zu den jeweiligen formalen Abstimmungen finden sich im Leitlinienreport [10].

V Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren der NVL haben Interessen am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt (siehe Leitlinienreport [10]). Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe offen thematisiert. Ausschlüsse aus der Leitliniengruppe wurden als nicht erforderlich angesehen. Leitlinienautoren mit einem Interessenkonflikt haben sich bei der jeweiligen Abstimmung enthalten.

1 Definition

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 [16–23].

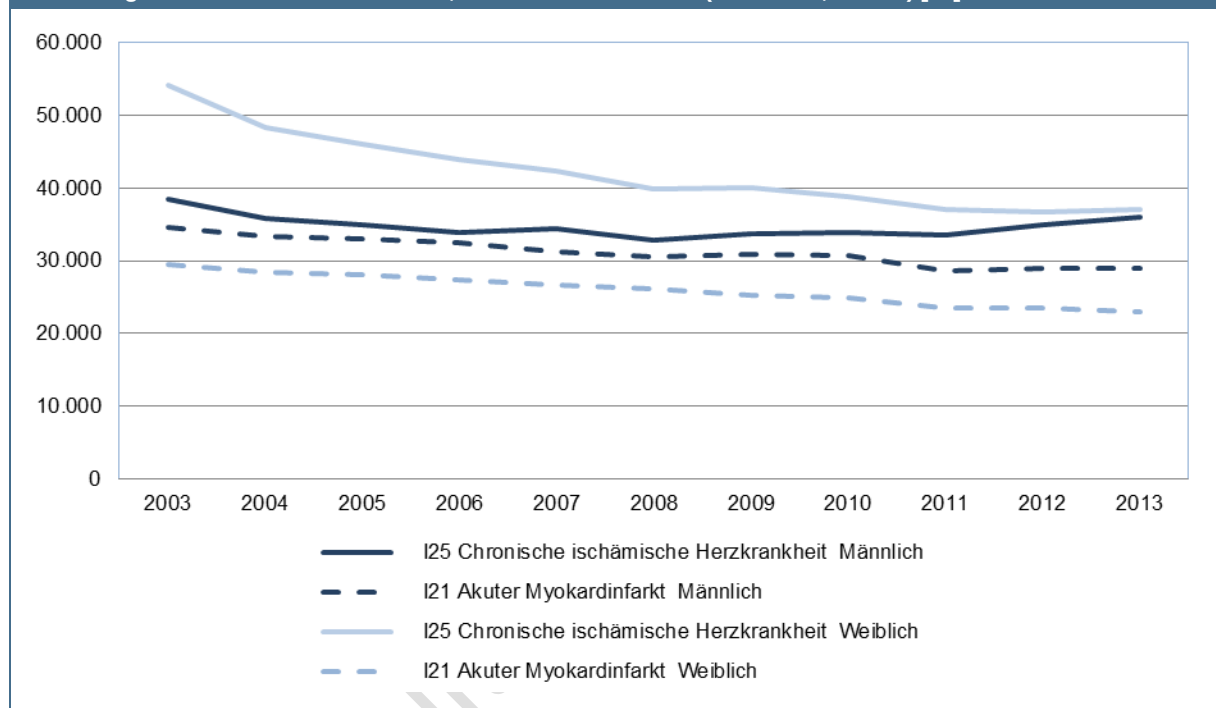
Die vorliegende NVL befasst sich mit der Diagnostik, Therapie und Versorgungskoordination bei bereits bestehender chronischer KHK. Die Primärprävention der KHK wird nicht thematisiert. Hierfür wird auf andere Leitlinien verwiesen (z. B. [24,25]) Wichtige Risikofaktoren sind aus Sicht der Leitliniengruppe 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 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 2).

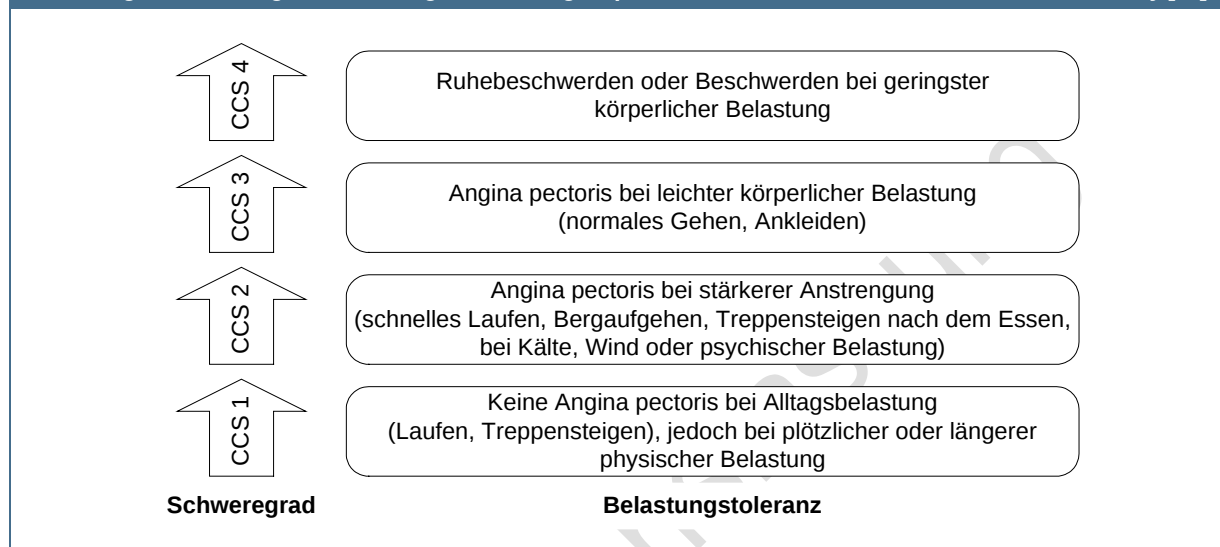
Tabelle 2: Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [27]

	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 5,5-8,1)

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 Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [28]



4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK

In diesem Kapitel werden ausschließlich Patienten mit chronischer KHK oder Verdacht hierauf adressiert. Auf die Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird auf andere Leitlinien verwiesen [16–23].

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 [29] 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.

4.1 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.

4.1.1 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 [30–32]. 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 3 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 3: Ursachen des Brustschmerzes

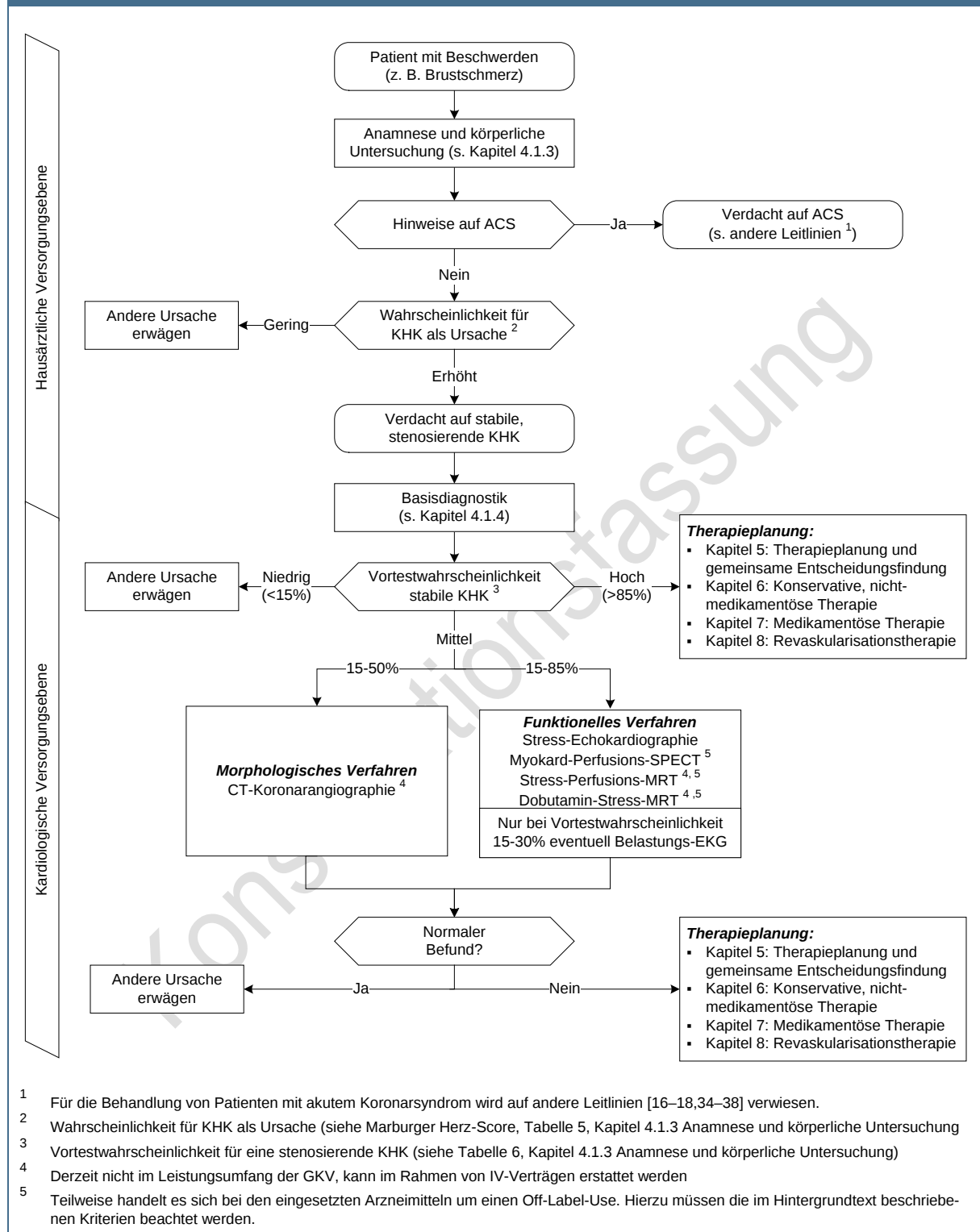
Ursache des Brustschmerzes	Häufigkeit	Prozent
Chronische KHK	75/672 [30]	8-11%
	135/1212 [31]	
	71/868 [32]	
Akutes Koronarsyndrom	10/672 [30]	2-4%
	44/1212 [31]	
	21/868 [32]	
Brustwand Syndrom	287/672 [30]	43-47%
	565/1212 [31]	
Psychogene Ursachen	77/672 [30]	10-12%
	115/1212 [31]	
Erkrankungen der Atemwege	69/672 [30]	10-12%
	146/1212 [31]	
Ösophageale Ursachen	48/672 [30]	4-7%
	42/1212 [31]	
Hypertensive Krise	5/672 [30]	1-4%
	48/1212 [31]	
Arrhythmien	10/672 [30]	1-2%
	10/1212 [33]	
Lungenembolie	2/672 [30]	< 0,5%
	1/1212 [33]	
Aortenstenose	1/672 [30]	< 0,5%
Myo-/Perikarditis	3/1212 [33]	< 0,5%
Kardiomyopathie	4/672 [30]	< 0,5%
Aortendissektion	0/672 [30]	< 0,5%
	0/1212 [33]	

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 Aortenklappenstenosen), 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, Intercostal neuralgien) und psychische Erkrankungen sowie psychogene Symptombildung zu nennen.

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

Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen



Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

4.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-1 Psychische, somatische und soziale Informationen sollen von Beginn an erhoben und verknüpft werden, um eine frühzeitige Fixierung auf somatische Ursachen zu vermeiden.	

Bei dieser Empfehlung handelt es sich um einen Expertenkonsens, der auf guter klinischer Praxis beruht. 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 [39].

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 [33]. 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 [33]. 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;
- die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofiles zur Planung der Therapie [39], 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 [33]. Zwei Studien ([40,41], zitiert nach [33]) 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 [42]. Eine generalisierte Angst- oder Panikstörung ist davon abzugrenzen (siehe auch Kapitel 4.2 Psychosoziale Diagnostik). Tabelle 4 nennt hilfreiche Zeichen und Symptome, die für bzw. gegen eine KHK als Ursache von Brustschmerzen sprechen.

Tabelle 4: Hilfreiche Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK als Ursache von Brustschmerzen (hausärztliche Versorgungsebene) bei Patienten mit und ohne vorbekannte KHK

Kriterien
• Geschlecht und Alter (Männer ≥ 55 J. und Frauen ≥ 65 J.) (+) [33] • Bekannte vaskuläre Erkrankung (bekannte KHK, periphere AVK, Z.n. Schlaganfall/TIA) (+) [33] • Bekannte Herzinsuffizienz (+) [33] • Bekannter Diabetes mellitus (+) [33] • Beschwerden sind abhängig von körperlicher Belastung (+) [33] • Keine Druckempfindlichkeit/Schmerz durch Palpation nicht reproduzierbar (+) [33] • Der Patient denkt, dass der Schmerz vom Herzen kommt (+) [33] • Stechender Schmerz (-) [33] • Husten (-) [33] • Schmerzdauer zwischen 1-60 Minuten (+) [33] • Substernaler Schmerz (+) [33] • Ängstlichkeit (Herzangst) zum Zeitpunkt der Diagnostik (-) [42]
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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-2 Auf der hausärztlichen Versorgungsebene soll bei Brustschmerzpatienten die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK mittels des Marburger Herz-Scores eingeschätzt werden (siehe Abbildung 3).	
4-3 Ein Marburger Herz-Score-Wert ≤ 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.	Statement

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) [33]. Diese auf fünf Kriterien beruhende klinische Entscheidungsregel (siehe Tabelle 5) wurde in einer prospektiven, diagnostischen Studie entwickelt [43]. Mittlerweile liegen die Ergebnisse zweier externer Validierungen vor ([32,43] zitiert nach [33]). Der MHS zeigte sich robust vor allem zum Ausschluss einer KHK als Ursache des Brustschmerzes. Bei einem Score-Wert ≤ 2 lag die Wahrscheinlichkeit einer KHK in beiden Validierungsstudien unter 2,5%.

Tabelle 5: Marburger Herz-Score – Kriterien und Bewertung [33]

Kriterium	Punktzahl
Geschlecht und Alter (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 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
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 [32,43].	

Kardiologische Versorgungsebene

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-4 Zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit im kardiologischen Bereich soll die Tabelle 6 herangezogen werden.	↑↑

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 verwendet (siehe Tabelle 6) [29,44]. 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 ([44] zitiert nach [45,46]):

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 6: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerz Symptomatik (siehe Abbildung 3)

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

* 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 4.1.5 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie). 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.

4.1.4 Basisdiagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-5 Patienten, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollen ein Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen erhalten.	↑↑

Diese Empfehlung stellt einen Expertenkonsens basierend auf der DEGAM-Leitlinie „Brustschmerz“ [33] und der NICE-Leitlinie „Chest pain of recent onset“ [47] dar.

Systematische Literaturübersichten zeigten eine generell geringe Aussagekraft des Ruhe-EKGs bei Patienten mit stabilen Brustschmerzen bzw. zum Nachweis einer stabilen KHK [48,49]. 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 [47]. 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 [33]. 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 4.1.5 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-6 Patienten, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollten eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe erhalten.	↑↑

Diese Empfehlung stellt einen Expertenkonsens basierend auf von den Autoren eingebrachter Literatur dar. 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 [29,50–52]. Die linksventrikuläre Funktion ist außerdem ein wichtiger prognostischer Indikator und erfordert bei Insuffizienz eine angepasste medikamentöse Therapie [53]. Die Erkennung einer begleitenden diastolischen Dysfunktion, hypertensiven Herzerkrankung oder Rechtsherzbelastung liefert zudem eine Erklärung für Dyspnoe [54–58]. 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 [59].

Bei pathologischen Herzgeräuschen kann die Echokardiographie Klappenvitien wie eine Aortenstenose oder Mitralsuffizienz quantifizieren und meist die Genese bestimmen [60,61]. 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 [62].

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-7 Die Wahl des nicht-invasiven Verfahrens soll abhängig gemacht werden von: • der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (siehe Abbildung 3 bzw. Tabelle 6); • der Eignung des Patienten für den entsprechenden Test; • testbezogenen Risiken; • den vor Ort verfügbaren Gerätschaften und der lokalen Expertise.	↑↑↑

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens basierend auf guter klinischer Praxis dar. 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 sowie die Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei der Wahl des diagnostischen Verfahrens zu berücksichtigen (siehe Tabelle 7). 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 Radionuk-

lid-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 [63].

Es gibt 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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-8 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.	↑
4-9 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 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung, 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie, 7 Medikamentöse Therapie, 8 Revaskularisationstherapie) begonnen werden.	↑
4-10 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 3).	↑

Diese Empfehlungen beruhen auf den Ergebnissen einer systematischen Recherche zu Übersichtsarbeiten zu den Testgütekriterien der einzelnen diagnostischen Verfahren. Die Evidenz wird im Detail in den Kapitel 4.1.5.1 Belastungs-EKG bis 4.1.5.5 Computertomographie (CT) diskutiert. Für alle Verfahren fand sich in den verschiedenen Metaanalysen 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 4.1.5.1 Belastungs-EKG bis 4.1.5.5 Computertomographie (CT)). 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 [29].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-11 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.	↑

Die Empfehlung beruht auf guter klinischer Praxis und stellt einen Expertenkonsens der Autoren der Leitlinie dar.

4.1.5.1 Belastungs-EKG

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-12 Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit > 30% liegt bei einem negativen Belastungs-EKG die Nachtestwahrscheinlichkeit im Durchschnitt noch immer über 15%, so dass weitere Tests erforderlich bleiben.	Statement

Das Statement beruht auf einem Expertenkonsens basierend auf von den Autoren der Leitlinie eingebrachter Literatur.

Das Belastungs-EKG ist ein häufig genutztes und weit verbreitetes diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer myokardialen Ischämie als Ursache entsprechender Beschwerden [39]. 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 [64]. 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 [33,65]. Als Standardkriterium zum Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie gilt die horizontale oder deszendierende 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 [64].

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 [39,64]. Vorteile sind die flächendeckende Verfügbarkeit und Erfahrung mit dem Verfahren [39], der geringe technische Aufwand, die niedrigen Kosten, die fehlende Strahlenexposition und die geringe Komplikationsrate (Ein Todesfall oder Myokardinfarkt / 2 500 Untersuchungen) [66].

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 Metaanalyse 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%) [67]. Mant et al. [49] berechneten in einer Metaanalyse, 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 Metaanalysen zeigten eine generell geringere diagnostische Aussagekraft bei Frauen [49,69]. Das Belastungs-EKG besitzt keine Aussagekraft bei unzureichender körperlicher Belastbarkeit, WPW, Kammer-Rhythmus, ST-Senkung > 1 mm in Ruhe und komplettem Linksschenkelblock [64]. 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 [49,69].

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. [49]). 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 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, siehe Kapitel 6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik).

4.1.5.2 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. (siehe Glossar) Details zur Durchführung können den Leitlinien der ESC und der ASE entnommen werden [70,71].

Eine Metaanalyse aus 2012 [72], 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 Metaanalyse 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 [73].

4.1.5.3 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/ll/031-006.html) [74].

Von den Metaanalysen 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%) [75], bei 83% (95% KI 73-89%) [72] oder bei 88% (95% KI 84-91%) [76]. Die Spezifität lag bei 76% (95% KI 66-83%) [75], bei 79% (95% KI 66-87%) [72] oder bei 79% (95% KI 75-83%) [76]. Eine weitere Metaanalyse aus 2014 untersuchte die Testgüteparameter der Myokard-Perfusions-SPECT mit der fraktionalen Flussreserve (FFR). Sie zeigte eine moderate Übereinstimmung, Sensitivität (95% KI 70-83%) und Spezifität (95% KI 67-84%) lagen bei 77% [77]. In einer Metaanalyse 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 [73].

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 Dreigefäßerkrankungen 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) [74]. Die Myokard-Perfusions-PET hat aufgrund ihrer limitierten Verfügbarkeit nur eine geringe Bedeutung im klinischen Alltag.

In der oben aufgeführten Metaanalyse, 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%) [75].

4.1.5.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Stress-Perfusions-MRT

Bei der Stress-Perfusions-MRT wird während der Infusion eines Vasodilators (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. (siehe Glossar). Als Kontrastmittel werden Gadolinium haltige Verbindungen in Standarddosierungen 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 [78].

Eine Metaanalyse aus 2014 [75] 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 Metaanalyse, 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%)) [72]. Eine weitere Metaanalyse 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% [79]. 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%)) [80].

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. (siehe Glossar). 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 [78].

Eine Metaanalyse 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% [81]. 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 [80].

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 [82].

4.1.5.5 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 [83,84].

In mehreren systematischen Übersichtsarbeiten wurden die morphologischen Informationen der CT-Koronarangiographie mit der invasiven Koronarangiographie verglichen. Die Metaanalyse von Li et al. zeigt eine Sensitivität von 93% (95% KI 91-95%) und eine Spezifität von 86% (95% KI 82-89%) [85]. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit, in der aufgrund der hohen Heterogenität keine Metaanalyse durchgeführt wurde, lag die Sensitivität zwischen 88% und 100% und die Spezifität zwischen 64% und 92% [86]. In dem HTA-Bericht von Gorenai et al. wurden aufgrund der hohen Heterogenität nur die methodisch hochwertigsten Studien in die Metaanalyse eingeschlossen [87]. 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 Metaanalyse von von Ballmoos et al. [88] 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 kg/m², 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. [87] eine Studie identifiziert, die eine Sensitivität von 80% (95% KI 61-92%) und eine Spezifität von 67% (95% KI 47-83%) zeigt [89]. In der Metaanalyse von Nielsen et al. wurden nur die Studien eingeschlossen, die die CT-Koronarangiographie mit Myokard-Perfusions-SPECT (Referenzstandard Koronarangiographie) vergleichen [90]. 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 Metaanalyse 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) [91]. 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 [91].

Tabelle 7: 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	Koronarmorphologie
Zielstruktur	gesamtes linksventrikuläres Myokard	gesamtes linksventrikuläres 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

	Stress-Echokardiographie	Myokard-Perfusions-SPECT	Stress-Perfusions-MRT	Dobutamin-Stress-MRT	CT-Angiographie
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 [92,93] (siehe www.bfs.de).

4.1.6 Invasive Koronarangiographie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-13 Eine invasive Koronarangiographie soll nicht durchgeführt werden: • 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 dem Patientenblatt „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.	↓↓↓

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-14 Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK* nach nicht-invasiver Diagnostik, die nach der Beratung mit dem Patientenblatt „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). * Die Behandlung des akuten Koronarsyndroms wird in anderen Leitlinien thematisiert [16,21–23].	↑↑
4-15 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).	↑↑

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 3). Davon abweichend ist das Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom, das in anderen Leitlinien thematisiert wird [16–23]. 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 [94]. Vielmehr handelt es sich bei allen Studien, aus denen die Indikationsstellung abgeleitet wird, um Interventionsstudien (vgl. Kapitel 8 Revaskularisationstherapie). Die Empfehlungen stellen einen Expertenkonsens basierend auf einer systematischen Leitlinienrecherche zur Koronarangiographie dar. Analog zu den Empfehlungen von 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 [29,94,95]. Wie in Kapitel 8 Revaskularisationstherapie ausgeführt, sollen Patienten vor der Therapieplanung mit dem Patientenblatt „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) 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.

4.2 Psychosoziale Diagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-16 Die Wahrscheinlichkeit einer depressiven Störung soll mittels Screening-Fragen im Anamnesegespräch oder standardisierter Fragebögen (siehe Tabelle 8) eingeschätzt werden.	↑↑
4-17 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 8) eingeschätzt werden.	↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-18 Bei positivem Screening auf eine psychische Störung soll eine klinische Diagnosestellung mit expliziter Exploration aller Haupt- und Nebensymptome angestrebt werden.	↑↑

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 [96–99]. 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 Empfehlungen stellen einen Expertenkonsens dar und beruhen auf von den Autoren der NVL eingebrachter Literatur. Die beste prognostische Evidenz liegt für depressive Störungen nach einem akuten Koronarsyndrom vor [100,101]. Es existieren zudem geeignete Behandlungsoptionen, die bei depressiven Patienten mit KHK zur Reduktion der depressiven Symptomatik führen [102]. Dementsprechend wird eine Behandlung u. a. auch von der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression (2015) gefordert [103]. Auch wenn bislang eine Prognoseverbesserung durch die Depressionsbehandlung beim Patienten mit KHK nicht gesichert ist, muss angesichts der Studienlage eine Depressionsdiagnostik bei Patienten mit KHK 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 [104–106];
- für mangelnde soziale Unterstützung in Entstehung und Verlauf der KHK [107];
- für berufliche Stressbelastungen in der KHK-Inzidenz [108–110];
- für Stressbelastungen in Partnerschaft und Familie in Entstehung und Prognose der KHK [111];
- für Angst vor [112] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [113];
- für Posttraumatische Belastungsstörungen vor [114] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [115];
- für andere psychische Störungen wie Schizophrenie und bipolare Störungen in der Entstehung der bzw. Mortalität an KHK [116,117];
- für Persönlichkeitseigenschaften wie Feindseligkeit und Ärgerneigung in Manifestation und Prognose der KHK [118] sowie für das Typ-D-Persönlichkeitsmuster [119] im Verlauf der KHK.

Im Vergleich zur Depression liegen für diese Faktoren weniger spezifische Daten zum Behandlungseffekt bei Patienten mit KHK 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 Behandlungsadhärenz, 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 [120–122].

Zu allen genannten Risikofaktoren existieren validierte Screeningfragen, die im Anamnesegespräch gestellt werden können sowie zum Teil standardisierte Selbstbeurteilungsfragebögen, die eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung erlauben (z. B. [96,98,99]). 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 8). Die Auswahl der Fragebögen ist im Interesse der Übersichtlichkeit und Praktikabilität unvollständig und auf etablierte Verfahren zum Screening auf behandelbare psychische Störungen begrenzt.

Tabelle 8: 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 schwerwiegendes 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?	
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)

4.3 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung

4.3.1 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 [29].

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% [29].

Für die verschiedenen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren liegen Beurteilungskriterien vor (siehe Tabelle 9), 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 [29].

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 [123], 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 Kapitel 8 Revaskularisationstherapie). Weiterer Aufschluss kann durch die aktuelle laufende ISCHEMIA-Studie erwartet werden [124].

Tabelle 9: Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [29])

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Dobutamin: Stress-Echokardiographie	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente [29]
Dobutamin: Stress-MRT	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente [29]
Adenosin/Regadenoson: Stress-Perfusions-MRT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 2/16 Segmenten mit Perfusionsdefekten [29]
Perfusions-SPECT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	Ischämiezone ≥ 10% [29,123]
CT-Angiographie*	Normale Arterien oder nur Plaques	Proximale Stenose(n) in großen Gefäßen, aber keine Hochrisiko-Konstellation	Dreigefäßerkrankung mit proximalen Stenosen, Hauptstammstenose, proximale RIVA-Stenose

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

4.3.2 Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Trotz des nicht eindeutigen Nachweises eines Vorteils in der bisher größten randomisierten Studie [125] 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 [126]. Dysfunktionelles, aber vitales Myokard mit Perfusionsminderung unter Belastung und/oder im Ruhezustand (myokardiales Stunning, 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 [127]. Die myokardiale Vitalitätsdiagnostik kann unterschiedlich durchgeführt werden [126,127]. 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 [127]. 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.

4.4 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 4.1 Diagnose einer stenosierenden KHK als Ursache von Beschwerden oder Verdacht auf Progression bis 4.3 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung bzw. die Abbildung 3, wie als Szenario 2 beschrieben. Es werden insbesondere die diagnostischen Aspekte besprochen, ergänzende Empfehlungen finden sich in Kapitel 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-19 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 Kapitel 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung).	
4-20 Bei asymptomatischen Patienten soll im Rahmen der Verlaufsbeobachtung keine spezielle kardiale Diagnostik (einschließlich Ergometrie, Echokardiographie) zur Abklärung der stenosierenden KHK erfolgen.	

Wie in Kapitel 10 Versorgungskoordination und 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 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung sind die Überweiskriterien 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 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung beschrieben. Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens. Studien, die diese Verlaufsbeobachtung evaluieren, sind nicht bekannt.

4.4.1 Lebensqualität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-21 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.	↑↑

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt neben der Prognose den zentralen Zielparameter präventiver und therapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit KHK sowie in der Medizin insgesamt dar. Da eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität zudem einen Risikomarker für eine schlechte Prognose darstellt [97], sollte sie Anlass zu besonders sorgfältiger Sekundärprävention geben. Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens.

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 [97].

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 10).

Tabelle 10: Übersicht der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei KHK

Krankheitsübergreifende Verfahren	Krankheitsspezifische Verfahren
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand [128,129] 36 Items, 8 Dimensionen + 2 Globalkomponenten	Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [130,131] 19 Items, 5 Dimensionen
SF-12 Kurzversion zum SF-36 [129,132] 12 Items, 2 Globalkomponenten	MacNew Heart Disease Quality of Life Questionnaire (MacNew) [131,133] 27 Items, 2-5 Dimensionen (je nach Autor)
EuroQoL-5 Dimensionen (EQ-5D) [134] 5 Items + VAS, je 1 Globalwert	
Profil der Lebensqualität chronisch Kranker (PLC) [135] 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 [134] empfohlen. Dieses Instrument erfasst fünf wesentliche Aspekte der Lebensqualität, die jeweils im Gespräch beurteilt werden können (siehe Tabelle 11). Zusätzlich kann mit einer numerischen oder visuellen Analogskala (0 = schlechtester, 100 = bester vorstellbarer subjektiver Gesundheitszustand) die globale Lebensqualität abgeschätzt werden.

Tabelle 11: 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.

4.4.2 Adhärenz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-22 Die Adhärenz gegenüber Medikation und Lebensstiländerung soll im Verlauf regelmäßig überprüft werden.	↑↑
4-23 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.	↑
4-24 Bei unzureichender Wirksamkeit verordneter Medikamente sollte vor einer Therapieeskalation die Medikamentenadhärenz erfragt und ggf. bestehende Barrieren ermittelt sowie Maßnahmen zu ihrer Überwindung vereinbart werden.	↑
4-25 Bei persistierender Nonadhärenz sollten weitergehende Maßnahmen zur Überwindung von Adhärenzbarrieren und aktiven Adhärenzförderung, ggf. mit fachpsychologischer bzw. psychotherapeutischer Unterstützung, empfohlen werden.	↑

Unter Adhärenz wird die Einhaltung von Zielen verstanden, die Patient und Arzt gemeinsam vereinbaren (siehe Kapitel 5.2 Individuelle Therapieziele). 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 Empfehlungen beruhen auf der ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [96]. 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 soll daher regelmäßig überprüft werden [138–140] zitiert nach [96].

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 [141]. Auch die zu seltene Anforderung von Folge Rezepten 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 übersteigter 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. [139]).

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [96] 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.

5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind:

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

Alle Empfehlungen der Leitlinie verstehen sich als Angebote zur Unterstützung einer individuellen Therapieentscheidung. In der Empfehlungsformulierung wird dies durch die Verwendung von „anbieten“ oder „empfehlen“ deutlich gemacht. Das bedeutet nicht, dass die jeweilige Intervention (z. B. das Verordnen von Statinen) weniger stark befürwortet wird, sondern verweist auf die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patienten. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist insbesondere bedeutsam, wenn mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen oder wenn die Entscheidung potentiell schwerwiegende Konsequenzen für den Patienten nach sich zieht. [142]

Die gemeinsame Therapieentscheidung im Sinne eines Shared Decision Making ist wichtig zur Sicherung der Selbstbestimmungsaufklärung gemäß § 630e BGB [143], die eine „wohlüberlegte Einwilligung“ des Patienten zum Ziel hat, sowie zur Stärkung der Therapieadhärenz (siehe Kapitel 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz und Kapitel 4.4.2 Adhärenz). Zu den Kernprinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung gehören unter anderem [144,145]:

- Der Hinweis, dass eine Therapieentscheidung ansteht, sowie das Angebot, die Entscheidung gemeinsam zu treffen;
- die verständliche Aufklärung über verschiedene Behandlungsmöglichkeiten und ihren Nutzen und Schaden;
- das aktive Erfragen des Verständnisses;
- die Erfassung von Erwartungen, Zielen und Entscheidungspräferenzen des Patienten;
- die Konsentierung eines konkreten Behandlungsplans.

5.1 Evidenzbasierte Patienteninformationen und Entscheidungshilfen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-1 Für das Aufklärungsgespräch sollten evidenzbasierte Patienteninformationen und Entscheidungshilfen genutzt werden.	↑

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

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 [146,147]. Anforderungen an hochwertige evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier "Gute Praxis Gesundheitsinformation" des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEBM) formuliert. [146]

Entscheidungshilfen (Decision aids) sind evidenzbasierte Patienteninformationenn, 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, spezifi-

schen und personalisierten Fokus auf Optionen und Behandlungsergebnisse mit dem Ziel, Menschen auf eine Entscheidung vorzubereiten, die ihrer individuellen Situation angemessen ist. Entscheidungshilfen stellen eine Spezifikation evidenzbasierter Patienteninformationen dar. [147]

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 [147]. International entwickelte und validierte Qualitätskriterien für Entscheidungshilfen liegen seit 2009 vor. [148]

Als integraler Bestandteil der NVL Chronische KHK wurden acht evidenzbasierte Patienteninformationen in Form von Patientenblättern (siehe Anhang Patientenblätter) zu den folgenden Themen entwickelt:

- Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage
- Entscheidungen gemeinsam besprechen
- Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind
- Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten
- 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?
- Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?

Diese Patientenblätter sind – teilweise auch in mehreren Sprachen – abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de.

5.2 Individuelle Therapieziele

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-2 Der Patient soll dazu angeregt werden, individuelle Therapieziele zu formulieren. Diese Therapieziele sollen dokumentiert werden.	↑↑

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens.

Zur Behandlung der chronischen KHK stehen als Therapieoptionen medikamentöse und konservative, nicht-medikamentöse Maßnahmen sowie die Revaskularisationstherapie zur Verfügung. Diese Therapien unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit, ihrem Nebenwirkungsprofil und ihrem Einfluss auf den Alltag der Patienten. Bei vielen Interventionen handelt es sich um Langzeittherapien, die eine aktive Mitarbeit der Erkrankten erfordern. Welche Intervention für einen konkreten Patienten in Frage kommt, hängt auch von den Lebensumständen und Wertvorstellungen des Patienten ab. Die Autoren der NVL betrachten es als eine wichtige Aufgabe ärztlicher Gesprächsführung (siehe Kapitel 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz), die individuellen Therapieziele des Patienten zu ermitteln und zu dokumentieren. Veränderungen der gesundheitlichen oder persönlichen Situation des Patienten können im Verlauf eine Re-Evaluation der Therapieziele erforderlich machen.

Zur Unterstützung der Gesprächsführung wurde das Patientenblatt „Entscheidungen gemeinsam besprechen“ entwickelt (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de).

5.3 Selbstmanagement

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-3 Dem Patienten soll eine Beratung bezüglich beeinflussbarer Risikofaktoren, der Behandlung von Beschwerden sowie der Bedeutung von Alarmsymptomen angeboten werden.	↑↑
5-4 Der Informationsstand des Patienten bezüglich beeinflussbarer Risikofaktoren, der Behandlung von Beschwerden sowie der Bedeutung von Alarmsymptomen sollte regelmäßig überprüft werden.	↑

„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, verhaltensbezogene und emotionale Strategien, um eine angemessene Lebensqualität zu erhalten [149].

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens basierend auf einer systematischen Recherche zum Selbstmanagement und den Empfehlungen des Kapitels 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie.

In einer systematischen Recherche wurde eine Metaanalyse identifiziert, die den Einfluss von Interventionen zum Selbstmanagement bei Patienten mit stabiler Angina pectoris untersuchte. Die eingeschlossenen Studien umfassten kleine Stichproben (29-228 Patienten) und dauerten maximal sechs Monate. Durch die Kombination aus edukativen und verhaltenstherapeutischen Ansätzen konnten die Häufigkeit von Angina pectoris Beschwerden (7 RCT, n = 732) sowie Angina pectoris bedingte körperliche Einschränkungen (2 RCT, n = 195) positiv beeinflusst werden [150]. Die Berichtsqualität der älteren Studien (4 RCT mit Publikation vor 2000) wurde als gering eingeschätzt. Neuere Studien (5 RCT mit Publikation nach 2000) zeigten eine überwiegend hohe methodische Qualität, die sich u.a. durch eine verblindete Beurteilung der Endpunkte auszeichnete. Der Effekt von Selbstmanagement-Interventionen war in älteren Studien deutlicher ausgeprägt als in aktuelleren RCT. Die Autoren der Metaanalyse sehen die abweichenden Effektstärken v.a. durch die unterschiedlichen Messinstrumente begründet (Tagebucheintrag vs Seattle Angina Questionnaire).

Eine Umsetzbarkeit der Studienergebnisse in die Praxis ist erschwert durch die heterogenen, überwiegend unzureichend beschriebenen Interventionen. Bezüglich des Management beeinflussbarer Risikofaktoren wird auf das Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie verwiesen.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe ist es wichtig, allen Patienten mit KHK eine ärztliche Beratung anzubieten, die sie in dem Selbstmanagement ihrer chronischen Erkrankung unterstützt. Es ist individuell zu prüfen, ob im Verlauf eine wiederholte Kontrolle des Informationsstandes mit erneuter Beratung sinnvoll ist.

5.4 Multimorbidität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-5 Multimorbide oder hochbetagte Patienten sollen gemeinsam mit dem Arzt besprechen, was sie als behandlungsbedürftig empfinden. Die Behandlung soll einem individuellen Gesamtkonzept folgen.	↑↑

In der S3-Leitlinie Multimorbidität wird Multimorbidität als das gleichzeitige Vorliegen mehrerer chronischer Erkrankungen (drei oder mehr) definiert, wobei nicht eine einzelne Erkrankung im besonderen Fokus der Aufmerksamkeit steht und Zusammenhänge zwischen den Krankheiten zwar bestehen können, aber nicht müssen [151]. Für diese Patienten befürwortet die Leitlinie eine patientenzentrierte Versorgung, bei der die Wertvorstellungen, Wünsche und Bedürfnisse der Patienten im Mittelpunkt stehen. Multimorbide oder hochbetagte Patienten sollen gemeinsam mit dem Arzt besprechen, was sie als behandlungsbedürftig empfinden und ihre persönlichen Ziele und Prioritäten darlegen [151].

Hierzu gehört die Klärung des Stellenwertes von

- Erhalt der sozialen Rolle: in Berufs-/Arbeitstätigkeit;
- Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Familienleben;
- Verhinderung von spezifischen Ereignissen (z. B. Schlaganfall);
- Minimierung von Medikamentennebenwirkungen und Beschwerden;
- Verringerung der Belastung durch Behandlungen;
- psychischem Wohlbefinden;
- Lebensverlängerung.

Zudem ist es wichtig, die Einstellung der Patienten zu ihrer Therapie und deren möglichem Nutzen zu thematisieren. Die individualisierte Behandlung erfolgt im psychosozialen und familiären Kontext des Patienten sowie unter der Prämisse übergeordneter Therapie- und Lebensziele, denen rein krankheitsspezifische Empfehlungen untergeordnet werden (vgl. Meta-Algorithmus zur Versorgung von Patienten mit Multimorbidität [151]). Der Begriff „hochbetagt“ wurde von der Leitliniengruppe absichtsvoll vage gewählt, um dem individuellen Entscheidungsspielraum von Arzt und Patient gerecht zu werden.

6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie

6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz

Trotz des großen Einflusses von Lebensstiländerungen auf das Mortalitätsrisiko von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, wird das Potential der sekundärpräventiven Maßnahmen nicht ausgeschöpft ([152] zitiert nach [25], Quelleitlinie). Eine Anpassung des Lebensstils bedeutet die Änderung langjähriger Verhaltensmuster. Dies stellt häufig eine große Barriere dar. Durch empathische, ermutigende Gesprächsführung können behandelnde Ärzte ihre Patienten in der Krankheitsverarbeitung und in der Umsetzung von Lebensstiländerungen unterstützen und die Adhärenz zu therapeutischen Maßnahmen erhöhen [25]. Wichtige Grundsätze der Gesprächsführung zur Verhaltensänderung sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Zur Unterstützung der Gesprächsführung wurde das Patientenblatt „Entscheidungen gemeinsam besprechen“ entwickelt (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de).

Tabelle 12: Prinzipien der effektiven Gesprächsführung

Prinzipien der effektiven Gesprächsführung (modifiziert nach [153] zitiert nach [25] Quelleitlinie)

- Nehmen Sie sich genügend Zeit für den Patienten, um eine therapeutische Beziehung aufzubauen. Schon einige Minuten können einen großen Unterschied ausmachen.
- Berücksichtigen Sie die Einstellung des Patienten gegenüber seiner Erkrankung und den vermuteten verursachenden Faktoren.
- Ermutigen Sie den Patienten, seine Sorgen, Ängste und Bedenken zu äußern und die Motivation zur Verhaltensänderung und Chancen des Erfolgs selbst einzuschätzen.
- Sprechen Sie in einer für den Patienten verständlichen Sprache und unterstützen Sie jede Verbesserung des Lebensstils.
- Fragen Sie nach, um zu überprüfen, ob der Patient die Ratschläge verstanden hat. Stellen Sie sicher, dass er jede Unterstützung bekommt, die er benötigt, um die Empfehlungen umzusetzen.
- Seien Sie sich bewusst, dass die Veränderung lebenslanger Gewohnheiten schwierig sein kann. Lebensstilveränderungen in kleinen Schritten sind häufig nachhaltiger als grundlegende Veränderungen in kurzer Zeit.
- Akzeptieren Sie, dass Patienten über lange Zeit Unterstützung benötigen werden. Bei vielen Patienten müssen wiederholt Anstrengungen unternommen werden, um Lebensstiländerungen beizubehalten.
- Stellen Sie sicher, dass alle beteiligten Personen des medizinischen Personals übereinstimmende Informationen und Empfehlungen geben.

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention empfiehlt, etablierte Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie, wie zum Beispiel eine motivierende Gesprächsführung (Motivational interviewing) anzuwenden und die Änderung der Lebensgewohnheiten durch einen multidisziplinären Ansatz (mit Einbeziehung von z. B. Diätberatern, Psychologen, Krankenschwestern, medizinischen Fachangestellten) zu erleichtern ([154,155] zitiert nach [25] Quelleitlinie). Tabelle 13 beschreibt strategische Schritte, die Verhaltensänderungen unterstützen können.

Tabelle 13 Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen

Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen (modifiziert nach [25] Quelleitlinie)

- Entwickeln Sie ein tragfähiges therapeutisches Bündnis mit dem Patienten (v. a. genug Zeit ansetzen, offen-vorurteilsfreie Zuwendung).
- Beraten Sie konsequent alle Patienten mit KHK.
- Stellen Sie sicher, dass Ihr Patient den Zusammenhang zwischen seinem Verhalten und seiner gesundheitlichen Verfassung verstanden hat.
- Helfen Sie Ihren Patienten, etwaige Barrieren zur Verhaltensumstellung wahrzunehmen (z. B. Angst vor Nebenwirkungen, Depressivität etc.).
- Wirken Sie auf eine verbindliche Zustimmung Ihres Patienten zur Verhaltensänderung hin.
- Beteiligen Sie Ihren Patienten an der Identifizierung und Auswahl zu verändernder Risikofaktoren.
- Kombinieren Sie professionell-angeleitete Maßnahmen mit Maßnahmen, die Ihr Patient selbst anwenden kann (u. a. Eigenstudium, Selbsthilfegruppen).
- Entwerfen Sie gemeinsam mit dem Patienten einen Plan für die Lebensstiländerung mit eindeutigen, rea-

Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen (modifiziert nach [25] Quelleitlinie)

listischen Zielformulierungen.

- Beteiligen Sie an dessen Umsetzung weitere Gesundheitsexperten (Erährungsberater, Sporttherapeuten, Psychotherapeuten), wo immer es sinnvoll und machbar ist.
- Führen Sie langfristige, regelmäßige Verlaufskontakte durch (z. B. durch Wiedereinbestellung oder telefonische Nachbetreuung), um Erfolge zu bestärken und Probleme zu besprechen.

Von großer Bedeutung ist, gemeinsam mit dem Patienten realistische Ziele zu setzen. Eine kontinuierliche und langfristige Änderung der Verhaltensmuster in kleinen Schritten ist meist nachhaltiger als rasche und einschneidende Veränderungen ([155] zitiert nach [25] Quelleitlinie). Die Einhaltung der gemeinsam erarbeiteten Ziele ist im Verlauf regelmäßig zu überprüfen. Neben einer Verhaltensänderung ist eine optimale Adhärenz in Bezug auf die verordnete Medikation entscheidend für den Therapieerfolg. Weiterführende Hinweise zur Förderung der medikamentösen Adhärenz finden sich im Kapitel 4.4.2 Adhärenz.

6.2 Training und Bewegung

Körperliche Aktivität ist ein integraler Bestandteil der Sekundärprävention bei Patienten mit stabiler KHK. Durch regelmäßiges körperliches Training kann die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit einer KHK gesenkt (RR 0,74, 95% KI 0,64; 0,86) und die Lebensqualität erhöht werden (14 von 20 RCT berichteten über eine signifikante Verbesserung in mindestens einem gemessenen Bereich) [156] zitiert nach [25] Quelleitlinie). In einem Scientific Statement der AHA zur Rolle der Bewegung wird die Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofil durch günstige Effekte auf den Blutdruck, die Lipidwerte, die glykämische Kontrolle und das Körpergewicht diskutiert ([157] selektive Suche); Zudem werden Anzeichen gesehen, dass körperliche Aktivität antiatherogene und antiinflammatorische Effekte hat, die koronare Endothelfunktion verbessert und zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität führen kann ([157,158] selektive Suche).

Patienten mit KHK können als Folge ihrer Erkrankung von einer Herzinsuffizienz betroffen sein. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbesserte ein körperliches Training die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die kardiorespiratorische Fitness und senkt die Hospitalisierungsrate ([159] ESC-LL Herzinsuffizienz, selektive Suche). Ein Cochrane-Review fand eine nicht-signifikante Reduktion der Gesamtmortalität, wenn das körperliche Training über mehr als ein Jahr fortgeführt wurde (6 RCT, n= 2845, RR 0,88, 95% KI 0,75; 1,02). ([160] zitiert nach [25] Quelleitlinie). Empfehlungen zum körperlichen Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind in der NVL Chronische Herzinsuffizienz zu finden ([53], Referenzleitlinie, www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de).

Aus Sicht der Autoren der Leitlinie ist neben dem Training die Beratung des Patienten hinsichtlich seiner Belastbarkeit im Alltagsleben und bei körperlicher Aktivität von entscheidender Bedeutung. Eine übermäßige Schonung aber auch übermäßige oder inadäquate körperliche Belastung kann so vermieden werden. Körperliche Aktivitäten, die der Patient in seinen Alltag integrieren kann, oder die ihm Freude bereiten, sind am besten geeignet, um langfristige Adhärenz und dadurch therapeutische Effekte zu erreichen. Abhängig von den jeweiligen Lebensumständen kann es Sinn machen, die körperliche Aktivität über die Woche auf mehrere Bewegungseinheiten zu verteilen.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-1 Zur Planung des Trainingsprogramms sollte Patienten mit stabiler KHK eine Bestimmung ihrer maximalen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit mittels Ergometrie angeboten werden.	↑

Vor Einleitung eines körperlichen Trainingsprogrammes sollte bei Patienten mit chronischer KHK die körperliche Belastbarkeit geklärt werden und in Abhängigkeit vorbestehender Erkrankungen und der beabsichtigten Aktivität eine systematische Risikostratifizierung durchgeführt werden. Hierzu gehören die Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, wobei aktuelle und belastungsabhängige Beschwerden besonders berücksichtigt werden müssen.

Das Ruhe-EKG und die Echokardiographie geben wichtige Zusatzinformationen über mögliche Risiken (z. B. systolische LV-Funktion, Klappenvitien). Die Klärung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit sowie daraus abgeleitet die Festlegung der Trainingsintensität erfolgen auf der Basis einer stufenförmigen Ergometerbelastung mit EKG- und Blutdrucküberwachung ([161], Referenzleitlinie). Falls verfügbar empfehlen die Autoren der Leitlinie dabei eine Ergospirometrie und/oder Laktatdiagnostik durchzuführen um weitere Informationen zur individuellen kardiopulmonalen und metabolischen Reaktion zu erhalten. Je nach vorbestehenden Erkrankungen und erhobenen Befunden können weitere diagnostische Verfahren zur Klärung der körperlichen Belastbarkeit notwendig werden.

In der DGPR-Leitlinie werden Patienten in Anlehnung an die Empfehlungen der American Heart Association [157] in vier Risikoklassen eingeteilt (siehe Tabelle 14). Detaillierte Angaben zu den Risikoklassen sind in der DGPR-Leitlinie zu finden ([161], Referenzleitlinie).

Tabelle 14: Risikoklassifizierung

Risikoklassifizierung modifiziert nach der Einteilung der AHA [157,161]	
Risikoklasse	Maßnahmen
Risikoklasse A („Gesunde“)	• ärztliche Überwachung nicht erforderlich • Monitoring nicht erforderlich, aber wünschenswert
Risikoklasse B (stabile kardiovaskuläre Erkrankung; niedriges Risiko für Komplikationen bei größerer körperlicher Belastung)	Eine Risikokontrolle während des Trainings ist indiziert, wenn folgende Kriterien zutreffen: • die Erkrankung ist neu entdeckt, und die Beurteilbarkeit der Belastungssicherheit ist eingeschränkt (ärztliche Überwachung plus Monitoring) • der Patient befindet sich in der Phase-II-Rehabilitation (ärztliche Überwachung plus Monitoring) • der Patient beteiligt sich weiterhin an einer ambulanten Herzgruppe (nach > 90 Übungseinheiten und fehlenden Kriterien der Klasse C)
Risikoklasse C (mittleres bis hohes Risiko für kardiale Komplikationen bei körperlicher Belastung und/oder unfähig zur Selbstbestimmung bzw. zum Verständnis des Aktivitätsniveaus)	Eine ärztliche Überwachung plus Monitoring ist indiziert: • bis für den Patienten ein stabiles Belastungsniveau gefunden wurde, auf dem aufbauend in den folgenden Wochen ein monitorisiertes Trainingsprogramm durchgeführt werden kann, • bei Beginn der (Re-)Mobilisation, • in der Phase-II-Rehabilitation, • in der Phase-III-Rehabilitation (ambulante Herzgruppen für mindestens die ersten 90 Übungseinheiten sowie bei besonderen Risiken auch länger).
Risikoklasse D (instabile Patienten)	• körperliche Aktivität zu Trainingszwecken kontraindiziert

6.2.2 Begriffsdefinitionen und Intensität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-2 Patienten mit einer KHK und mit niedrigem Risiko (siehe Tabelle 14, Risikoklasse B) soll ein aerobes Training für insgesamt mindestens 2 Stunden in der Woche empfohlen werden. Eine gleichmäßige Verteilung des Trainings kann hilfreich sein.	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-3 Bei Patienten mit niedrigem Risiko (siehe Tabelle 14, Risikoklasse B) sollte die Intensität des Trainings bei 55-70 % der maximalen Leistungsfähigkeit liegen.	↑↑
6-4 Patienten mit einer KHK und mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Tabelle 14, Risikoklasse C) sollte ein individuell gestaltetes Trainingsprogramm empfohlen werden, das mit < 50 % der maximalen Leistungsfähigkeit beginnt und pro Woche insgesamt circa eine Stunde Krafttraining (10-15 Wiederholungen bis zur moderaten Ermüdung) enthält.	↑↑
6-5 Bei belastungsabhängigen Symptomen sollte nur bis zu einer Intensität belastet werden, ab der Symptome auftreten.	↑↑

Unter körperlicher Aktivität („physical activity“) versteht man nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation (DGPR-Leitlinie) jegliche Körperbewegungen durch Muskelkontraktionen, die zu einem zusätzlichen Energieverbrauch über den Grundumsatz hinaus führen ([161], Referenzleitlinie). Körperliches Training („exercise oder exercise training“) beschreibt hingegen einen Teilbereich der körperlichen Aktivität, der geplant, strukturiert, wiederholt und zielgerichtet zur Verbesserung der körperlichen Fitness eingesetzt wird ([161], Referenzleitlinie). Körperliche Aktivität und körperliches Training (siehe Tabelle 15) beinhalten nicht nur Sport-bezogene Aktivitäten, sondern auch Aktivitäten des Alltags wie Gartenarbeit, Treppensteigen und aktive Fortbewegung (Gehen oder Fahrradfahren) ([25], Quelleitlinie).

Die Messung der absoluten Belastungsintensität bei körperlicher Aktivität kann anhand metabolischer Äquivalente (MET) vorgenommen werden. Ein MET (metabolic equivalent of task) entspricht der Sauerstoffaufnahme im Ruhezustand (ca. 3,5 ml/kg Körpergewicht/min), 3–6 MET einer moderat-intensiven Belastung ([162] selektive Suche). Zu beachten ist, dass bei einer geringen körperlichen Leistungsfähigkeit und damit niedrigen maximalen Sauerstoffaufnahme eine moderat-intensive Belastung eher im unteren Bereich dieses MET-Spektrums liegt. Umgekehrt ermöglicht eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit moderat-intensive Belastungen bei höheren MET-Werten ([163] selektive Suche).

Tabelle 15: Beispiele für die Intensität körperlicher Aktivität (modifiziert nach [25])

Intensität	Körperliche Aktivität	MET	Borg-Skala	Talk Test	%VO _{2max}	%HF _{max}
Leicht	Gehen/Spazieren <4.7 km/h, leichte Hausarbeit.	1,1–2,9	10–11		<40	40–54
Moderat	Schnelles Gehen (4.8–6.5 km/h), langsames Radfahren (15 km/h in der Ebene), Streichen/Dekorieren, Staubsaugen, Gartenarbeit (Rasenmähen), Golf (Ausrüstung im Golfrolley ziehen), Tennis (Doppel), Wasseraerobik.	3–5,9	12–13	Beschleunigte Atmung, Kommunikation in ganzen Sätzen möglich.	40–59	55–69
Schwer	Joggen/Laufen, Fahrradfahren >15 km/h, Schwimmen (Bahnen Schwimmen), Tennis (Einzel).	≥ 6	14–16	Stark angestrenzte Atmung. Entspannte Konversation nicht möglich.	60–84	70–89
MET: Metabolisches Äquivalent. Borg-Skala: individuelles Beanspruchungsempfinden bei körperlichen Belastungen. Einordnung der subjektiv empfundenen Intensität der Belastung auf einer Skala von 6 bis 20 Punkten [161]; Talk-Test: Sprechtest; VO _{2max} : maximale Sauerstoffaufnahme; HF _{max} : Maximale Herzfrequenz.						

Unter aerobem Ausdauertraining bzw. aerober (Ausdauer-)Aktivität versteht man körperliche Aktivität, die über mindestens 10 min Dauer bei einer Intensität ausgeübt wird, bei der es zu keiner übersteigerten Laktatakkumulation oder Laktatacidose (Laktat > 3-4 mmol/l) im Blut kommt ([161], Referenzleitlinie). Als Dosierung empfehlen die Leitlinien zur Primärprävention [25,164] dabei wöchentlich mindestens 150 min moderate körperliche Aktivität (40-59% VO₂max) oder 75 min anstrengende körperliche Aktivität (60-84% VO₂max). Die hier ausgesprochene Empfehlung für Patienten mit KHK und niedrigem Risiko (mindestens 120 min pro Woche moderat bis anstrengende körperliche Aktivität) liegt in der Intensität etwas höher (55-70% der Maximalleistung) bei gleichzeitig etwas geringerem Mindestumfang. Beispielsweise beträgt die angestrebte Trainingsintensität bei einer maximalen Leistungsfähigkeit von 100W etwa 55 -75W. Darüber hinaus weist das Scientific Statement der AHA [164] darauf hin, dass neben dem aeroben Ausdauertraining auch ein höher intensives Training (HIT) bei Patienten mit KHK zur Verbesserung der körperlichen Fitness eingesetzt werden kann. Allerdings ist die Rolle des HIT bei der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bisher nicht vollständig geklärt.

Ein Krafttraining bewirkt eine Stabilisierung und Zunahme der Muskelmasse und kann günstige Effekte durch Unterstützung der Blutdruckregulation und Verbesserung der Insulinsensitivität ([161], Referenzleitlinie) zeigen. Optimalerweise besteht es aus Übungen an den großen Muskelgruppen (Schultergürtel/Arme, Rumpf, Hüfte/Beine) mit jeweiliger Beübung des Agonisten und Antagonisten pro Set. Dabei besteht eine Übung aus 8-12 Wiederholungen bei 60-80% des 1-RM (One Repetition Maximum) und es wird im Umfang von 2-3 Sets mindestens zweimalig pro Woche trainiert [25], Referenzleitlinie). Bei wenig leistungsfähigen und/oder Patienten mit einer KHK und mittlerem oder hohem Risiko ist es wichtig, zum Einstieg die Intensität so zu wählen, dass bis zum Beginn einer leichten Ermüdung 10-15 Wiederholungen pro Übung möglich sind und insgesamt circa eine Stunde pro Woche trainiert wird. Später kann die Intensität bis zum Beginn einer moderaten Ermüdung (siehe Empfehlung 6-4 gesteigert werden. Häufig beinhalten Trainingsprogramme in der Sekundärprävention eine Kombination aus aerobem Ausdauertraining, Kraft(ausdauer)training und Koordinations-/Flexibilitätstraining ([161], Referenzleitlinie).

6.3 Ernährung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-6 Patienten mit stabiler KHK sollte eine kaloriengerechte, ballaststoffreiche Ernährung empfohlen werden, die reich an Früchten und Gemüse ist und wenig gesättigte Fette enthält.	↑

Die Autoren der Leitlinie sprechen sich mit einer abgeschwächten Empfehlung für eine gesunde Ernährung aus, da die identifizierte Evidenz nicht ausreichend ist, um eine konkrete Diät mit einer starken Empfehlungsstärke zu empfehlen.

Bezüglich der Definition einer gesunden Ernährung orientieren sich die Autoren der Leitlinie an den Vorgaben der ESC-Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (siehe Tabelle 16) [25]. Die angegebene Literatur basiert auf den Angaben aus der ESC-Leitlinie und wurde nicht systematisch recherchiert. Bei Patienten mit bestehender KHK weist diese auf ein ausbalanciertes Kalorienverhältnis und insbesondere auf die geringe Aufnahme gesättigter Fettsäuren und Cholesterin hin [25]. Die Ernährung kann auf verschiedenen Ebenen betrachtet werden: auf Ebene der Nährstoffe (z. B. Fettsäuren, Mineralien, Ballaststoffe), einzelner Nahrungsmittel/-gruppen und auf Basis von Ernährungsmustern.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

Tabelle 16: Zusammensetzung einer gesunden Ernährung

Zusammensetzung einer gesunden Ernährung (modifiziert nach [25] und [165], Quelleitlinie)

- Gesättigte Fettsäuren machen < 10% der gesamten Energieaufnahme aus; dies kann durch Ersatz von gesättigten Fetten durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren erreicht werden.
- Transfettsäuren sollen grundsätzlich vermieden werden und < 1% der gesamten Energieaufnahme ausmachen (Transfette kommen in Pommes frites, Keksen, Kartoffelchips und verschiedenen Back- und Bratfetten, Frittierölen und gehärteten Fetten vor).
- Der Salzkonsum wird auf weniger als 5 g pro Tag begrenzt.
- 30-45 g Ballaststoffe täglich, wie sie in Vollkornprodukten, Obst und Gemüse vorkommen, sind wünschenswert.
- ≥ 200 g Obst täglich (2-3 Portionen; z. B. 2 mittelgroße Äpfel)
- ≥ 200 g Gemüse täglich (2-3 Portionen)
- Fisch möglichst zweimal pro Woche, davon eine Mahlzeit mit fettreichem Fisch.
- 30 Gramm ungesalzene Nüsse pro Tag
- Vermeidung zuckergesüßter Getränke.

Alkoholkonsum: siehe Kapitel 6.5 Alkoholkonsum.

Fette: Für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist die Zusammensetzung der Fettsäuren bedeutender als der Gesamtfettgehalt der Nahrung. Eine Metaanalyse zeigte, dass das Risiko für Koronarerkrankungen durch die Substitution gesättigter durch ungesättigte Fettsäuren reduziert wird ([166,167] und [168] zitiert nach [25]). Transfettsäuren, eine Untergruppe der ungesättigten Fettsäuren, sind aufgrund ihrer schädlichen Eigenschaften auf den Stoffwechsel soweit möglich zu meiden. Sie erhöhen das LDL-Cholesterin und senken das HDL-Cholesterin im Blut. Transfettsäuren entstehen z. B. während der industriellen Lebensmittelherstellung (Fetthärtung) und kommen unter anderem in frittierten Lebensmitteln, Gebäck und Margarinen vor, aber auch in Milchprodukten. Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zeigte, dass die isokalorische Substitution von 2% des Gesamtenergiegehalts durch Transfettsäuren mit einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (RR 1.23 (95% KI 1,11; 1,37)) ([169] zitiert nach [25] und [170]).

Ballaststoffe: Eine Metaanalyse von prospektiven Kohortenstudien zeigte, dass eine um 7 g pro Tag erhöhte Aufnahme von Ballaststoffen mit einem verringerten Risiko einer koronaren Herzerkrankung verbunden war [RR 0.91 (95% KI 0,87; 0,94)] ([171] zitiert nach [25]).

Salz: In den meisten westlichen Ländern liegt die tägliche Salzaufnahme mit 9-10g weit oberhalb der von internationalen Leitlinien empfohlenen < 5g/Tag [25]. In der DASH-Sodium Studie konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Salzrestriktion und Blutdrucksenkung gezeigt werden ([172] zitiert nach [25]). Nach aktueller ESC-Leitlinie stammt der Hauptanteil (im Durchschnitt 80%) der täglichen Salzzufuhr aus industriell verarbeiteten Lebensmitteln, so dass zur Reduktion der Salzaufnahme der Verzicht auf diese Lebensmittel geraten wird [25].

Kalium: In einer Metaanalyse führte eine erhöhte Kaliumaufnahme bei hypertensiven Patienten zu einer Reduktion des Blutdrucks; Das Risiko für koronare Herzerkrankungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen konnte aber nicht gesenkt werden [173].

Gemüse und Obst: Wang et al. fanden in einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien eine geringe Abnahme der kardiovaskulären Mortalität für eine zusätzliche Portion an verzehrtem Obst und/oder Gemüse (HR 0,96 (95% KI 0,92; 0,99)) ([174] zitiert nach [25]).

Fisch: Die protektiven Effekte des Fischkonsums auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen werden auf den Gehalt an Omega-3-Fettsäuren zurückgeführt. In einer Metaanalyse konnte das Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu versterben durch Fischkonsum mindestens 1x/Woche gesenkt werden (RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95)) ([175] zitiert nach [25]).

Nüsse: Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zeigte, dass der tägliche Verzehr von ca 30g Nüssen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vermindern kann. Die hohe Energiedichte von Nüssen ist dabei zu berücksichtigen ([176] zitiert nach [25]).

Zuckerhaltige Getränke: Zuckerhaltige Getränke können bei Kindern und jungen Erwachsenen 10-15% der täglichen Kalorienaufnahme ausmachen [25]. In der Nurses' Health Study war die regelmäßige Aufnahme zuckerhaltiger Getränke (zwei oder mehr Portionen pro Tag versus eine Portion pro Monat) nach 24 Jahren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko für nicht-tödlichen Myokardinfarkt und kardiovaskulären Tod adjustiert für unter Anderem kardiovaskuläre Risikofaktoren, Ernährungsgewohnheiten verbunden, das allerdings nach einer weiteren Adjustierung für BMI, Diabetes und Gesamtkalorienaufnahme nicht mehr signifikant war (RR 1,21 (95% KI: 0,95, 1,53). ([177] zitiert nach [96]).

Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel: Es sind keine Interventionsstudien zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Einnahme von Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, den B-Vitaminen (wie Folsäure, Vitamin B6 und 12) oder Vitamin C bekannt [25]. Eine Metaanalyse von Interventionsstudien zur Vitamin D-Substitution zeigte einen geringen, statistisch signifikanten Effekt der Vitamin D3-Substitution auf die Gesamtmortalität (RR 0,89 (95% KI 0,8; 0,99)), während eine Vitamin D2-Substitution zu keiner Risikoreduktion führte (RR 1,04 (0,97 to 1,11) ([178] zitiert nach [25]). Bei Berücksichtigung der Empfehlungen für eine ausgewogene, gesunde Diät empfehlen die Autoren dieser Leitlinie keine supplementierenden Stoffe wie Vitamin-Substitution oder Fischölkapseln (siehe auch Kapitel 7.6.2 Komplementäre und alternative Therapien).

Mittelmeerdiet: Die Mediterrane Diät („Mittelmeerdiet“) wurde als Ernährungsmuster bisher am besten untersucht [25] und zeigt folgende Charakteristika: Sie ist reich an Obst, Gemüse, Salat, Vollkornprodukten, Fisch und ungesättigten Fettsäuren (insbesondere Olivenöl). Sie beinhaltet mäßigen Alkoholkonsum - meist Wein, der möglichst mit den Mahlzeiten eingenommen wird - und geringen Verzehr von (rotem) Fleisch, Milchprodukten und gesättigten Fettsäuren. Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zeigte, dass die Adhärenz zu einer mediterranen Diät in der Primärprävention mit einer Reduktion des Risikos für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen oder kardiovaskulärer Mortalität verbunden ist (pooled RR 0,9 (95% KI 0,87; 0,93)) ([179] zitiert nach [25]). Eine randomisiert kontrollierte Studie verglich bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (n = 7447) eine fettreduzierte Diät mit einer mediterranen Diät, die mit einer zusätzlichen Aufnahme von Olivenöl oder Nüssen verbunden war. Auf Grund von Randomisierungsfehlern (n = 1 588) erfolgte eine Re-Analyse der Studiendaten. Auch unter Berücksichtigung der Protokollverletzungen trat der primäre Endpunkt der Studie signifikant seltener auf, wenn eine zusätzliche Einnahme von Olivenöl oder Nüssen im Rahmen einer mediterranen Diät erfolgte: Über einen Follow-up von 4,8 Jahren hatten Patienten unter dieser Diät ein um 30% geringeres Risiko für den Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt, Apoplex und kardiovaskulär bedingten Tod (HR 0,70, 95% KI 0,55; 0,89). [180]

Vegetarische/Vegane Diät: Für eine rein vegetarische, vegane oder anderweitig selektive Diät bei Patienten mit chronischer KHK mit dem Ziel einer Verringerung des Sterblichkeitsrisikos, kardiovaskulärer Ereignisse oder einer symptomatischen Verbesserung sind keine Daten aus kontrollierten Studien bekannt. Im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Zufuhr wichtiger Nahrungsbestandteile (z. B. Proteine, Eisen, Vitamin B12, Calcium, Jod, Vitamin D, Zink, Omega-3-Fettsäuren) ist es wichtig, eine solche selektive Diät mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

6.4 Gewichtsmanagement

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-7 Normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten ($BMI \leq 30$) mit chronischer KHK sollte empfohlen werden, eine Gewichtszunahme zu vermeiden.	↑↑

6.4.1 Messen von Übergewicht

Übergewicht kann auf verschiedene Weise gemessen und kategorisiert werden. Weit verbreitet und einfach zu bestimmen ist der Body Mass Index (BMI). Die Unterteilung der BMI Subgruppen (Untergewicht $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; Normalgewicht: $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$; Übergewicht $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$; Adipositas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) entsprechend der Definition der WHO basiert auf Daten der erwachsenen Normalbevölkerung. Sie stellt eine bewusste Vereinfachung dar, die individuelle Faktoren wie Alter, Aktivitätslevel oder vorbestehende Erkrankungen nicht berücksichtigt. Bei alleiniger Betrachtung des BMI wird nicht der Körperfettanteil mit einbezogen, so dass es durch Patienten mit einem höheren BMI aufgrund höherer Muskelmasse und guter kardiorespiratorischer Fitness im Vergleich zu schlanken Patienten mit hohem Körperfettanteil und geringer kardiorespiratorischer Fitness zu Verzerrungen kommen kann.

Eine Studie des Robert-Koch-Instituts ermittelte 2008 bis 2011 den BMI deutscher Erwachsener unter 80 Jahren ($n = 7\,116$). 67% der Männer und 53% der untersuchten Frauen waren übergewichtig, die Adipositasprävalenz lag für Männer bei 23% und für Frauen bei 24%. [181]

Normalgewichtige inaktive Patienten haben unabhängig vom BMI ein höheres Mortalitätsrisiko als körperlich aktive Patienten [25]. Prognostisch wichtig ist insbesondere nicht nur die Fettmenge, sondern auch die Fettverteilung, die mit dem BMI nicht erfasst wird. Intraabdominelles Fett birgt ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als subkutan Fett [25]. Für die Erfassung der abdominalen Adipositas stehen unter anderem der Bauchumfang und das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang zur Verfügung (Waist to hip ratio=WHR) ([25]).

Eine Analyse von 58 prospektiven Kohortenstudien untersuchte die Assoziation zwischen BMI, Bauchumfang, Taillien-Hüftumfang und kardiovaskulären Erkrankungen in der Normalbevölkerung ([182] zitiert nach [25]). BMI, Bauchumfang und Taillien-Hüftumfang zeigten alle eine ähnlich starke Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus-Typ-2, so dass die Messung des BMI für die Praxis weiterhin als sinnvoll und ausreichend erscheint ([182] zitiert nach [25]).

6.4.2 Adipositas Paradox bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung

In der Primärprävention sind Übergewicht und Adipositas mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden [25] (Quelitleitlinie). Systematische Übersichtsarbeiten an Patienten mit KHK, nach CABG oder PCI untersuchten die Gesamtmortalität in Abhängigkeit des BMIs und fanden einen Überlebensvorteil übergewichtiger Patienten gegenüber Patienten mit einem BMI $<25\text{kg/m}^2$ ([183,184] zitiert nach [25]) und keine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit einer Adipositas. Diese Beobachtung wird als Adipositas Paradoxon beschrieben. Die Übersichtsarbeiten basieren auf Beobachtungsstudien, dabei sind verzerrende Faktoren, wie Publication Bias und unterschiedliche Definitionen von Übergewicht, zu berücksichtigen.

6.4.3 Gewichtsreduktion

Eine systematische Suche nach aggregierter Evidenz identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit zur Gewichtsreduktion bei Patienten mit einer chronischen KHK. Pack et al. analysierten den Effekt von Gewichtsreduktion auf den Kompositendpunkt MACE und fanden eine nicht signifikante Assoziation für ein höheres Risiko (RR 1,30; 95% KI, 1,00; 1,69; $p = 0,05$) [185]. In einer Subanalyse zeigte sich ein niedrigeres Risiko bei einer intendierten Gewichtsabnahme (therapeutical lifestyle changes) und ein erhöhtes Risiko bei einem beobachteten Gewichtsverlust. Die Übersichtsarbeit beruht auf Kohorten, die teilweise auch Posthoc-Analysen von RCTs darstellen. Zudem waren die eingeschlossenen Studien sehr heterogen.

Eine systematische Suche nach im Anschluss an die Übersichtsarbeit publizierten RCT identifizierte keinen RCT, der den Effekt einer Gewichtsreduktion auf Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit einer KHK untersucht hat. Orientierend können die Ergebnisse der LOOK AHEAD Studie, die in Patienten mit Diabetes durchgeführt wurden herangezogen werden [186]. In diesem multizentrischen RCT an 5145 Patienten mit Typ 2 Diabetes führte eine komplexe, intensive Intervention inklusiver kalorischer Restriktion zu einer signifikanten Gewichtsreduktion mit Verbesserung entsprechender Surrogatparameter insbesondere nach einem Jahr. In den folgenden Jahren – nach Beendigung der intensiven Intervention - näherten sich die Parameter zwischen Interventions- und Kontrollgruppe an. Zwischen den beiden Gruppen wurde kein Unterschied bzgl. des kardiovaskulären Risikos, definiert durch einen Kompositendpunkt bestehend aus kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer Angina Pectoris im im Verlauf der 10 Jahre (Hazard Ratio: 0,95 (95% KI 0,83; 1,09) [186] gefunden.

Die Autoren der Leitlinie sehen daher den Nutzen einer Gewichtsreduktion bei diesen Personen als nicht belegt an und sprechen hierzu keine Empfehlung aus. Dabei ist es wichtig den Nutzen einer Intervention mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion vom Nutzen regelmäßiger sportlicher Bewegung abzugrenzen. Wie in Kapitel 6.2 Training und Bewegung ausgeführt, wird körperliches Training empfohlen.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

Medikamentöse Therapie und bariatrische OPs sind in einigen Fällen Optionen für eine nachhaltige Gewichtsreduktion, die aus Sicht der Autoren der Leitlinie einer individuellen Risikoeinschätzung bedürfen.

6.5 Alkoholkonsum

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-8 Der Alkoholkonsum sollte die Grenzen des risikoarmen Alkoholkonsum - definierte als bis zu 20 g Reinalkohol pro Tag für Männer und bis zu 10 g Reinalkohol für Frauen nicht überschreiten.	↑↑
6-9 Der Arzt sollte den individuellen Alkoholkonsum mit dem Patienten besprechen.	↑↑

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [25] (Quellleitlinie) rät von Alkoholkonsum ab und definiert eine Grenze von höchstens 20 g bei Männern und 10 g Alkohol bei Frauen für gesunde Erwachsene. In der Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" [187] wird „risikoarmen Alkoholkonsum“ als höchstens 24 g Reinalkohol pro Tag für Männer (z. B. zwei Gläser Bier à 0,3l) und 12g Reinalkohol für Frauen (z. B. ein Glas Bier à 0,3l) definiert. Der Begriff „risikoarm“ impliziert, dass es keinen risikofreien Alkoholkonsum gibt. Die Autoren der NVL empfehlen die gleichen Grenzwerte wie bei gesunden Erwachsenen. Allgemeine Kontraindikationen wie z. B. Schwangerschaft oder Alkoholabhängigkeit sind zu berücksichtigen.

Die in der ESC-Leitlinie zitierte Evidenz für einen protektiven kardiovaskulären Effekt des leichten bis moderaten Alkoholkonsums stammt aus Beobachtungsstudien an gesunden Erwachsenen ([188] zitiert nach [25]). In einer systematischen Literaturrecherche nach aggregierter Evidenz zum Alkoholkonsum bei Patienten mit chronischer KHK wurde eine Übersichtsarbeit identifiziert. Costanzo et al. untersuchten die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf die kardiovaskuläre Mortalität und auf die Gesamtmortalität [189]. Sie finden bei einem Alkoholkonsum von 5-10 mg/Tag einen relative Risikoreduktion für Mortalität und Gesamtmortalität von etwa 20%. Die Ergebnisse beruhen auf Beobachtungsstudien und sind daher durch Verzerrungen wie z. B. durch die Auswahl der Vergleichspopulation („sick quitter“), dem Konsummuster, dem Geschlecht (Frauen waren unterrepräsentiert) und der häufig fehlenden Adjustierung erschwert. Es gibt keinen Beleg für den Nutzen eines gezielt begonnenen Alkoholkonsums bei Patienten mit KHK, die bisher abstinent gelebt haben, hingegen sind die negativen Effekte des Alkoholkonsums (z. B. Lebertoxizität) gesichert.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

6.6 Tabakkonsum

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-10 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen soll empfohlen werden, das Rauchen aufzugeben und möglichst auch jede passive Tabakexposition zu vermeiden.	↑↑↑
6-11 Aktive Raucher mit KHK sollen wiederholt motiviert werden, einen Aufhörversuch zu unternehmen.	↑↑↑
6-12 Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.	↑↑↑

Tabakkonsum zeigt eine nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung und bereits geringer Tabakkonsum und passive Tabakexposition sind mit erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ([190–193] zitiert nach [25] Quellleitlinie). Die vollständige Abstinenz des Tabakkonsums ist daher eine wichtige therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen und allen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen soll empfohlen werden, auch jegliche passive Tabakexposition zu meiden ([194], Referenzleitlinie, abrufbar unter: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html).

Critchley et al. beschrieben in einer Metaanalyse von 20 prospektiven Kohortenstudien bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nach Beendigung des Nikotinkonsums eine deutliche Reduktion der Mortalität (RR 0,64, 95% KI 0,58; 0,71) ([195] zitiert nach [194], Referenzleitlinie). Patienten, die nach einem akuten kardiovaskulären Ereignis mit dem Rauchen aufhörten, hatten in einer Auswertung der OASIS 5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) Studie eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit in den nächsten 6 Monaten einen Myokardinfarkt zu erleiden (OR 0,57 (KI 0,36-0,89)) im Vergleich zu Patienten, die nicht mit dem Rauchen aufhörten. Die Wahrscheinlichkeit für den Kompositendpunkt Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt war klinisch relevant, aber nicht statistisch signifikant reduziert (OR 0,74 (KI 0,53-1,02)) ([196] zitiert nach [25]).

Die S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ (kurz Tabakleitlinie) ([194], Referenzleitlinie) empfiehlt den Tabakkonsum bei allen Patienten unabhängig von kardiovaskulären Erkrankungen zu erfragen und zu dokumentieren. Zur weiteren Diagnostik wird der Fagerströmtest eingesetzt, um die Stärke der Zigarettenabhängigkeit einzuschätzen ([194], Referenzleitlinie).

Entwöhnungswilligen Rauchern, die Unterstützung bei der Entwöhnung benötigen, werden zunächst Angebote niederschwelliger Verfahren (insbesondere Kurzberatung, motivierende Gesprächsführung, Telefonberatung) gemacht. Beispiele für Beratungsprozeduren in der ärztlichen Kurzintervention sind die 5 As ([197] zitiert nach [194], Referenzleitlinie) oder 6 As ([198] oder das ABC-Modell ([199] zitiert nach [194], Referenzleitlinie) (siehe Tabelle 17 und Tabelle 18). Die Autoren der Tabakleitlinie empfehlen, dass die Beratung einen Verweis auf weiterführende Hilfsangebote beinhaltet und bei ausgeprägter Entzugssymptomatik und fehlenden Kontraindikationen Medikamente vorgeschlagen werden.

Wird von entwöhnungswilligen Rauchern eine intensivere Therapie benötigt, empfehlen die Autoren der Tabakleitlinie eine verhaltenstherapeutische Einzel- oder Gruppenbehandlung ggf. in Verbindung mit Medikamenten. Weiterführende Informationen bezüglich psychotherapeutischer Verfahren und medikamentöser Therapie können der Tabakleitlinie entnommen werden) ([194], Referenzleitlinie).

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

Tabelle 17: Beratungsstrategie der 5 bzw. 6 As

Maßnahmen der Beratungsprozedur nach den 5 bzw. 6 As	
Modifiziert nach [197] zitiert nach [194] (Referenzleitlinie) und [198]*.	
A-ASK	Abfragen des Rauchstatus („ask“): alle Patienten zum Rauchen befragen und den Rauchstatus dokumentieren;
A-ADVISE	Anraten des Rauchverzichts („advise“): individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp geben;
A-ASSESS	Ansprechen der Aufhörmotivation („assess“): erfassen, ob der Raucher bereit ist, sein Rauchverhalten zu ändern;
A-ASSIST	Assistieren beim Rauchverzicht („assist“): Raucher, die aufhören wollen, qualifiziert unterstützen oder an ein anerkanntes Entwöhnungsangebot weiterleiten;
A-ARRANGE	Arrangieren von Folgekontakten („arrange“);
A-AVOID*	Vermeidung („avoid“) passiver Tabakexposition.
* zusätzlich, nicht in allen Publikationen aufgeführt	

Tabelle 18: Beratungsprozedur nach dem ABC-Modell

A = ASK	Abfragen des Rauchstatus, Dokumentation
B = Brief advice or intervention	Individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp
C = Cessation support	Qualifizierte Unterstützung bei Aufhörwunsch, Weiterleitung an ein anerkanntes Entwöhnungsangebot.

E-Zigarette

Die E-Zigarette wird vielfach als harmlose Alternative zur Zigarette oder als Mittel zum Rauchstopp beworben ([194], Referenzleitlinie). Als Expertenkonsens empfehlen die Autoren der Tabakleitlinie, E-Zigaretten nicht zur Harm Reduction (= Schadensminimierung für Rauchende, die nicht aufhören wollen oder können) und Tabakentwöhnung zu empfehlen, bevor sie nicht unter den Bedingungen der Arzneimittelpflichtprüfung auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit in diesem Bereich untersucht wurden ([194], Referenzleitlinie).

6.7 Psychosoziale Risikofaktoren und psychische Komorbidität

Die Relevanz von psychosozialen Faktoren für Prognose, Therapieadhärenz und Lebensqualität bei Patienten mit einer chronischen KHK ist in Kapitel 4.2 Psychosoziale Diagnostik dargestellt. Dort finden sich auch Informationen zur Diagnostik und zum Screening.

6.7.1 Behandlung psychosozialer Faktoren

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-13 Patienten mit chronischer KHK und psychosozialen Belastungsfaktoren sollen multimodale Verhaltensinterventionen, bestehend aus • Aufklärung über einen gesundheitsförderlichen Lebensstil • körperlichem Training • psychologischen Interventionen zur Reduktion psychosozialer Risikofaktoren und zur Förderung der Krankheitsverarbeitung angeboten werden, um ihr psychosoziales Wohlbefinden und die Sekundärprävention der KHK zu verbessern.	↑↑

Mehrere Metaanalysen haben den Einfluss von psychosozialen Interventionen auf die Lebensqualität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität untersucht. ([102,200] zitiert nach [25] (Quelleleitlinie); [201] zitiert nach [96]. Linden et al. berichten einen kurzfristigen Effekt auf die Mortalität [201] zitiert nach [96], andere Übersichtsarbeiten berichten positive Effekte bzgl. der Depressivität und Angststörungen.

Behandelnde Hausärzte, Internisten und Kardiologen im ambulanten oder stationären Bereich, die eine vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung aufgebaut haben, sind in besonderer Weise geeignet, psychosoziale Risikofaktoren zu erkennen und gemeinsam mit dem Patienten zu thematisieren ([99] zitiert nach [25] Quelleleitlinie). Bei bestehenden Belastungen, können sie selbst im Rahmen einer psychosomatischen Grundversorgung tätig werden, oder bei weitergehendem Bedarf konkrete Vermittlungshilfen leisten. Die psychosomatische Grundversorgung ist zur Förderung der Krankheitsbewältigung und Therapie von leicht- bis mittelgradigen Angst- und Depressionssymptomen geeignet.

Bei schwereren psychischen Begleiterkrankungen oder Ineffektivität der psychosomatischen Grundversorgung, kann der Patient zu einem Facharzt für psychosomatische Medizin (bzw. Psychiatrie) und Psychotherapie oder zum psychologischen Psychotherapeuten überwiesen werden.

6.7.2 Psychotherapeutische/medikamentöse Behandlung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-14 Im Falle psychischer Komorbidität (z. B.: Depression, Angst etc.) sollten in Kooperation mit entsprechenden Spezialisten psychotherapeutische Maßnahmen und/oder medikamentöse Therapien empfohlen werden.	↑

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Unipolare Depression empfiehlt, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und komorbider depressiver Störung eine Psychotherapie anzubieten ([103], Referenzleitlinie, www.depression.versorgungsleitlinien.de). In einer Metaanalyse an Patienten mit KHK führten psychologische Behandlungen (Psychotherapie und/oder Behandlung mit Psychotherapeutika) neben einer Besserung der Depressivität zu einer moderaten Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (ARR 0,029 (95% KI 0,007; 0,051; NNT = 34), sie hatten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität (ARR -0,001, (95% KI -0,016; 0,015)) ([102] zitiert nach [25] Quelleleitlinie).

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und depressiver Störung ist es wichtig, medikamentöse Behandlungsmaßnahmen insbesondere auf ihre kardiale Verträglichkeit und ihre möglichen Nebenwirkungen zu überprüfen. Die S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression empfiehlt bei komorbider mittelgradiger bis schwerer depressiven Störung, eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit SSRI anzubieten ([103], Referenzleitlinie). Mögliche Medikamenteninteraktionen bei somatisch und psychisch multimorbiden Patienten sind hierbei ebenso zu beachten, wie mögliche proarrhythmische Effekte aufgrund QTc-Intervall-Verlängerungen. Trizyklische Antidepressiva werden wegen ihrer kardialen Nebenwirkungen hingegen nicht empfohlen, da sie zu kardialen Arrhythmien und Überleitungsstörungen bis hin zum Herzstillstand führen können ([202,203] zitiert nach [103], Referenzleitlinie).

Multimodale Interventionen im Rahmen einer ambulanten oder (teil)stationären Rehabilitation sind in ihrer Wirksamkeit für den Krankheitsverlauf von Patienten mit einer KHK belegt (siehe Kapitel 9 Rehabilitation).

In den USA wurden bei depressiven Patienten mit einer KHK gute Erfolge mit Behandlungsangeboten im Sinne der Collaborative Care erzielt ([204–208], selektive Suche). Zu diesem in der ESC-Leitlinie [25] empfohlenen Behandlungsansatz liegen aus Deutschland weder Befunde noch flächendeckende entsprechende Angebote für Patienten mit einer KHK vor. Die Evaluation solcher Versorgungssysteme in Deutschland ist wünschenswert.

7 Medikamentöse Therapie

7.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Die Gliederung dieses Kapitels erfolgt entsprechend der klinischen Indikation für Thrombozytenaggregationshemmer (stabile KHK versus akutes Koronarsyndrom) und der Art der gewählten Therapie (medikamentöse Therapie, Stentimplantation, aortokoronarer Bypass). Es ist wichtig, bei jedem Patienten individuell das ischämische Risiko und das Blutungsrisiko einzuschätzen und die Behandlung entsprechend anzupassen.

Neben Fortschritten der medikamentösen Therapie hat auch die Weiterentwicklung der DES-Technologie zu einer reduzierten Stentthrombose rate beigetragen (vergleiche [209–212]). Die veränderten technologischen Möglichkeiten müssen bei der Interpretation älterer Studien mitberücksichtigt werden.

7.1.1 Stabile KHK

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-1 Allen Patienten mit stabiler KHK sollen 100mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag empfohlen werden.	↑↑

Bei der Behandlung der stabilen KHK ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt oder koronare Revaskularisation besteht ein off-label-use von ASS (siehe Glossar). Dennoch ist ASS in dieser Indikation seit langem medizinischer Standard.

Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer strukturierten Suche nach Übersichtsarbeiten. Zudem wurden zwei selektiv recherchierte Metaanalysen der Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration herangezogen [213,214]. Bei allen hier zitierten Übersichtsarbeiten erfolgte der Vergleich von ASS gegen Placebo.

Eine Metaanalyse der ATT-Collaboration (6 RCT, 10 859 Patienten) fand bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt einen signifikanten Effekt von ASS auf nicht-tödliche Re-Infarkte (2,2%/Jahr vs 3,1%/Jahr, RR 0,71, 95% KI 0,60; 0,83, $p < 0,001$) und auf die kardiovaskuläre Mortalität (3,9%/Jahr vs 4,5%/Jahr, RR 0,87; 95% KI 0,77; 0,99, $p = 0,03$), nicht jedoch auf die Häufigkeit von Schlaganfällen. Der Effekt auf die Gesamtmortalität wurde von der ATT-Collaboration nicht separat für Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt berichtet. Bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Apoplex oder Z.n. TIA (16 RCT, 17 000 Patienten) wurde die Gesamtmortalität unter ASS um 10%/Jahr reduziert (95% KI 0,82; 0,99, $p = 0,02$). [214]

Bei Patienten mit stabiler KHK ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt zeigte sich in einem NICE-Review (2 RCT, 2 368 Patienten) unter ASS eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte (1,2% vs 8%, RR 0,14, 95% KI 0,08; 0,25): Während eines Follow-up von ca. 5 Jahren wurden pro 1 000 behandelter Patienten 69 Myokardinfarkte verhindert. Bezüglich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich dagegen kein signifikanter Effekt. [215]

In den Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt wurde ASS überwiegend in sehr hohen, heute nicht mehr gebräuchlichen Dosierungen gegeben (300–1 500 mg/Tag) [214]. Ein indirekter Vergleich (65 RCT, 60 000 Patienten) verschiedener ASS-Dosierungen schloss Studien mit einem sehr breiten Spektrum kardiovaskulär erkrankter Patienten ein. Dabei zeigte sich bei Dosierungen zwischen 75 mg und 1 500 mg kein signifikanter Unterschied in der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Apoplex). Lediglich ASS-Dosierungen < 75 mg zeigten eine niedrigere relative Risikoreduktion, die grenzwertige Signifikanz erreichte. [213]

Hämorrhagische Schlaganfälle und schwere extrakranielle Blutungen waren in den Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt sehr selten und unter ASS nicht gehäuft [214]. In der Primärprävention (6 RCT, 95 456 Patienten) und bei Patienten mit Z.n. Apoplex oder TIA (10 RCT, 6 170 Patienten) zeigte sich eine numerisch geringfügige, statistisch aber signifikant erhöhte Rate an schweren extrakraniellen Blutungen (Primärprävention: 0,10 vs 0,07%/Jahr, $p < 0,001$, Z.n. TIA/Apoplex: 0,25% vs 0,06%/Jahr, $p = 0,01$) [214]. Nach Einschätzung der Autoren der Leitlinie überwiegt der Nutzen von ASS deutlich das erhöhte Blutungsrisiko, sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt.

Eine neue Therapieoption bei Hochrisikopatienten stellt möglicherweise die niedrigdosierte Gabe eines NOAK zusätzlich zu ASS dar. Die COMPASS-Studie untersuchte die additive Gabe von Rivaroxaban 2x 2,5 mg zusätzlich zu ASS 100 mg ($n = 18\,278$, Follow-up median 23 Monate). Eingeschlossen waren überwiegend Patienten

mit Mehrgefäß-KHK, die entweder älter als 65 Jahre waren oder auf Grund von Begleiterkrankungen ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten. Bei Patienten mit Myokardinfarkt (62%) lag dieser durchschnittlich etwa 7 Jahre zurück. Patienten mit hohem Blutungsrisiko wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit hämorrhagischem Apoplex und Herzinsuffizienz NYHA III/IV.

Kardiovaskuläre Ereignisse (Kompositendpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Apoplex und Myokardinfarkt) traten unter der Kombinationstherapie aus Rivaroxaban und ASS signifikant seltener auf (ARR 0,7%/Jahr, 4,1% vs 5,4%, HR 0,76, 95% KI 0,66; 0,86, $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität war um 0,4%/Jahr reduziert (3,4% vs 4,1%, HR 0,82, 95% KI 0,71; 0,96, $p = 0,01$). Schwere Blutungen waren unter der zusätzlichen Gabe von Rivaroxaban signifikant häufiger (3,1% vs 1,9%, HR 1,7, 95% KI 1,40; 2,05, $p < 0,001$). [216]

Aktuell liegt zur Kombination aus NOAK plus ASS nur eine einzelne Studie bei Patienten mit stabiler KHK vor. Auf Grund fehlender Langzeitdaten, insbesondere bezüglich der Sicherheitsaspekte, sehen die Autoren der NVL derzeit von einer Empfehlung zu Rivaroxaban ab.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-2 Bei gastrointestinaler Blutung sollte die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) unter zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers fortgesetzt werden.	↑

Als Grundlage für die Empfehlung wird eine IQWiG Nutzenbewertungen herangezogen, die einen Wechsel auf Clopidogrel bei Patienten mit Z.n. gastrointestinaler Blutung unter ASS untersuchte. In der systematischen Recherche des IQWiG wurde ein relevanter RCT identifiziert ($n = 320$, Follow-up 1 Jahr) [217]. Dieser verglich den Wechsel auf Clopidogrel 75 mg/Tag mit einer Wiederaufnahme der ASS-Therapie bei zusätzlicher Gabe von Omeprazol 40mg/Tag. Die Clopidogrel-Gruppe erlitt deutlich häufiger eine erneute Ulcusblutung als die ASS-Omeprazol-Gruppe (8,6% vs 0,7%, $p = 0,001$). Das IQWiG verneinte auf Grund dieser Studie einen Zusatznutzen durch die Umstellung auf Clopidogrel, hielt allerdings wegen methodischer Mängel den Vorteil einer kombinierten Therapie mit PPI für nicht gesichert [218]. Nach Einschätzung der Autoren der NVL sind die Hinweise auf einen Vorteil von ASS plus PPI konsistent mit pathophysiologischen Erwägungen. Bei der Entscheidung über die Dauer der PPI-Gabe ist es wichtig, die unerwünschten Wirkungen einer Langzeittherapie gegenüber dem individuellen Risiko eines Patienten für ein Ulcus-Rezidiv abzuwägen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-3 Bei Kontraindikationen gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder Unverträglichkeit sollte ASS durch 75mg Clopidogrel ersetzt werden.	↑

Die Anwendung von Clopidogrel bei stabiler KHK entspricht einem off-label-use (siehe Glossar).

Als Grundlage für die Empfehlung wird eine IQWiG Nutzenbewertungen herangezogen, welche die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung untersucht. Die auf Grund ihrer Größe entscheidende CAPRIE-Studie ($n = 19\,185$, Follow-up ca. 2 Jahre) verglich Clopidogrel 75mg mit einer ASS-Dosierung von 325 mg. Blutungskomplikationen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (1,38% vs 1,55%). Die Studie fand eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Kompositendpunkt aus vaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Apoplex) mit einer absoluten Risikoreduktion von 0,5% pro Jahr (5,32% vs 5,83%, RR 0,91, 95% KI 0,835; 0,997, $p = 0,043$), die v.a. auf einer Reduktion der Myokardinfarktrate beruhte. Patienten mit KHK, zerebrovaskulären Erkrankungen und pAVK stellten prädefinierte Subgruppen dar. Der Heterogenitätstest zeigte eine geringere Effektivität von Clopidogrel in der KHK- und ZVK-Gruppe als in der pAVK-Gruppe. Das IQWiG sieht deshalb keinen Zusatznutzen von Clopidogrel bei Patienten mit KHK, sofern nicht gleichzeitig eine symptomatische pAVK vorliegt [218]. Die Autoren der NVL stimmen mit dem IQWiG überein, ASS als Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit KHK einzusetzen. Sollte die Gabe von ASS im Einzelfall wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht möglich sein, gibt die Studienlage nach Einschätzung der Autoren keinen Hinweis auf eine Unterlegenheit von Clopidogrel.

Die COMPASS-Studie untersuchte Rivaroxaban 2x 5 mg als Alternative zu ASS 100 mg bei Patienten mit stabiler KHK ($n = 18\,843$, Follow-up 23 Monate, Patientencharakteristika siehe oben). Bezüglich der kardiovaskulären Ereignisrate (Kompositendpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Apoplex und Myokardinfarkt) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Rivaroxaban und ASS (4,9% vs 5,4%, HR 0,97, 95% KI 0,84; 1,12, $p = 0,67$).

Schwere Blutungen traten unter Rivaroxaban signifikant häufiger auf als unter ASS (2,8% vs 1,6%, HR 1,5, 95% KI 1,25; 1,84, $p < 0,001$) [216]. Nach Einschätzung der Autoren der NVL hat Clopidogrel ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als Rivaroxaban. Bei Kontraindikationen gegen ASS oder Unverträglichkeit von ASS wird deshalb als alternative Medikation Clopidogrel empfohlen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-4 Bei Patienten mit stabiler KHK ohne PCI und einer Indikation zur oralen Antikoagulation soll keine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen.	↓↓↓

Als Grundlage für diese Empfehlung wird die selektiv recherchierte WARIS II Studie herangezogen.

Die WARIS II-Studie (n = 3 630, Follow-up 4 Jahre) verglich eine Warfarin-Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Warfarin und ASS 75mg. In der Kontroll- und Interventionsgruppe wurden unterschiedliche Ziel-INR angestrebt. Im Durchschnitt lag der INR bei der Kombination aus Warfarin und ASS bei 2,2, bei der Monotherapie mit Warfarin dagegen bei 2,8 [219]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (primärer Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und ischämischem Apoplex: 16,7% vs 15,0%, RR 0,87, 95% KI 0,71; 1,08, $p = 0,20$). Eingeschlossen waren ausschließlich Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Wenn eine Therapieintensivierung bei Hochrisiko-Patienten keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse zeigt, so ist auch kein Benefit bei Patienten mit stabiler KHK anzunehmen. Nach Einschätzung der Autoren kann deshalb eine Extrapolation der Studienergebnisse auf Patienten mit stabiler KHK erfolgen.

7.1.2 Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-5 Patienten mit stabiler KHK soll nach elektiver Stent-Implantation eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen werden.	↑↑

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor sind für die Behandlung nach elektiver PCI nicht zugelassen. Die Anwendung von Clopidogrel nach elektiver PCI entspricht deshalb einem off-label-use (siehe Glossar). Dennoch ist Clopidogrel in dieser Indikation seit langem medizinischer Standard.

Zu Clopidogrel bzw. Ticlopidin wurden in einer selektiven Recherche zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. In einer systematischen Recherche nach RCT, die Prasugrel oder Ticagrelor mit Clopidogrel bei Patienten mit Z.n. elektiver PCI verglichen, wurde kein RCT zu Ticagrelor und drei RCT zu Prasugrel gefunden.

Der Vorteil einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Z.n. Stentimplantation wurde ursprünglich für Ticlopidin gezeigt. Ein Review (4 RCT, 2 436 Patienten) zeigte eine um 50% reduzierte Rate an nicht-tödlichen Myokardinfarkten im Vergleich zur oralen Antikoagulation (RR 0,50, 95% KI 0,3; 0,83) und eine um ca. zwei Drittel reduzierte Blutungshäufigkeit unter Ticlopidin (RR 0,36 (95% KI 0,14; 1,02), aber keinen Effekt auf die Gesamtmortalität. Unerwünschte hämatologische Wirkungen (Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie) traten unter Ticlopidin selten, jedoch signifikant gehäuft auf (10/1223 vs 1/1213, RR 5, 95% KI 1,08; 23,07). In den eingeschlossenen Studien lag der Anteil an Patienten mit elektiver PCI zwischen 30 und 50%. Eine Subgruppenanalyse für Patienten mit elektiver PCI konnte nicht durchgeführt werden. [220]

Drei auf Sicherheitsbedenken angelegte RCT verglichen Clopidogrel mit Ticlopidin nach PCI (insgesamt 2736 Patienten, duale Thrombozytenaggregationshemmung für 2 oder 4 Wochen). Eine Subgruppenanalyse für Patienten mit elektiver PCI (50% der Patienten) wurde nicht durchgeführt. Alle Patienten erhielten BMS. Die kardiovaskuläre Ereignisrate war insgesamt gering (72/2736 = 2,6%) und unterschied sich in keinem der drei RCT signifikant [221–223]. Eine Metaanalyse dieser drei RCT zeigte eine nicht-signifikante Reduktion der Gesamtmortalität unter Clopidogrel (OR 0,47, 95% KI 0,17; 1,30). [224]

Schwere Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle waren in allen drei RCT in beiden Gruppen gleich häufig. Ticlopidin wurde jedoch mehr als doppelt so häufig wie Clopidogrel auf Grund unerwünschter Wirkungen abgebrochen, v.a. wegen allergischer Hautreaktionen und gastrointestinaler Nebenwirkungen (Bertrand: 8,2% vs 3,5%, Muller 5,8% vs 2,0%, Taniuchi 1,6% vs 3,6%). Thrombozytopenien und Neutropenien traten insgesamt sehr selten auf. [221–223]

In der Phase-2 Studie JUMBO-TIMI 26 (n = 904, 60% mit elektiver PCI, Follow-up 30 Tage) wurde Prasugrel in verschiedenen Dosierungen untersucht [225]. Die Studie TRIGGER-PCI (n = 423, Follow-up 6 Monate) prüfte den Wechsel auf Prasugrel bei Patienten, die nach elektiver PCI unter Clopidogrel eine erhöhte Plättchenreaktivität zeigten (PRU > 208 im VerifyNow Test). Sie wurde wegen einer zu geringen Ereignisrate abgebrochen [226]. Die Studie PRASFIT-Selective (n = 742, Follow-up 24-48 Wochen) verglich bei japanischen Patienten mit geplanter elektiver PCI eine reduzierte Dosis von Prasugrel mit einer Standarddosis von Clopidogrel [227]. Alle drei Studien waren unzureichend gepowert, um die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit von Prasugrel bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zu zeigen. TIMI-major Blutungen traten in ähnlicher Häufigkeit auf, wobei alle RCT nur Blutungen berücksichtigten, die nicht mit einer aortokoronaren Bypass-Operation assoziiert waren. [225–227]

Die Empfehlung zur Anwendung von Clopidogrel stützt sich auf einen indirekten Vergleich: Nach Einschätzung der Autoren ist erstens der Nutzen einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Ticlopidin gegenüber einer oralen Antikoagulation ausreichend gut belegt [220] und zweitens auch die mindestens gleichwertige Effektivität bei besserer Verträglichkeit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin [221–223]. Auch wenn keine spezifischen Auswertungen für Patienten mit elektiver PCI durchgeführt wurden, erachten die Autoren der Leitlinie die Studienergebnisse als übertragbar. Prasugrel oder Ticagrelor werden bei stabiler KHK nicht empfohlen, da keine Studien bekannt sind, die bei elektiver PCI eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel zeigen.

Zur Frage, wie lange die duale Thrombozytenaggregation durchgeführt werden soll, verweisen die Autoren der Leitlinie wegen der hohen Dynamik in diesem Bereich auf häufiger aktualisierte, spezialistische Leitlinien zum Beispiel der ESC.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-6 Patienten mit stabiler KHK und Indikation zur oralen Antikoagulation sollte nach elektiver Stent-Implantation eine duale Therapie aus oraler Antikoagulation und einem Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen werden.	↑
7-7 Eine Triple Therapie kann bei einzelnen Patienten mit hohem ischämischen Risiko für möglichst kurze Zeit erwogen werden.	↔

Die Empfehlung basiert auf einer systematischen Recherche nach Metaanalysen und RCT, die bei Patienten mit Z.n. PCI eine duale Therapie (orale Antikoagulation plus ein Thrombozytenaggregationshemmer) mit einer Triple Therapie (orale Antikoagulation plus zwei Thrombozytenaggregationshemmer) vergleichen. Dabei wurden drei unverblindete RCT und eine Metaanalyse identifiziert. Weitere Studien stehen derzeit noch aus (Apixaban: AUGUSTUS-ACS-PCI, Edoxaban: ENTRUST-AF-PCI).

Die Metaanalyse schloss neun Kohortenstudien (5 288 Patienten) und zwei RCT (WOEST und PIONEER AF-PCI) ein. Die RE-DUAL PCI Studie (siehe unten) wurde außerhalb des Suchzeitraums der Metaanalyse publiziert. Die eingeschlossenen Kohortenstudien wurden als methodisch hochwertig bewertet. Schwere Blutungen traten unter einer Triple Therapie deutlich häufiger auf (RR 1,54, 95% KI 1,20; 1,98), während sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität (RR 0,98, 95% KI 0,68; 1,43) oder der Myokardinfarktrate (RR 0,85, 95% KI 0,67; 1,09) zeigte. [228]

In den drei RCT erhielt die Kontrollgruppe eine Triple Therapie aus einem Vitamin K Antagonisten, einem P2Y12-Inhibitor und ASS, während die Interventionsgruppe eine duale Therapie aus oraler Antikoagulation und P2Y12-Inhibitor erhielt [229–231]. Es wurde somit kein RCT identifiziert, der die Kombination aus oraler Antikoagulation plus ASS untersuchte.

In die Studie RE-DUAL PCI (n = 2725, Follow-up 14 Monate) [229] und die Studie PIONEER AF-PCI (n = 2124, Follow-up 12 Monate) [230] wurden nur Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Z.n. PCI eingeschlossen. In der WOEST-Studie (n = 573, Follow-up 12 Monate) [231] hatten etwa 70% der Patienten Vorhofflimmern, bei 30% bestand eine andere Indikation für die orale Antikoagulation (u.a. mechanischer Herzklappenersatz, Z.n. Lungenarterienembolie, apikales Aneurysma). Der Anteil an Patienten mit stabiler KHK lag zwischen ca. 70% (WOEST) und 40% (PIONEER AF-PCI).

Nur in der WOEST-Studie erhielten die Kontroll- und Interventionsgruppe die gleiche orale Antikoagulation, nämlich einen Vitamin-K-Antagonisten. In den beiden anderen Studien erhielt die Interventionsgruppe eine duale Therapie mit einem NOAK, bei PIONEER AF-PCI mit Rivaroxaban 15 mg/Tag, bei RE-DUAL PCI mit Dabigatran zweimal täglich 110 mg oder 150 mg.

Primärer Endpunkt waren in allen drei RCT schwere Blutungen. Die Blutungshäufigkeit war unter der dualen Therapie zwischen ca. 30% (RE-DUAL PCI) und 60% (WOEST) reduziert. Die Risikoreduktion zwischen den RCT ist schwer vergleichbar, da sich die Definitionen für den Endpunkt „schwere Blutung“ unterscheiden.

Sekundärer Endpunkt war ein jeweils unterschiedlich definierter Kompositendpunkt kardiovaskulärer Ereignisse. Die WOEST-Studie und die Studie PIONEER AF-PCI waren nicht ausreichend gepowert, um eine Nicht-Unterlegenheit der Dualen Therapie bezüglich der kardiovaskulären Ereignisrate nachzuweisen. Die Studie RE-DUAL PCI erreichte eine ausreichende Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit, wenn sie beide Dabigatran-Gruppen kombinierte. Bei diesem Vergleich zeigte sich eine sehr ähnliche Ereignisrate für den Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt, Apoplex, systemischer Embolie, Tod und ungeplanter Revaskularisation (13,7% vs 13,4%, HR 1,04, 95% KI 0,84; 1,29, $p = 0,005$). Durch das unverblindete Design ist der Endpunkt „ungeplante Revaskularisation“ einem hohen Verzerrungsrisiko ausgesetzt. Ohne Einschluss ungeplanter Revaskularisationen konnte keine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen werden (Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt, Apoplex, systemischer Embolie und Tod: 9,6% vs 8,5%, HR 1,17, 95% KI 0,90; 1,53, $p = 0,11$).

Die Autoren der NVL sehen das deutlich geringere Blutungsrisikos bei der initialen dualen Therapie im Vergleich zur Triple Therapie als belegt. Gleichzeitig ist ihrer Einschätzung nach von einer ähnlichen kardiovaskulären Ereignisrate auszugehen. Bei Patienten mit Z.n. elektiver PCI, d.h. bei verhältnismäßig geringem thrombembolischem Risiko, empfehlen die Autoren der NVL deshalb die duale Therapie. Im Einzelfall kann bei hohem ischämischen Risiko eine Triple Therapie für möglichst kurze Zeit erwogen werden.

Als P2Y12-Inhibitor wurde in der dualen Therapie fast ausschließlich Clopidogrel untersucht. In der WOEST-Studie wurde nur Clopidogrel eingesetzt und auch bei RE-DUAL PCI und PIONEER AF-PCI erhielt die Mehrheit der Patienten Clopidogrel. Zu Ticagrelor liegen deshalb nur sehr wenig Daten vor (10% der Patienten bei RE-DUAL PCI und 4% der Patienten bei PIONEER AF-PCI), zu Prasugrel gibt es nahezu keine Daten aus randomisierten Studien (1% der Patienten bei PIONEER AF-PCI). Bei Patienten ohne ASS in der Vormedikation sollte nach Einschätzung der Autoren der NVL während oder unmittelbar nach PTCA eine Aufsättigung mit ASS erfolgen. Anschließend kann die duale Therapie nach aktueller Studienlage am ehesten mit der Kombination aus Clopidogrel plus Marcumar, Rivaroxaban oder Dabigatran fortgeführt werden.

Zur Frage, wie lange die duale Thrombozytenaggregation durchgeführt werden soll, verweisen die Autoren der Leitlinie analog zur Empfehlung 7-5 auf häufiger aktualisierte, spezialistische Leitlinien zum Beispiel der ESC.

7.1.3 Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-8 Patienten mit stabiler KHK soll nach elektiver aortokoronarer Bypass-Operation eine alleinige Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg empfohlen werden.	↑↑

In einer systematischen Recherche wurde eine Metaanalyse identifiziert, die eine ASS-Monotherapie mit Clopidogrel plus ASS verglich. Die Metaanalyse schloss fünf kleinere, überwiegend unverblindete RCT ein (986 Patienten, Follow-up 1-12 Monate). Es zeigte sich kein Effekt auf die Gesamtmortalität oder die Myokardinfarktrate bei insgesamt geringen Ereigniszahlen. Unter der Kombination von Clopidogrel mit ASS waren nicht-ACVB assoziierte Blutungen numerisch etwas häufiger (10/366 = 2,7% vs 6/364 = 1,6%, RR 1,50, 95% KI 0,55; 4,11) [232]. Die Empfehlung basiert auf der Abwägung des erhöhten Blutungsrisikos und des unsichereren Nutzens einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei dieser Patientengruppe. Die erhöhte Blutungsrate erscheint gut vereinbar mit pathophysiologischen Überlegungen und Studienergebnissen aus anderen Patientenpopulationen [233].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-9 Nach elektiver aortokoronarer Bypass-Operation und Notwendigkeit zur oralen Antikoagulation sollte postoperativ eine alleinige orale Antikoagulation empfohlen werden.	↑

In einer systematischen Recherche wurden keine Metaanalysen identifiziert, welche den Effekt einer zusätzlichen Gabe von ASS bei Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation und Z.n. aortokoronarer Bypassoperation untersuchten. Die Autoren der NVL gehen davon aus, dass eine Bypassoperation keine Indikation für eine intensivierte Thrombozytenaggregationshemmung darstellt. Diese Einschätzung basiert auf der Evidenz zu 7-8. Analog zur Empfehlung 7-4 empfehlen die Autoren der NVL deshalb nach aortokoronarer Bypass-OP keine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung.

7.1.4 Z.n. akutem Koronarsyndrom

Die Leitliniengruppe hat sich darauf verständigt, keine Empfehlungen zur Thrombozytenaggregationshemmung beim akuten Koronarsyndrom zu formulieren, da der Fokus der NVL auf der chronischen KHK liegt. Zum akuten Koronarsyndrom sind Empfehlungen der ESC-Guideline verfügbar.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche zu Ticagrelor und Prasugrel finden sich im Leitlinienreport.

7.2 Lipidsenker

Basis der lipidsenkenden Therapie sind Lebensstiländerungen, insbesondere körperliche Aktivität, Tabakkarenz und eine adäquate Kalorienaufnahme (siehe auch Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie). Bei erhöhten Triglyzeridspiegeln kommt der Alkoholkarenz eine besondere Bedeutung zu. Zur medikamentösen Lipidsenkung stehen Statine, Cholesterinresorptionshemmer, PCSK9-Inhibitoren, Fibrate und Anionenaustauscher zur Verfügung. Auf Grund ihres negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses sind Nikotinsäurederivate in Deutschland nicht mehr zugelassen [234]. Für Anionenaustauscher wurde bislang in Studien keine Prognoseverbesserung bei Patienten mit KHK nachgewiesen [235]. Fibrate besitzen nach Einschätzung der Autoren der NVL auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils keine klinische Relevanz mehr.

7.2.1 Statine

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-10 Allen Patienten mit KHK soll unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit dauerhaft ein Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.	↑↑↑

Die strukturierte Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen systematischen Review einer NICE-Guideline (Endpunkt Gesamtmortalität: 15 RCT, n = 60 166). Ergänzend ziehen wir die Analysen der Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration heran, die auf Individualdaten basieren (CTT 2005: 14 RCT, n = 90 056; CTT 2010: 21 RCT, n = 170 000).

Effektivität: Der systematische Review von NICE zeigte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität für Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung: Bei einem durchschnittlichen Follow-up von etwa vier Jahren lag die Mortalität bei 9,9% im Statin-Arm versus 11,4% im Placebo-Arm, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 13% (95% KI 0,83; 0,91) bzw. 15 verhinderten Todesfällen pro 1 000 behandelten Patienten (10 weniger bis 19 weniger). Die Reduktion der Gesamtmortalität wurde hauptsächlich durch eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität erreicht. Das relative Risiko für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt wurde um 30% reduziert (95% KI 0,66; 0,75), entsprechend 22 verhinderten Myokardinfarkten (19 weniger bis 25 weniger) pro 1 000 Patienten (Ereignisrate von 5,1% im Statin-Arm vs 7,3% im Placebo-Arm). Das relative Risiko für einen Apoplex nahm um 22% ab (95% KI 0,72; 0,84), entsprechend 11 verhinderten Schlaganfällen (8 weniger bis 14 weniger) pro 1 000 Patienten (Ereignisrate von 4,0% im Statin-Arm vs 5,2% im Placebo-Arm). [235]

Die Ergebnisse von NICE sind nur eingeschränkt mit der Analyse der CTT-Collaboration vergleichbar. Der Review der NICE-Guideline schloss nur RCT mit kardiovaskulär vorerkrankten Patienten ein [235]. In der CTT-Analyse von 2005 machten kardiovaskulär erkrankte Patienten dagegen 62% der Studienpopulation aus [236], 2010 sogar nur noch 46% [237]. Ohne eine Subgruppenanalyse ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse deshalb erschwert. Allerdings errechnete die CTT-Collaboration für mehrere Endpunkte, wie viele Ereignisse pro 1000 Patienten mit KHK über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren verhindert werden. Dabei wurde der Effekt der Primärstudien gewichtet in Abhängigkeit von der absoluten LDL-Differenz, die in der jeweiligen Studie zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach einem Jahr erreicht wurde und hieraus für jeden Endpunkt die durchschnittliche relative Risikoreduktion pro 1mmol/l (39 mg/dl) LDL-Senkung errechnet. Bezogen auf die kardiale Mortalität gelangte die CTT-Collaboration zu einer sehr ähnlichen Einschätzung wie NICE: Über einen Behand-

lungszeitraum von 5 Jahren werden laut CTT pro 1mmol/l LDL-Senkung 14 kardiale Todesfälle pro 1 000 Patienten verhindert. Für den Kompositendpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex) ermittelte die CTT-Collaboration eine relative Risikoreduktion von ca. 20% pro 1mmol/l LDL-Senkung, entsprechend 48 verhinderten kardiovaskulären Ereignisse pro 1 000 Patienten mit KHK über einen Zeitraum von 5 Jahren. [236]

Sicherheit: Unter einer Statintherapie kommt es laut einer Analyse von NICE zu einer durchschnittlichen HbA1c-Erhöhung von 0,3%/Jahr und zu einem vermehrten Neuauftreten von Diabetes mellitus. Der ätiologische Zusammenhang ist noch unklar. Die Metaanalyse hat eine Inzidenzrate von 4,7% im Statinarm vs 4,3% im Placeboarm aufgezeigt. Dies entspricht 40 zusätzlichen Diabetes-Fällen (10 mehr bis 70 mehr) unter Statintherapie pro 10 000 Patienten. [235]

Eine Studie zur Sekundärprophylaxe (SPARCL) bei 4 731 Patienten mit Z.n. Apoplex zeigte eine erhöhte Rate von hämorrhagischen Schlaganfällen unter Atorvastatin 80 mg (2,3% vs 1,4%, $p = 0,008$). Die Metaanalyse der CTT-Collaboration ergab unter Einbezug dieser Studie ein relativ erhöhtes Risiko von 21% pro 1mmol/l LDL-Senkung für das Auftreten hämorrhagischer Schlaganfälle (95% KI 1,05; 1,41). Die absolute Risikoerhöhung ist auch hier von dem Ausgangsrisiko des Patienten abhängig. Für Patienten ohne bekannte zerebrovaskuläre Erkrankungen geht die CTT-Collaboration von einigen wenigen zusätzlichen hämorrhagischen Schlaganfällen pro 10 000 Patienten aus. [237]

Rhabdomyolysen unter Statintherapie sind sehr selten. Unter ca. 130 000 Patienten traten während einer medianen Follow-up Dauer von 4,8 Jahren 14 Rhabdomyolysen unter Statintherapie und 9 Rhabdomyolysen unter Placebo auf. Dies entspricht einer zusätzlichen Rhabdomyolyse pro 10 000 Patienten über eine fünfjährige Statintherapie. [237]

Muskelbeschwerden unter Statintherapie treten zumeist ohne oder nur mit einer geringfügigen CK-Erhöhung auf. Die Rolle eines Nocebo-Effektes wurde in einer post-hoc Analyse der Studie ASCOTT-LLA geprüft, in der Patienten zunächst verblindet zu Atorvastatin 10mg/d oder Placebo randomisiert wurden und in der anschließenden Extensionsphase auf Wunsch Atorvastatin open-label erhielten (RCT: $n = 10\,180$ Patienten, Extension: $n = 9\,899$). Während der verblindeten Behandlung klagten Patienten unter Atorvastatin ebenso häufig über Muskelbeschwerden wie unter Placebo (2,03%/Jahr vs 2,00%/Jahr). Dagegen wurden in der open-label Extensionsphase Muskelbeschwerden von Atorvastatin-Nutzern um ca. 40% häufiger berichtet als von Patienten ohne Atorvastatin (1,26%/Jahr vs 1,00%/Jahr). [238]

Die Autoren bewerten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Statintherapie als deutlich positiv. Zudem besteht eine langjährige klinische Erfahrung bei unselektierten Patienten. Nach Einschätzung der Autoren zeigt diese eine gute Verträglichkeit auch der Langzeittherapie.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-11 Bei Nebenwirkungen unter Statinen soll durch Reduzierung der Dosis oder Um- setzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung ver- sucht werden.	↑↑

Muskuläre Beschwerden mit einem CK-Wert $< 10 \times \text{ULN}$ sind die Hauptursache, dass eine Fortsetzung der Statin-Therapie überhaupt nicht bzw. nicht in der angestrebten Dosis möglich ist (siehe oben). Angelehnt an das Consensus Statement der ESC/EAS vertreten die Autoren einen klinischen Diagnosealgorithmus, welcher die Höhe der CK-Werte und die zeitliche Assoziation der Beschwerden mit der Statin-Therapie berücksichtigt. Der Feststellung muskulärer Beschwerden unklarer Ursache folgt dabei zunächst eine wash-out Phase von 2-6 Wochen und anschließend eine Re-Exposition mit einem anderen Statin. Ein Zusammenhang der muskulären Beschwerden mit der Statin-Therapie wird angenommen, wenn Patienten mit einer CK-Erhöhung $< 4 \times \text{ULN}$ drei verschiedene Statine nicht tolerieren bzw. wenn muskuläre Beschwerden bei einer CK-Erhöhung $> 4 \times \text{ULN}$ unter zwei verschiedenen Statinen auftreten. [239]

Statine werden nach der Stärke ihrer durchschnittlichen prozentualen LDL-Senkung in drei Gruppen eingeteilt (modifiziert nach [240]) (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Übersicht Statindosierungen

Intensität	Statin und Dosierung	Relative LDL-Reduktion
Niedrig	Lovastatin 20 mg Pravastatin 10-20 mg Simvastatin 10 mg	< 30%
Moderat	Atorvastatin 10-20 mg* Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg* Pravastatin 40-80 mg* Lovastatin 40 mg	30-49%
Hoch	Atorvastatin 40-80 mg* Rosuvastatin 20-40 mg**	≥ 50%

* in Placebo-kontrollierten Studien an Patienten mit KHK untersucht [241]

** in der Sekundärprävention nur bei Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz untersucht, siehe unten

Bei jedem Statin führt eine Verdopplung seiner Dosis zu einer zusätzlichen LDL-Senkung von etwa 5-6%. Während Atorvastatin 20mg beispielsweise den LDL-Wert um 43% senkt, erreicht eine Steigerung auf Atorvastatin 80mg eine LDL-Senkung um 55%. Die Höhe der prozentualen LDL-Senkung ist unabhängig von den LDL-Ausgangswerten. Die gleiche Statindosis führt deshalb zu einer umso größeren absoluten LDL-Senkung, je höher der LDL-Ausgangswert ist. [242]

Neben der LDL-Senkung wirken sich Statine auch auf andere Lipidparameter aus. Statine steigern den HDL-Wert um durchschnittlich 0,07mmol/l ohne nachweisbaren Zusammenhang zur Dosierung. Der Triglyceridspiegel kann ebenfalls leicht abfallen [242]. Außerdem verbessern Statine die stickstoffmonoxidabhängige Endothelfunktion und zeigen antioxidative und antiinflammatorische Effekte (sogenannte pleiotrope Effekte, z. B. [243]).

Es bestehen zahlreiche Interaktionen zwischen Statinen und anderen Medikamenten, die in erster Linie über Cytochrom P-450, aber auch über Glykoprotein P-gp vermittelt sind. Diese Wechselwirkungen sind bei der Dosistitrierung und Wahl des Statintyps zu beachten. Beispielsweise gelten 20mg als maximale Dosierung von Simvastatin, wenn eine Komedikation mit Amiodaron, Amlodipin, Ranolazin oder bestimmten Antibiotika vorliegt. Besondere Vorsicht ist darüber hinaus bei HIV-Patienten geboten. [244]

Besondere Patientengruppen

Frauen: Frauen sind in Studien zur Statintherapie im Vergleich zu Männern unterrepräsentiert (Frauenanteil bei 27 in die CTT-Analyse eingeschlossenen Studien durchschnittlich 27%). In Primärstudien wurde deshalb oftmals kein signifikanter Effekt der Statintherapie für Frauen nachgewiesen. Die Metaanalyse der CTT-Collaboration zeigte, dass die Gesamtmortalität bei Männern und Frauen durch Statine in ähnlicher Stärke gesenkt wird (bei Männern 10%, bei Frauen 9%, kein Hinweis auf Heterogenität). Bezüglich des Kompositendpunkts aus schweren kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex) unterschied sich die Effektivität in Abhängigkeit von dem kardiovaskulären Risiko: Bei Frauen ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung bestand auch nach Korrektur nicht-geschlechtsspezifischer Unterschiede ein etwas geringerer protektiver Effekt als bei Männern. Bei bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder einem 5-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20% hatten Statine bei Frauen und Männern einen ähnlichen Effekt auf die Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse. [241]

Hohes Lebensalter: Die Analyse der CTT-Collaboration zeigte eine altersunabhängige relative Risikoreduktion für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex) [237]. Da bei alten Patienten das Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse 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. Je stärker bei einem Patienten nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen im Vordergrund stehen, desto geringer ist der für ihn zu erwartende Benefit.

Niereninsuffiziente Patienten: Patienten mit einer Niereninsuffizienz sind in Studien zu Statinen unterrepräsentiert. In der CTT-Analyse (28 RCT, 183 419 Studienteilnehmer) hatten 3% der Patienten eine GFR < 30ml/min ohne Notwendigkeit zur Dialyse, weitere 4% waren dialysepflichtig. Die Studienteilnehmer waren durch die Ausschlusskriterien der Primärstudien stark vorselektioniert: Nur 16% der Studienteilnehmer mit einer GFR < 30ml/min hatten eine bekannte KHK. Subgruppenanalysen ergaben – bei verhältnismäßig geringen Ereignis-

zahlen – keine signifikanten Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte für Patienten mit einer GFR < 30ml/min. Auch Trendanalysen zeigten mit zunehmender Niereninsuffizienz geringere proportionale Effekten auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse (KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex) mit Ausnahme der koronaren Revaskularisation. [245]

Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ischämischer Genese:

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-12 Bei Auftreten einer Herzinsuffizienz sollte bei Patienten mit KHK eine Statin-Behandlung fortgeführt werden, vor allem in zeitlicher Nähe zu akuten koronaren Ereignissen.	↑

Durch eine systematische Recherche wurden vier RCT identifiziert. Zwei kleine RCT mit open-label Design zeigten einen signifikanten Effekt der Statintherapie auf klinische Endpunkte bei herzinsuffizienten Patienten, ihre Aussagekraft ist jedoch auf Grund ihrer sehr kleinen Fallzahl und der fehlenden Verblindung begrenzt. [246,247]

GISSI-HF (4574 Patienten, 90% mit LV-EF < 40%, Follow-up 3,9Jahre) fand unter Rosuvastatin 10mg/d zwar eine deutliche Senkung des LDL-C von absolut 1mmol/l, aber keine Reduktion der Gesamtmortalität (29% vs 28%; HR 1,00, 95,5% KI 0,89; 1,22, p = 0,9), der kardiovaskulären Mortalität, der Häufigkeit von Myokardinfarkten oder der Anzahl hospitalisierter Patienten. Die Studienergebnisse sind limitiert durch die fehlende Adhärenz von etwa einem Drittel der Patienten. Eine ergänzende per-protocol Analyse (ausschließlich Analyse von Patienten mit einer Einnahmetreue > 80%) zeigte allerdings ebenfalls keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität. Auch die Subgruppenanalyse der Patienten mit ischämischer Genese der Herzinsuffizienz (40% der Studienpopulation) war ohne signifikante Ergebnisse. [248]

CORONA (5 011 Patienten, 100% LV-EF < 40%, Follow-up 2,7Jahre) untersuchte ebenfalls Rosuvastatin 10mg/d bei herzinsuffizienten Patienten. Im Unterschied zu GISSI-HF wurden hier ausschließlich Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz ischämischer Genese eingeschlossen. Teilnehmen konnten nur Patienten mit stabiler KHK (Ausschluss bei einem Myokardinfarkt < 6 Monate oder instabiler Angina pectoris < 3 Monate). Die absolute LDL-C Senkung war mit 1,6mmol/l ausgeprägter als bei GISSI-HF, vermutlich bedingt durch die bessere Adhärenz der Studienteilnehmer (Abbruch der Studienmedikation bei etwa 20% der Patienten). Trotzdem zeigte auch CORONA lediglich einen positiven Trend auf die Gesamtmortalität (11,6% vs. 12,2%; HR 0,95; 95% KI 0,86; 1,05) und auf den primären Endpunkt der Studie, eine Kombination aus Myokardinfarkt, Apoplex oder kardiovaskulär bedingtem Tod (11,4% vs 12,3%; HR 0,92; 95% KI 0,83; 1,02). Bezüglich der Hospitalisierungen fand CORONA eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen auf Grund kardiovaskulärer Erkrankungen, die sich bei der Gesamtzahl der Hospitalisierungen (2 193 vs 2 564, p < 0,001) deutlicher zeigte als bei der Anzahl hospitalisierter Patienten (1 104 vs 1 164 Patienten, p = 0,04). Hospitalisierungen auf Grund instabiler Angina wurden nicht signifikant beeinflusst, ebenso nicht die Rate an Myokardinfarkten oder Schlaganfällen [249]. Es bleibt deshalb unklar, welche kardiovaskuläre Erkrankung in ihrer Schwere oder Inzidenz positiv durch die Statintherapie beeinflusst wurde und deshalb seltener eine Hospitalisierung erforderte.

Zusammenfassend zeigte die vorliegende Evidenz keine Prognoseverbesserung durch Statine bei Patienten mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz. Nach Einschätzung der Autoren ist nicht ausreichend untersucht, wie sich die Beendigung einer etablierten Statintherapie auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Auf Grund des potentiell erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse empfehlen sie deshalb bei guter Verträglichkeit die Fortsetzung der Statintherapie.

7.2.2 Strategien der Lipidsenkung

Zur Lipidsenkung stehen zwei verschiedene Strategien zur Verfügung. Trotz der hier aufgeführten Unterschiede der Umsetzung der Statintherapie besteht vollständige Übereinstimmung, dass alle Patienten mit KHK von einer Statintherapie profitieren und entsprechend behandelt werden sollen.

Strategie der Festen Dosis Empfohlen von DEGAM und ACC/AHA	Zielwertstrategie Empfohlen von DGIM, DGK, DGPR, DGRW und ESC/EAS
Nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird dem Patienten eine feste Statindosis angeboten. Weitere Lipidbestimmungen oder Adjustierungen entfallen. Bei Patienten mit KHK ist in der Regel eine feste Hochdosisgabe sinnvoll. Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen. • In fast allen Lipidstudien wurden feste Dosen gegeben, damit verlässliche Evidenzgrundlage. • Orientiert sich an in Studien nachgewiesener Risikoreduktion. • Als klinische Strategie einfach, praktikabel und mit geringem Aufwand verbunden. • Unzureichend evaluierte Maßnahmen (Medikamente) werden vermieden.	Alle Patienten mit KHK haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, welches umso stärker vermindert wird, je ausgeprägter die Cholesterinsenkung ausfällt. Das LDL - Cholesterin soll auf <70 mg/dL ($<1,8$ mmol/L) gesenkt werden bzw. um $>50\%$ gesenkt werden, falls der LDL-Cholesterin - Ausgangswert im Bereich 70-135 mg/dL (1,8-3,5 mmol/L) liegt. Bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung oder Unverträglichkeiten sollte als Konsequenz individuell eine modifizierte Statindosis, der Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen überlegt werden. • Eine fixe Statindosis bewirkt individuell stark unterschiedliche LDL-Cholesterinsenkungen. • Die Zielwertstrategie ist eine individualisierte Vorgehensweise. • Die Zielwertstrategie steigert Arzt-Patienten-Kontakt und Adhärenz.

Die Strategie der festen Dosis (empfohlen von DEGAM und ACC/AHA)

Bereits 2008 hat die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) darauf hingewiesen, dass bei der Behandlung mit Statinen die „Strategie der festen Dosis“ sich am ehesten mit der Studienevidenz begründen lässt. Inzwischen vertreten weitere Fachgesellschaften und Organisationen diese Position; dabei haben die US-amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften (ACC/AHA - 2013), die Veteranen-Versorgung (2014) und die Taskforce für präventive Untersuchungen (2016) die größte Beachtung gefunden. Die veränderten Empfehlungen werden ausdrücklich damit begründet, dass nur valide Evidenz aus randomisierten-kontrollierten Studien mit patienten-relevanten Zielkriterien als Beleg akzeptiert werden kann [250].

Die bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit der Statine setzten überwiegend eine feste Dosis ein [237]. Nur bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Eine Titration mit Dosiserhöhung und Einsatz von zusätzlichen Medikamenten wurde lediglich in der CARE-Studie [251] geprüft. Auch in den Hochdosisstudien wurden jeweils feste Dosen von Statinen miteinander verglichen. Eine Titrierung auf die heute propagierten Zielwerte wurde in keiner der kontrollierten Studien evaluiert. Damit ist die Evidenzbasierung der "Strategie der festen Dosis" weniger spekulativ und empirisch verlässlicher als die alternativen Vorgehensweisen.

Zahlreiche Untersuchungen haben eine Assoziation zwischen einem Absinken des Lipidspiegels und koronarpräventiver Wirkung unter der Behandlung gezeigt [252]. Dabei dürften neben der biologischen Wirkung die Einnahmetreue der Patienten und Confounder eine Rolle spielen. Diese konnten in der Heart Protection Study [253], 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-Senkung bestimmt werden konnte. In der späteren Behandlungsphase unterschied sich die Gruppe mit deutlicher LDL-Senkung jedoch nicht von der Gruppe ohne bzw. mit einem geringen LDL-Abfall in Bezug auf die relative Reduktion klinisch relevanter Endpunkte. Entsprechend schlagen die Autoren einer Metaanalyse zur Behandlung von Diabetikern mit Statinen die Revision von Leitlinien in Bezug auf die Zielwertstrategie vor [254]. Eine vom Baseline LDL-Cholesterin unabhängige Wirkung zeigte eine Metaanalyse von 26 RCT [237].

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 [255]. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung. Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK in den USA nur zu 18% [256] bzw. 14% [257,258] das Ziel von einem LDL-Cholesterinspiegel <100 mg/dl erreichen. Ob die nur parental verabreichten PCSK9-Hemmer diese Situation verändern können, bleibt abzuwarten.

Eine konsequent verfolgte Titrationsstrategie ist komplex und aufwändig. Laborwerte müssen regelmäßig bestimmt werden, unterliegen aber einer hohen biologischen und methodischen Variabilität [259]; verschiedene Zielwerte sind auszuwählen, die Dosierung muss angepasst und zusätzliche Medikamente verschrieben werden. Mit zunehmender Komplexität erhöhen sich die Möglichkeiten für Fehler und Therapieabbrüche durch den Patienten. Es gibt außerdem Hinweise dafür, dass Vermarktungsstrategien mit einem Fokus auf der Lipidsenkung (im Gegensatz zur Risikoreduktion) dazu führen, dass unzureichend evaluierte bzw. weniger wirksame Medikamente verordnet werden (z. B. Verordnung von Ezitimib statt Statinen) [260]. Es fehlen belastbare Studien zu der Frage, wie sich bei einer konsequent verfolgten Zielwert-Strategie die Kombination verschiedener pharmakologischen Prinzipien, Polypharmazie (Interaktionen!), Komorbiditäten (höhere Altersgruppen) und längere Einnahmezeiten als in den publizierten Studien auf das Ergebnis (erwünschte und unerwünschte Wirkungen) auswirken.

Der Fokus auf der für den Patienten erreichbaren Risikoreduktion erlaubt es, die klinischen Effekte neuer pharmakologischer Wirkprinzipien realistisch einzuschätzen. Dabei wird deutlich, dass die Wirkungen von Ezitimib und Evolocumab mit absoluten Risikoreduktionen < 2% marginal sind. Die klinische Wirkung des ersten entsprechend untersuchten PCSK9-Hemmers liegt damit unter den Erwartungen [261]. Aus der Sicht einer risikoorientierten Behandlungsstrategie ergibt sich ein Stellenwert für die neuen Substanzen am ehesten bei Patienten mit partieller oder vollständiger Statin-Intoleranz. Allerdings muss für diese Patientengruppe eine Wirkung von Studien mit den neuen Substanzen als zusätzliche Maßnahme zu Statinen extrapoliert werden.

Empfehlungen/Statements (DEGAM und ACC/AHA)	Empfehlungsgrad
7-13 Allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit soll eine feste Hochdosis-Statintherapie empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen.	↑↑

Die Hochdosis-Statintherapie reduzierte in der Metaanalyse von NICE bei Patienten mit KHK signifikant die Häufigkeit nicht-tödlicher Myokardinfarkte im Vergleich zur moderaten Dosis mit einer ARR von 1% über einen durchschnittlichen Follow-up von etwa 5 Jahren (1 058/177 730 = 6% vs 1 247/17 720 = 7%). Dies entspricht etwa 11 zusätzlich verhinderten Myokardinfarkten pro 1 000 Patienten [235]. Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis gelangte die Metaanalyse der CTT (Myokardinfarktrate intensive vs nicht-intensive Statintherapie: 1,3%/Jahr vs 1,5%/Jahr). Die CTT analysierte zusätzlich den Effekt der Hochdosis-Statintherapie auf einen Kompositendpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revascularisation, Apoplex). Durch eine intensive Statintherapie wurde eine zusätzliche relative Risikoreduktion von 15% (95% KI 18-11) erreicht, entsprechend einer ARR von 0,8%/Jahr (4,5%/Jahr vs 5,3%/Jahr). Koronare Revascularisationen waren mit einem Anteil von 60% die häufigsten kardiovaskulären Ereignisse des Kompositendpunkts [237]. Ein Effekt auf die Mortalität durch die Steigerung der Statintherapie wurde weder in der CTT-Analyse noch von NICE gezeigt.

Im Vergleich zu einer moderaten Statindosis besteht unter einer Hochdosis-Therapie ein ca. 60% erhöhtes Risiko (RR 1,5 vs RR 2,57) für das Auftreten von Transaminasenanstiegen (GOT/GPT > 3fach des oberen Normwerts). Dies entspricht einem zusätzlichen Transaminasenanstieg bei 1 000 Patienten (3 von 1 000 Patienten mit moderater Statindosis vs 4 von 1 000 Patienten mit Hochdosis-Statintherapie). Die Rate an Neudiagnosen von Diabetes mellitus ist unter einer Hochdosis-Therapie im Vergleich zu einer moderaten Statintherapie mit 12% geringgradig erhöht (RR 1,11 vs RR 1,25), entsprechend einer zusätzlichen Neudiagnose von Diabetes mellitus (5 von 1 000 Patienten mit moderater Statindosis vs 6 von 1 000 Patienten mit Hochdosis-Statintherapie) [262]. Aus Sicht der DEGAM und der ACC/AHA werden diese Nachteile einer Hochdosis-Therapie bei bekannter KHK weit aus überwogen durch die erreichbare Reduktion von Re-Infarkten.

Die Zielwert-Strategie (empfohlen von DGIM, DGK, DGPR und ESC/EAS)

Empfehlungen/Statements (DGIM, DGK, ESC/EAS)	Empfehlungsgrad
7-14 Bei Patienten mit einer chronischen KHK soll der LDL-Cholesterinspiegels auf den Zielwert < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) gesenkt werden oder - wenn der LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl (1,8 und 3,5 mmol/l) liegt – eine mindestens 50%ige Reduktion erzielt werden.	↑↑

Die aktuellen gemeinsamen Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) zur Behandlung von Dyslipidämien (Catapano et al. 2016) empfehlen eine additive lipidsenkende Therapie in Abhängigkeit von der Höhe des LDL-Wertes. Diese Empfehlung basiert auf der These, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-Senkung ist, und stützt sich u.a. auf eine Analyse der CTT-Collaboration 2010. Diese zeigt eine verringerte Heterogenität zwischen verschiedenen Statin-Studien bei Wichtung der relativen Risikoreduktion pro 1mmol absoluter LDL-Senkung. [237]

Die log-lineare Assoziation zwischen absoluter LDL-Senkung und relativer Risikoreduktion wurde außerdem in einer Metaanalyse bei neun verschiedenen lipidsenkenden Interventionen untersucht (49 RCT, 312 175 Patienten, durchschnittliches Follow-up 4,3 Jahre). RCT zu Populationen mit besonderen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Metaanalyse wählte einen ähnlichen Kompositendpunkt wie die CTT-Analysen (kardiovaskuläre Mortalität, akutes Koronarsyndrom, koronare Revaskularisation, Apoplex). Für diesen Kompositendpunkt ergab sich unter Statintherapie eine relative Risikoreduktion von 23% pro 1mmol LDL-Senkung. Diät, ileale Bypass-Chirurgie, Gallensäurebinder, Ezetimib und PCSK-9 Inhibitoren erzielten ähnliche Ergebnisse. Obwohl die Analyse von Studien zu Fibraten und Niacin mit 6% eine deutlich geringere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zeigte, war statistisch die Heterogenität zu Statinen gering. Nur bei CETP-Inhibitoren fanden sich keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und eine deutliche Heterogenität im Vergleich zu Statinen. Aus methodischer Sicht problematisch ist die häufige Variation des Kompositendpunktes, da hierdurch das Ausmaß der relativen Risikoreduktion beeinflusst wird. So wurden beispielsweise bei einer Studie zu PCSK9-Inhibitoren [263] koronare Revaskularisationen nicht mitgezählt. Durch diese Veränderung des Kompositendpunktes ergab sich in der Metaanalyse eine doppelt so hohe relative Risikoreduktion. [252]

Für Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit wird auf Grund ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikos ein LDL-Wert von < 70mg/dl bzw. eine mindestens 50% Reduktion des LDL-Ausgangswertes angestrebt (siehe Empfehlung 7-14). Die praktische Umsetzung der Zielwertstrategie beinhaltet eine regelmäßige Überprüfung der Lipidparameter, da sich das Ausmaß der LDL-Senkung bei Patienten deutlich unterscheidet. Diese Variabilität zeigte sich beispielsweise in einer post-hoc Analyse einer Primärpräventionsstudie (JUPITER, 17 000 Patienten, medianes Follow-up 1,9 Jahre). Unter Rosuvastatin 20 mg/d erreichten 46% der Patienten eine LDL-Reduktion von 50% oder mehr, 43% eine LDL-Reduktion unter 50% und bei 11% blieb der LDL-Wert unverändert oder stieg an. Die Assoziation zwischen Adhärenz und LDL-Senkung wurde in der post-hoc Analyse nicht berichtet, obwohl aus der JUPITER-Studie bekannt ist, dass 25% der Patienten zum Studienende ihre Studienmedikation nicht mehr einnahmen. [264]

Die Umsetzbarkeit der Zielwertstrategie im Alltag der hausärztlichen Versorgung ist in der Regel unkomplizierter als das Erreichen von Blutdruck- oder Blutzuckerzielen. Zudem erscheint es plausibel, dass die Adhärenz des Patienten zu Statinen gestärkt wird, wenn die Bedeutung des LDL-Wertes als kardiovaskulärer Risikofaktor betont wird, gemeinsam zwischen Arzt und Patient ein LDL-Zielwert festgelegt wird und regelmäßig Gespräche über die erreichten Ziele geführt werden.

7.2.3 Ezetimib

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-15 Ezetimib kann Patienten mit KHK angeboten werden, wenn keine Hochdosis-Statintherapie toleriert wird (Strategie der festen Dosis) bzw. wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der maximal verträglichen Statindosis bei > 70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l liegt (Zielwertstrategie).	↔

Eine systematische Recherche ergab vier Übersichtsarbeiten und drei RCT, die auf Grund ihrer Aktualität nicht in den Übersichtsarbeiten erfasst waren. Die Ergebnisse der Metaanalysen werden durch IMPROVE-IT dominiert, da alle übrigen Studien zu Ezetimib deutlich kleinere Patientenpopulationen und deutlich kürzere Follow-ups aufweisen.

Bei IMPROVE-IT wurden ca. 18 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom zusätzlich zu einer Basistherapie mit Simvastatin 40mg entweder zu Ezetemib 10mg oder zu Placebo randomisiert. Das mediane Follow-up betrug 6 Jahre. Es zeigte sich eine kleine Effektgröße bei nicht-tödlichem Myokardinfarkt (12,8% vs 14,4%, ARR 1,6%, NNT 375/Jahr, HR 0,87, 95% KI 0,80; 0,95, p = 0,002) und eine sehr kleine Effektgröße bei ischämischem Apoplex (3,4% vs 4,1%, ARR 0,7%, NNT 857/Jahr, HR 0,79, 95% KI 0,67; 0,94, p = 0,008). Dabei wurden als Myokar-

dinfarkte auch isolierte Enzymanstiege nach koronaren Revaskularisationen gewertet. In beiden Studienarmen bestand eine sehr hohe Drop-out Rate von 42%. Es wurde kein Effekt auf die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen. [265]

Die Kombination von Ezetimib mit Simvastatin 40mg führte zu einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion von ca. 17 % und einer zusätzlichen Senkung der Triglyceride um ca. 14% im Vergleich zur Monotherapie mit Simvastatin 40mg. Der HDL-Spiegel wurde durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib kaum beeinflusst. [265]

In den vorliegenden Metaanalysen und RCT zeigte sich keine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen oder Studienabbrüchen unter Ezetimib im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies betraf insbesondere auch Neudiagnosen von Diabetes mellitus und Malignomen sowie das Auftreten von Myopathien, Rhabdomyolysen, Erkrankungen der Gallenblase oder -wege und Transaminasen-Anstiege [265–271]. Allerdings bestand bei IMPROVE-IT ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil der gewählten Eskalationsstrategie (Simvastatin 80mg), dem insbesondere die Kontrollgruppe ausgesetzt war (27% vs 6%). [265]

Im Unterschied zur Statintherapie ist für Ezetimib keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität nachgewiesen. Ezetimib ist deshalb nach Einschätzung der Autoren nur als Mittel der zweiten Wahl bei Patienten einzusetzen, welche keine Hochdosis-Statintherapie vertragen bzw. nicht ausreichend auf sie ansprechen. Dies schließt auch Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz ein. Für diese Patienten muss allerdings eine Extrapolation erfolgen, da keine Studien mit kardiovaskulären Endpunkten zu einer Monotherapie mit Ezetimib vorliegen.

7.2.4 PCSK9-Inhibitoren

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-16 Patienten mit KHK können PCSK9-Inhibitoren angeboten werden, wenn keine Hochdosis-Statintherapie toleriert wird (Strategie der festen Dosis) bzw. wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der Kombinationstherapie aus maximal verträglicher Statindosis und Ezetimib bei > 140 mg/dl bzw. 3,6 mmol/l liegt (Zielwertstrategie).	↔
Sondervotum der AkdÄ PCSK9- Inhibitoren sollten nicht routinemäßig bei Patienten mit KHK eingesetzt werden, es sei denn der Einsatz der PCSK9-Inhibitoren erfolgt zur Vermeidung einer Lipid-Apherese (entsprechend AM-RiLi [272–274]).	⇓

Eine systematische Recherche ergab vier Übersichtsarbeiten und sechs RCT, die auf Grund ihrer Aktualität nicht in den Übersichtsarbeiten erfasst worden waren. Im März 2017 wurde mit FOURIER die erste Studie zu klinischen Endpunkten bei Evolocumab publiziert. Bei FOURIER wurden ca. 27 500 Patienten mit symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung (80% Z.n. Myokardinfarkt) zusätzlich zur laufenden Statintherapie zu Evolocumab oder Placebo randomisiert. Das Follow-up betrug 2,2 Jahre [275]. Eine Studie zu klinischen Endpunkten bei Alirocumab liegt noch nicht vor. Die längsten Studien zu Alirocumab haben ein Follow-up von 104 Wochen (ODYSSEY COMBO II, 720 Patienten) bzw. 78 Wochen (ODYSSEY Long Term, 2 341 Patienten).

Bei FOURIER zeigte sich eine kleine Effektgröße bei nicht-tödlichem Myokardinfarkt (3,4% vs 4,6%, ARR 1,2%, NNT 181/Jahr) und koronarer Revaskularisation (5,5% vs 7,0%, ARR 1,5%, NNT 144/Jahr), außerdem eine sehr kleine Effektgröße bei ischämischem Apoplex/TIA (1,7% vs 2,1%, ARR 0,4%, NNT 542/Jahr). Es wurde kein Effekt auf die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen [275]. Zwei Metaanalysen sahen eine sehr geringe Reduktion der Gesamtmortalität (ARR 0,22% bzw. 0,28%) [276,277], während ein Cochrane Review keinen signifikanten Effekt feststellte [278]. Keine Metaanalyse fand eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte zeigten sich in den Metaanalysen insgesamt geringere Effekte als bei FOURIER, was eventuell durch die mehrheitlich kürzere Dauer der eingeschlossenen RCT zu erklären ist.

Evolocumab und Alirocumab senkten in allen identifizierten Studien den LDL-Wert um etwa 50-60%. Außerdem wurde eine Senkung von Lp(a) um ca. 20-30% und ein geringfügiger Anstieg von HDL nachgewiesen. [276–278].

In einem RCT konnte die Apherese-Frequenz bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 62) unter Alirocumab um etwa die Hälfte reduziert werden. Allerdings wurden in dieser Studie deutlich höhere LDL-Werte akzeptiert als sie die Zielwert-Strategie anstrebt: Es erfolgte erst dann eine erneute Lipidapherese, wenn der LDL-Wert > 70% des Baseline-LDL überschritt, d.h. durchschnittlich bei einem LDL-Wert von 3,3 mmol/l. [279]

Bei der Gesamtzahl unerwünschter Effekte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen PCSK9-Inhibitoren und Kontrollgruppe. [276–278,280].

Das Risiko für lokale Injektionsreaktionen lag zwischen 1-4% und variierte deutlich in den einzelnen Studien [276,277]. Bezogen auf maligne Erkrankungen und das Neuauftreten von Typ-2-Diabetes wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen [278]. In einer Metaanalyse fanden sich basierend auf einer Auswertung von OSLER 2 und ODYSSEY LONG TERM eine erhöhte Rate an neurokognitiven Störungen [277]. EBBINGHAUS, eine Substudie von FOURIER, die im Anschluss durchgeführt wurde, prüfte die kognitive Funktion von 1 204 Patienten über ein Follow-up von 19,4 Monaten. Die retrospektive Selbsteinschätzung der Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Evolocumab-Gruppe. Auch die Testergebnisse bezüglich exekutiver Funktionen (primärer Endpunkt), Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, des episodischen Gedächtnisses und der psychomotorischen Reaktionszeit (sekundäre Endpunkte) unterschieden sich nicht. [281]

Im Unterschied zur Statintherapie ist für PCSK9-Inhibitoren keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität nachgewiesen. PCSK9-Inhibitoren sind deshalb nach Einschätzung der Autoren nur als Mittel der zweiten Wahl bei Patienten einzusetzen, welche keine Hochdosis-Statintherapie vertragen bzw. nicht ausreichend auf sie ansprechen. Für diese Patientengruppe muss jedoch eine Extrapolation erfolgen, da in der Fourier-Studie nur Patienten mit mindestens 20 mg Atorvastatin Äquivalenzdosis eingeschlossen waren (durchschnittliches Baseline-LDL 90 mg/dl).

Begründung der AkdÄ für das Sondervotum zur Empfehlung 7-16

Nach Einschätzung der AkdÄ ist der klinische Stellenwert der PCSK9-Inhibitoren derzeit nicht abschließend zu bewerten, da die Effekte der PCSK9-Inhibitoren auf die kardiovaskuläre Morbidität regional inkonsistent und quantitativ gering ausgeprägt sind.

Gesundheitsökonomischer Kommentar

Kommentar der DEGAM	Kommentar der DGIM, DGK und DGRW
Gesundheitsökonomische Analysen auf der Basis der Ergebnisse der FOURIER-Studie kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern bei den derzeitigen Preisen nicht kosteneffektiv ist [282–284]. Dadurch besteht die Gefahr, dass der Zugang zu dieser wirksamen und sicheren Behandlung weiter eingeschränkt wird, als dies eigentlich klinisch wünschenswert ist. Diese Einschränkungen können in restriktiv definierten Indikationen für eine Kostenübernahme durch das Gesundheitssystem, obligaten „Gatekeepern“ (Verordnung nur durch bestimmte Arztgruppen) oder erhöhten Kosten für Patienten (Selbstbeteiligungen, Vorlage bis zu Erstattung durch Krankenkassen) bestehen [285]. Nur wenn die Hersteller die Preise für diese Wirkstoffe deutlich senken, können Ungerechtigkeiten in der Versorgung mit diesen Medikamenten und Nachteile für andere Gruppen von Kranken (Opportunitätskosten) vermieden werden.	Entsprechend der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden derzeit PCSK9-Hemmer von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet, wenn alle konventionellen Maßnahmen ausgeschöpft sind und das LDL-Cholesterin über dem individuellen Zielwert liegt, insbesondere bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und bei Patienten mit deutlich erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Zu letzterer Gruppe gehören alle Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit. Die Erstverordnung muss laut G-BA durch einen Facharzt erfolgen (FA für Innere Medizin u. a.) oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechsel tätige Ärzte; die Weiterverordnung kann dann ein Allgemeinmediziner vornehmen.

7.2.5 Lipidapherese

In unserer systematischen Recherche wurden keine kontrollierten Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten gefunden. Zwei kleine RCT mit je ca. 40 Patienten sahen keinen Effekt auf ihre primären angiographischen Endpunkte nach einem Follow-up von 2 Jahren [286,287]. Bei 1,2% der Apherese-Prozeduren traten schwere Hypotonien auf (systolischer RR < 80 mmHg). [286]

Nach Ansicht der Leitliniengruppe stellt die Lipidapherese im Einzelfall eine mögliche Eskalationsstrategie dar. Diese Einschätzung stützt sich auf selektiv recherchierte Kohortenstudien, u.a. auf die Pro(a)LiFE-Studie. Diese untersuchte Patienten (n = 170) mit isolierter Lp(a)-Erhöhung. Bei der Mehrzahl der Patienten war eine KHK bei Studienbeginn bekannt. In einem Vorher-Nachher-Vergleich (2 Jahre vor vs 2 Jahre nach Beginn der Lipidapherese) zeigte sich eine verringerte kardiovaskuläre Ereignisrate (Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt und koronaren Revaskularisationen) von 0,41%/Jahr vs 0,09%/Jahr entsprechend einer ARR von 0,32%/Jahr unter Lipidapherese. [288]

7.3 Betarezeptorenblocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-17 Patienten nach Myokardinfarkt sollte für ein Jahr ein Betablocker empfohlen werden.	↑

Die strukturierte Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen systematischen Review der NICE-Guideline zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt. [262] Der Surveillance Report der Leitlinie [289] identifizierte eine Metaanalyse von Bangalore et al. [290] als relevante neue Evidenz, die eine Aktualisierung des NICE-Reviews erforderlich mache. In unsere qualitative Analyse wird sowohl der NICE-Review als auch die Metaanalyse von Bangalore einbezogen.

Die Analyse von NICE schloss nur Studien ein, bei denen maximal 30% der Patienten an Herzinsuffizienz litten. Bei Initiierung der Betablockertherapie innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn (48 RCT mit 77 719 Patienten, GRADE moderat) zeigte sich ein Trend zu einer reduzierten Gesamtmortalität (8,3% vs 8,7%, RR 0,95, 95% KI 0,91; 1,0). Ein knapp signifikantes Ergebnis bestand für den Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten nach Myokardinfarkt (8 RCT mit 19 406 Patienten, GRADE moderat, 11,2% vs 12,2%, RR 0,91, 95% KI 0,84; 0,99). Studien mit einem späteren Therapiebeginn (14 RCT, 17 642 Patienten) zeigten einen deutlicheren Effekt auf die Gesamtmortalität (RR 0,76, 95% KI 0,69; 0,83), ihre methodische Qualität wurde jedoch als sehr niedrig bewertet. [262]

Die Re-Infarktrate war bei initialer Betablocker-Therapie (13 RCT mit 65 846 Patienten, GRADE low) um ca. 20% reduziert (2,1% vs 2,5%, RR 0,81, 95% KI 0,73; 0,89), entsprechend 5 verhinderten Myokardinfarkten bei 1 000 Patienten (3 weniger bis 7 weniger). Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Analyse von Studien mit verzögertem Therapiebeginn (13 RCT mit 17 089 Patienten, GRADE very low, RR 0,79, 95% KI 0,69; 0,91). [262]

Ein Großteil der Studien zu Betablockern wurde durchgeführt, bevor Reperfusionstherapien verfügbar waren. Der Vergleich von Studien der „Reperusionsära“ (> 50% der Patienten mit Fibrinolyse/PCI behandelt) mit Studien der „Prä-Reperusionsära“ zeigte in einer Metaanalyse stark heterogene Effekte der Betablockertherapie (p = 0,02): In Studien, in denen überwiegend keine Reperfusionstherapie erfolgte, reduzierten Betablocker signifikant die Gesamtmortalität (IRR 0,86, 95% KI 0,79; 0,94). Dagegen zeigte sich kein signifikanter Effekt, wenn die Mehrzahl der Patienten eine Fibrinolyse oder PCI erhielt. [290]

Die Häufigkeit von Re-Infarkten wurde unter Betablockern unabhängig von der durchgeführten Reperfusionstherapie reduziert. Allerdings bestand bei Studien der Reperusionsära ein signifikanter Effekt nur innerhalb der ersten 30 Tage. In diesen Studien zeigte sich außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und eines kardiogenen Schocks unter Betablockern. Das Risiko einer Herzinsuffizienz war innerhalb der ersten 30 Tage nur geringfügig erhöht (IRR 1,10; 95% KI 1,05; 1,16), nahm bei einer Behandlungsdauer zwischen 30 Tagen und einem Jahr jedoch deutlich zu (IRR 3,83, 95% KI 1,56; 9,41). [290]

Die Wirksamkeit der verschiedenen Vertreter dieser Stoffgruppe ist nicht vergleichend untersucht worden. Nach Einschätzung der Autoren der NVL liegen bei Hypertonie und Z.n. Myokardinfarkt die besten Daten für Metoprolol vor, bei Herzinsuffizienz zusätzlich auch für Bisoprolol und Carvedilol. Vorteilhaft bei Patienten mit Diabetes mellitus oder COPD sind Beta-1-selektive Rezeptorenblocker ohne partielle antagonistische bzw. intrinsische sympathomimetische Aktivität (z. B. Bisoprolol, Metoprolol).

7.4 Hemmer des RAA-Systems

7.4.1 ACE-Hemmer

Die strukturierte Suche nach Übersichtsarbeiten ergab zwei systematische Reviews von NICE zur ACE-Hemmer-Therapie bei Patienten mit KHK und erhaltener systolischer Pumpfunktion (LVEF > 40%).

NICE identifizierte einen RCT (n = 1 252, Follow-up 1 Jahr), der ACE-Hemmer bei Patienten nach Myokardinfarkt mit erhaltener LV-EF untersuchte. Dieser RCT zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität und die Häufigkeit von Re-Infarkten, wobei seine methodische Qualität u.a. auf Grund einer hohen Abbruchrate als sehr gering eingeschätzt wurde. [262]

Bezüglich der Behandlung von Patienten mit stabiler KHK wurden drei RCT identifiziert. Die Gesamtmortalität war unter ACE-Hemmern um 15% reduziert (2 RCT, n = 11 047, Follow-up 3-5 Jahre, GRADE moderat, 9,2% vs 10,8%, RR 0,85, 95% KI 0,76; 0,96). Das Risiko für einen Re-Infarkt war ebenfalls signifikant geringer (3 RCT, n = 19 337, Follow-up 3-5 Jahre, GRADE moderat, 7,4% vs 8,6%, RR 0,86, 95% KI 0,78; 0,95). [215]

Auf Ebene der Einzelstudien fand nur ein RCT einen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität und Infarktrate [291]. Nach Einschätzung von NICE beruhen diese Effekte am ehesten auf abweichenden Baseline-Patientencharakteristika: Im Vergleich zu anderen RCT litten in dieser Population mehr Patienten an Diabetes mellitus, der durchschnittliche Ausgangsblutdruck war höher und weniger Patienten erhielten Lipidsenker. [215]

Die Leitliniengruppe betrachtet eine KHK nicht als eigenständige Indikation für einen ACE-Hemmer: Ihrer Einschätzung nach ist der Nutzen von ACE-Hemmern nicht ausreichend belegt für Patienten mit KHK, bei denen keine anderweitige Indikation zur ACE-Hemmer Therapie besteht, z. B. auf Grund eines Hypertonus oder einer Herzinsuffizienz. Bezüglich der Behandlung von Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [53] verwiesen.

7.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten

Ein NICE-Review identifizierte einen RCT, der AT1-Rezeptorantagonisten mit ACE-Hemmern bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion nach Myokardinfarkt verglich (n = 429, Follow-up 60 Tage). Die Mortalität und die Myokardinfarktrate unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant [262]. Analog zu den ACE-Hemmern betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit AT1-Rezeptorantagonisten. Bezüglich der Behandlung von Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [53] verwiesen.

7.4.3 Aldosteronantagonisten

Eine selektiv recherchierte Metaanalyse (10 RCT, n = 4 147) fand eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Aldosteronantagonisten bei Patienten nach STEMI (2,4% vs 3,9%; OR 0,62, 95% KI 0,42; 0,91, p = 0,01). Kein Unterschied zeigte sich bei der Häufigkeit von Myokardinfarkten, den Neudiagnosen von Herzinsuffizienz und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. Ein Einschlusskriterium der Metaanalyse war eine erhaltene LV-Funktion (LVEF > 40%) [292]. Allerdings erfolgte in einer der eingeschlossenen Primärstudien keine Überprüfung der LVEF [293] und in sieben weiteren lag die durchschnittliche bzw. mediane LVEF zwar über 40%, eine linksventrikuläre Dysfunktion war jedoch kein Ausschlusskriterium. Ein unbekannter Anteil der Patienten hatte somit bei Studienbeginn eine linksventrikuläre Dysfunktion (durchschnittliche bzw. mediane LVEF in den eingeschlossenen RCT 40%-52%, SD bis 12%) [294–300]. In der ALBATROSS-Studie, die das Gesamtergebnis der Metaanalyse wesentlich bestimmte, wurde außerdem keine LVEF-Bestimmung bei Studienbeginn durchgeführt, sondern erst zu einem unbestimmten Zeitpunkt bis sechs Monate nach Randomisierung. Zur Subgruppe der Patienten mit LVEF > 40% gehörten deshalb in der ALBATROSS-Studie auch Patienten mit initialer linksventrikulärer Dysfunktion, die sich im Studienverlauf unter optimaler Behandlung besserte. [296]

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe können die Ergebnisse der Metaanalyse nicht sicher auf Patienten mit STEMI und erhaltener linksventrikulärer Funktion bezogen werden, da nur zwei der zehn Primärstudien ausschließlich Patienten mit LVEF > 40% einschlossen. Analog zu den ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit Aldosteronantagonisten. Bezüglich der Behandlung von Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [53] verwiesen.

7.5 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris

7.5.1 Anfallskupierung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-18 Patienten mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnellwirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.	↑↑

Die Empfehlung stützt sich auf die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe und stellt einen Expertenkonsens dar. Nach Einschätzung der Autoren der NVL sind schnellwirksame Nitrate gut dafür geeignet, einen Angina pectoris Anfall zu durchbrechen. Für ihren sicheren Gebrauch ist eine adäquate Beratung des Patienten zu seinen Beschwerden und möglichen Alarmsymptomen wichtig (siehe Kapitel 5.3 Selbstmanagement).

Werden schnellwirkende Nitrate vorbeugend vor einer erwarteten Belastung eingesetzt, reduzieren sie das Risiko einer Koronarischämie, erhöhen dadurch die Schwelle für einen Angina-pectoris-Anfall und steigern auf diese Weise die Belastbarkeit. Hierdurch erleichtern sie zum Beispiel die erfolgreiche Durchführung eines Bewegungstrainings. Bei der bedarfsweisen Anwendung von Nitraten ist - im Unterschied zur Dauertherapie mit langwirksamen Nitraten – die Entwicklung einer Nitrattoleranz nicht bekannt.

7.5.2 Antianginöse Dauertherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-19 Die Wahl der antianginösen Medikation soll sich an den Komorbiditäten des Patienten und den möglichen unerwünschten Wirkungen orientieren.	↑↑

Bei alltagsrelevanten Einschränkungen trotz optimaler prognoseverbessernder Therapie stehen als antianginöse Medikation Betablocker, Kalziumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Ivabradin zur Verfügung. Ranolazin und Ivabradin sind als symptomatische Ergänzungstherapie zugelassen, wenn Betablocker nicht toleriert werden, und in Kombination mit Betablockern, wenn Patienten mit einer optimalen Betablocker-Dosierung unzureichend eingestellt sind. Eine Zulassung und Wirksamkeit von Ivabradin besteht nur bei stabilem Sinusrhythmus. [301,302]

Die Empfehlung stützt sich auf eine strukturierte Suche nach Übersichtsarbeiten. Zusätzlich wurden selektiv recherchierte Übersichtsarbeiten herangezogen. Die Evidenz wird zweistufig diskutiert: (1) Darstellung der vergleichenden Studien zum symptomatischen Effekt (2) Darstellung der Evidenz zur Wirkung der antianginösen Arzneimittel(-gruppen) auf das kardiovaskuläre Risiko.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gibt es derzeit keinen Nachweis der Über- oder Unterlegenheit einer bestimmten antianginösen Therapie bezüglich ihrer symptomatischen Wirkung:

- Ein NICE-Review verglich die antianginöse Wirksamkeit von Betablockern und Kalziumkanalblockern (4 RCT, n = 22 943). Die Metaanalyse ist dominiert durch eine sehr große Studie (n= 22 575), die Atenolol und Verapamil bei Patienten mit KHK und Hypertonus untersuchte [303]. Unter Kalziumkanalblockern traten Angina pectoris Beschwerden geringfügig seltener auf als unter Betablockern: Durchschnittlich ein Angina pectoris Anfall konnte bei einer neunwöchigen Behandlungszeit mit Kalziumkanalblockern verhindert werden. Obgleich statistisch signifikant, wurde dieser Effekt von NICE nicht als klinisch relevant beurteilt. [215]
- In einer Metaanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nitraten und Kalziumkanalblockern (5 RCT, n = 286) bzw. Nitraten und Betablockern (5 RCT, n = 170) bezüglich des Auftretens pectanginöser Beschwerden unter Belastung, der Häufigkeit von Angina pectoris Anfällen und dem Gebrauch kurzwirksamer Nitrate. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien war gering oder konnte auf Grund fehlender Angaben nicht beurteilt werden [304]. Bei einer Dauertherapie mit Nitraten tritt eine Wirkungsabschwächung auf. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser „Nitrattoleranz“ sind nicht vollständig geklärt. Eine Wirkungsabschwächung kann verhindert werden, wenn täglich ein nitratfreies Intervall von 8-12 Stunden eingehalten wird. [305]

- Zwei RCT verglichen Ivabradin mit einer alternativen antianginösen Medikation. Sowohl im Vergleich zu Atenolol (n = 939, Follow-up 4 Monate) als auch zu Amlodipin (n = 1 195, Follow-up 3 Monate) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens pectanginöser Beschwerden unter Belastung, der Häufigkeit von Angina pectoris Anfällen und dem Gebrauch kurzwirksamer Nitrate. [215]
- Ein Cochrane-Review identifizierte zwei kleinere RCT, welche Ranolazin mit Betablockern oder Ivabradin verglichen. Im Vergleich zu Atenolol (n = 158, Follow-up 28-40 Tage) und zu Ivabradin (n = 46, Follow-up 4 Wochen) zeigten sich ähnliche Effekte auf belastungsabhängige Angina pectoris Beschwerden. [306]

Abhängig von den Komorbiditäten des Patienten unterscheiden sich antianginöse Medikamente bezüglich ihrer Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse:

- Betablocker reduzieren die Gesamtmortalität und die Häufigkeit nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz (siehe NVL Chronische Herzinsuffizienz [53]). Außerdem senken sie das Risiko für nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in einem begrenzten Zeitraum nach Myokardinfarkt (siehe 7-17). Bei Patienten mit Hypertonus können nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse sowohl durch Betablocker als auch durch Kalziumkanalblocker verhindert werden. [307]
- Möglicherweise kann durch Ivabradin bei bestimmten Patienten mit HFrEF (LV-EF $\leq$ 35%, stabiler Sinusrhythmus, Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, Ruheherzfrequenz $\geq$ 75/min) die Häufigkeit von Hospitalisierungen reduziert werden. (siehe NVL Chronische Herzinsuffizienz [53]) Hinweise darauf gab eine nicht-präspezifizierte Subgruppenanalyse der BEAUTIFUL-Studie von Patienten mit einer Ausgangsherzfrequenz $>$ 70/min. Ivabradin zeigte weder in der Gesamtpopulation noch in der Subgruppe einen signifikanten Effekt auf den primären Endpunkt (Kompositendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung auf Grund von Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt). Als sekundärer Subgruppenbefund einer Negativstudie ist das Ergebnis nur als hypothesengenerierend zu werten.
- Bei Patienten mit belastungsabhängiger Angina pectoris gibt es Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Ivabradin. In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse der SIGNIFY-Studie zeigte sich bei Patienten mit belastungsabhängiger Angina pectoris (n = 12 049 mit CCS $\geq$ II) ein signifikant erhöhtes Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, einen Kompositendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und nicht-tödlichem Myokardinfarkt (7,6% vs 6,5%, HR 1,18, 95% KI 1,03; 1,35, p = 0,02). Da sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen Ivabradin und Placebo zeigte, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nur als Risikosignal zu werten. [308]
- Die aktuelle Studienlage gibt keinen Hinweis auf eine Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch langwirksame Nitrate und Ranolazin: Zwei große RCT untersuchten die Gabe von langwirksamen Nitraten nach akutem Koronarsyndrom (ISIS-4: n = 58 050, Follow-up 5 Wochen; GISSI-3: n = 19 394, Follow-up 6 Wochen). Beide RCT zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität [309,310]. Bei Patienten mit stabiler KHK gibt es wenige Daten aus randomisierten Studien zu kardiovaskulären Endpunkten. Eine Metaanalyse fand – bei sehr geringen Ereigniszahlen – keinen Hinweis auf eine Beeinflussung des Kompositendpunkts aus kardial bedingtem Tod und Myokardinfarkt durch langwirksame Nitrate [304]. Ein Cochrane-Review fand weder für Ranolazin als additive Therapie (3 RCT, n = 2 053, Follow-up 42-84 Tage) noch als Monotherapie (3 RCT, n = 6 249, Follow-up 37-643 Tage) einen Effekt auf die Gesamtmortalität. Auch die Häufigkeit von Myokardinfarkten wurde nicht signifikant beeinflusst. [306]

Bei ähnlicher symptomatischer Wirkung steht bei der Wahl der antianginösen Therapie aus Sicht der Leitlinien-gruppe die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos, das Nebenwirkungsprofil und eventuelle Arzneimittelinteraktionen im Vordergrund. Im Unterschied zu Ranolazin und Ivabradin gibt es eine langjährige klinische Erfahrung mit Betablockern, Kalziumkanalblockern und langwirksamen Nitraten.

7.6 Weitere Maßnahmen

7.6.1 Gripeschutzimpfung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
7-20 Patienten mit KHK sollte eine jährliche Gripeschutzimpfung empfohlen werden.	↑

Die Empfehlung stützt sich auf selektiv recherchierte epidemiologische Studien. Besonders relevant ist nach Einschätzung der Autoren der NVL eine Studie mit einem "self-controlled case series" Design, welche die Assoziation zwischen einem positiven Labortest auf Influenzaviren und einer Hospitalisierung auf Grund eines akuten Myokardinfarkts untersucht (n = 364). Innerhalb einer Woche nach positivem Influenzatest bestand ein sechsfach erhöhtes Risiko, auf Grund eines Myokardinfarkts stationär behandelt zu werden, im Vergleich zu dem Jahr vor und nach der Influenzainfektion (IR 6,05, 95% KI 3,86; 9,50). [311]

Patienten mit symptomatischer KHK haben ein erhöhtes Risiko, einen (Re-) Infarkt zu erleiden, und profitieren deshalb nach Einschätzung der Autoren der NVL am stärksten von einer Vermeidung auslösender Ereignisse. Die Autoren der NVL stimmen deshalb mit der ständigen Impfkommission darin überein, auch bei Patienten < 60 Jahre eine Influenzaimpfung durchzuführen, wenn bei diesen eine chronische Herz-Kreislauf-Erkrankung vorliegt. Die Ständige Impfkommission rät zu einer jährlichen Impfung im Herbst mit der jeweils von der WHO empfohlenen Antigenkombination (Stand 2017). [312]

7.6.2 Komplementäre und alternative Therapien

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-21 Komplementäre und alternative Therapien (z. B. Chelattherapie, Phytotherapie, Vitaminsupplementierung und Omega-3-Fettsäuren) sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.	

Nach Einschätzung der Autoren der NVL hat die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren eine besonders hohe Praxisrelevanz. Exemplarisch wurde deshalb eine strukturierte Suche nach Übersichtsarbeiten zu Omega-3-Fettsäuren durchgeführt. Ein systematischer Review von NICE prüfte ihre Anwendung bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt und erhaltener systolischer Pumpfunktion. Weder in Form angereicherter Nahrungsmittel (z. B. Margarine) noch in Form von Omega-3-Kapseln zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität oder die Reinfarkt-Rate [262]. Um die Adhärenz bei der empfohlenen Therapie mit im Nutzen belegter Medikamente nicht durch Gabe weiterer Wirkstoffe zu gefährden, raten die Autoren der Leitlinie vom Gebrauch zusätzlicher oder alternativer Substanzen explizit ab.

8 Revaskularisationstherapie

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 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK) vorliegt, z. B. nach einem nicht-invasiven Ischämie-Nachweis beim symptomatischen Patienten (Angina pectoris oder Äquivalent, Definition siehe Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK). Parallel zu eventuellen Maßnahmen der Revaskularisation sind deshalb Medikamente und Verhaltensänderungen sinnvoll (siehe auch Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK und 7 Medikamentöse Therapie).

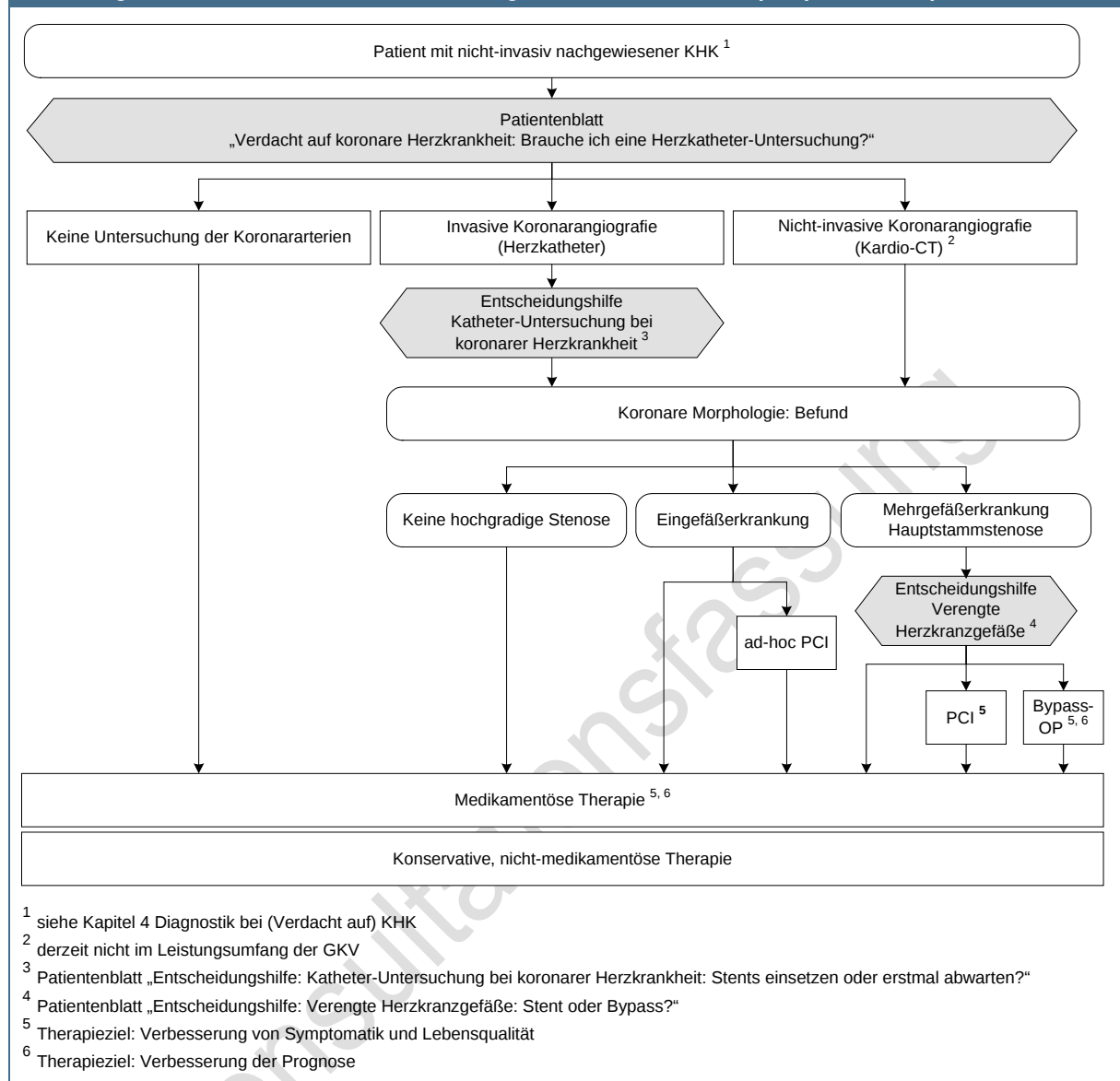
Die im Kontext einer Revaskularisation relevanten diagnostischen, interventionellen und operativen Maßnahmen sind unterschiedlich invasiv; sie unterscheiden sich auch darin, wie sie den genannten Therapiezielen dienen. Die Abwägung von Aufwand, Ausmaß des Eingriffs, Risiko von Nebenwirkungen und dem 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 (siehe Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung) wurden in Form von Patientenblättern als Implementierungshilfen für diese Leitlinie parallel zur Leitlinienentwicklung erstellt. Sie dienen als Grundlage für ein Gespräch der behandelnden Ärzte mit den betroffenen Patienten.

8.2 Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation

Abbildung 4: Revaskularisation und Vorlauf-Diagnostik bei stabiler KHK (Erstpräsentation)



8.2.1 Therapieziel Verbesserung der Prognose

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
8-1 Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht-invasiver Diagnostik (siehe Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK) sollen vor weiteren Untersuchungen mit Hilfe des Patientenblatts „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ beraten werden (siehe Abbildung 4). Diese Beratung soll dokumentiert werden.	↑↑

In einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurden mehrere Metaanalysen identifiziert, die keinen Unterschied zwischen PCI mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie in Bezug auf Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall gezeigt haben [313–318]. Die Überlegenheit der Bypass-OP im Vergleich zur medikamentösen Therapie in Bezug auf die Verbesserung der Prognose wurde in zwei Metaanalysen gezeigt [319,320]. 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 [321]. Die STICH-Studie untersuchte über 1 200 Patienten mit KHK und einer Herzinsuffizienz, bei denen grundsätzlich eine Bypass-OP sinnvoll war [322]. Randomisiert wurde in einen operativen (Bypass-OP) und in einen Studienarm mit optimaler konservativer Behandlung. Angaben über die koronare Gefäßanatomie wurden 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; $p < 0,001$).

Das Patientenblatt „Verdacht auf koronare Herzkrankheit: Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar 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 [316,323].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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.	↓↓↓

In einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurden mehrere Metaanalysen identifiziert, die keinen Unterschied zwischen PCI mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie in Bezug auf Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall gezeigt haben [313–318]. Basierend auf dieser 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
8-3 Patienten, die sich zu einer invasiven Abklärung der koronaren Gefäßmorphologie entschließen, sollen vor der Maßnahme über eine ad-hoc PCI beraten werden (Patientenblatt „Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?“ – siehe Abbildung 4). Diese Beratung soll dokumentiert werden.	↑↑↑

Diese Empfehlung bezieht sich auf die Vorbereitung zur Koronarangiographie. Das Patientenblatt „Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) behandelt den Fall, dass die invasive Koronarangiographie relevante Stenosierungen 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 [316].

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
8-4 Bei einer Mehrgefäßerkrankung oder Hauptstammstenose soll der Patient mit dem Patientenblatt „Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?“ beraten werden (siehe Abbildung 4). Diese Beratung soll dokumentiert werden.	↑↑

Das Patientenblatt „Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar 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 von der PCI und dann der konservativen Behandlung. Bei allen Strategien werden gleichzeitig medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Prognose und Verhaltensumstellungen empfohlen (siehe auch Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK und 7 Medikamentöse Therapie).

8.2.2 Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
8-5 Bei einer konservativ nicht ausreichend behandelbaren Symptomatik (Angina pectoris oder Äquivalente) soll bei geeigneter Morphologie (nach invasiver Diagnostik) eine Revaskularisation angeboten werden.	↑↑

In einer systematischen recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurden mehrere Metaanalysen identifiziert, die untersucht haben, ob die PCI in Kombination mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie einen Effekt auf die Symptomatik hat [313–317,324]. Davon zeigen drei Metaanalysen eine Verbesserung der Symptomatik nach PCI [313,316,324], drei Metaanalysen zeigen keinen Unterschied [314,315,317]. Die Wirksamkeit der Bypass-OP in Bezug auf die Symptomatik der KHK wurde in der Metaanalyse von Yusuf et al. gezeigt [320]. 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. [325,326]).

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 des Patientenblatts „Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?“ (siehe Anhang Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de) 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-/Mehrgefäß-KHK, chronische Verschlüsse usw.) ergeben sich zahlreiche Kombination (Untergruppen), für die nur teilweise randomisierte kontrollierte Studien vorlie-

gen. 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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
8-6 Bei komplexen Koronarbefunden (SYNTAX-Score) soll über den Therapievor-schlag im Herzteam entschieden werden.	↑↑

Für die Entscheidung zur Art der Revaskularisation (PCI vs. Bypass-OP) bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung ist eine Diskussion im Herzteam sinnvoll. Bei komplexen Koronarbefunden (SYNTAX-Score) soll über den Therapievor-schlag 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 [29,327,328]. 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.

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	Empfehlungs-grad
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.	↑↑

Die Empfehlung zur Revaskularisationsstrategie bei isolierter proximaler RIVA-Stenose beruht auf zwei Metaanalysen (siehe Evidenztabelle [10]). Die erste umfasst neun RCTs mit 1 210 Patienten und einem Follow-Up von bis zu fünf Jahren [329], die andere umfasst sechs RCTs und zwei nicht randomisierte Studien mit 1 952 Patienten und einem Follow-Up von vier Jahren [330]. 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 [331]. 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) [332].

8.3.2 Mehrgefäßerkrankung

Empfehlungen/Statements			Empfehlungs-grad
8-8 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung soll eine Revaskularisation gemäß folgender Tabelle angeboten werden:			
Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad		Literatur
	Bypass-OP	PCI	
1- oder 2-GE ohne pro- ximale RIVA-Stenose	↑↑	↑↑↑	Expertenkonsens
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22	↑↑↑	↑↑↑	[325,333]
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23	↑↑↑	↑↑	[325,333]
3-GE, SyS ≤ 22	↑↑↑	↑↑	[325,334]
3-GE, SyS ≥ 23	↑↑↑	nicht empfohlen	[325,333,334]

↑↑↑

Zur Wahl des optimalen Revaskularisationsverfahrens bei koronarer Mehrgefäßerkrankung liegen mehrere aktuelle randomisierte Studien, Registerdaten und Metaanalysen vor. Die Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Recherche nach Übersichtsarbeiten (siehe Evidenztabelle [10]) und dort eingeschlossenen Studien. Die randomisierten Studien bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung 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 [321].

Der Stent or Surgery Trial (SOS), eine randomisierte Studie zum Vergleich von PCI versus Bypass-OP bei 988 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, 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 [335].

Besonders relevant ist die SYNTAX-Studie, bei der 1 800 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose für eine Bypass-OP oder PCI mit DES randomisiert wurden [336]. 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%; $p < 0,001$) [336]. 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 [334]:

- 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%; $p = 0,0005$) [334].

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) [337]. 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 Infarktrate (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 (Dreifgefäßerkrankung oder Zwei- oder Dreifgefäßerkrankung mit Hauptstammstenose) sowie bei reduzierter LVF, begleitender Herzinsuffizienz und Diabetes [338].

Systematische Übersichtsarbeiten unterstützen diese Ergebnisse [325,333,339]. 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 [333]. 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 (RR 0,73; 95% KI 0,62; 0,86; $p < 0,001$), verminderte Myokardinfarkte (RR 0,58; 95% KI 0,48; 0,72; $p < 0,001$) und Re-Revaskularisationen (RR 0,29; 95% KI 0,21; 0,41; $p < 0,001$). Allerdings war im operativen Arm die Schlaganfallrate tendenziell erhöht (RR 1,36; 95% KI 0,99; 1,86; $p = 0,06$) [325].

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
8-9 Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Mehrgefäßerkrankung soll als Re-vaskularisationsverfahren die Bypass-OP angeboten werden.	↑↑

Diabetiker (Definition – siehe [340]) haben ein besonderes Risikoprofil bezüglich Revaskularisation. Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten (siehe Evidenztabelle [10] und die dort eingeschlossenen randomisierten Studien)

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%; $p = 0,001$) [341].

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) [342]. 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%; $p = 0,03$) [343]. Die Mortalitätsunterschiede weiten sich zum Ende der Studie weiter zugunsten der Bypass-Chirurgie aus; ein Phänomen, das auch in anderen Studien zu beobachten ist [337,342].

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%; $p = 0,006$) [344].

Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen, die die hier diskutierten Studien einschließen, zeigten eine Überlegenheit der Bypass-OP im Vergleich zu PCI (siehe auch Evidenztabelle [10]) [333,345,346].

8.3.4 Hauptstammstenose

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
8-10 Patienten mit proximaler oder medialer Hauptstammstenose und einem SYNTAX-Score ≤ 22 soll PCI oder Bypass-OP gleichermaßen angeboten werden.	↑↑
8-11 Bei Patienten mit • Bifurkationsstenose des Hauptstamms; • proximaler oder medialer Hauptstammstenose und mäßig ausgeprägter Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score von 23 bis 32) sollte primär die Bypass-OP, nachrangig eine PCI angeboten werden.	↑
8-12 Patienten mit Hauptstammstenose und Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score ≥ 33) soll die Bypass-OP angeboten werden.	↑↑

Die Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten (siehe Evidenztabelle) und dort eingeschlossenen randomisierten Studien.

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 [347]. Frühere vergleichende Studien mit BMS haben keinen Vorteil für die PCI bei der Behandlung der Hauptstammstenose gegenüber der Bypass-OP gezeigt [348]. 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) [349–351].

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 [350]. 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 kombi-

nierte 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 Dreigefäßerkrankung 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 [352].

In der SYNTAX-Studie wurden insgesamt 705 Patienten mit Hauptstammstenose randomisiert [334,353]. 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%; $p = 0,11$) [353]. 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 Hypothesengenerierend 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 [354].

Eine Metaanalyse (einschließlich der drei oben genannten Studien [334,350,352] und einem weiteren RCT mit 105 Patienten [355]) hat die Ein-Jahres-Ergebnisse in insgesamt 1 611 gepoolten Datensätzen analysiert [356]. 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) [326,333,357–360]. 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; $p < 0,0001$) [359]. 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 [360].

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 [210].

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 (Mehrfäßerkrankung, 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 20 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 [361]. 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 20: Übersicht Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung

Empfehlung	Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad*		Literatur
		Koronare Bypass-OP	PCI	
8-7	1-GE mit proximaler RIVA-Stenose	↑↑↑	↑↑	[329,330]
8-8	1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑	Expertenkonsens
8-8	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≤ 22	↑↑↑	↑↑	[325,333]
8-8	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≥ 23	↑↑↑	↑	[325,333]
8-8	3-GE SyS ≤ 22	↑↑↑	↑	[325,334]
8-8	3-GE SyS ≥ 23	↑↑↑	nicht empfohlen	[325,333,334]
8-9	2- oder 3-GE und Diabetes mellitus	↑↑↑	nicht empfohlen	[333,342,344,346]
8-10	HSS (proximal oder medial) und SyS ≤ 22	↑↑↑	↑↑	[333,334,350,353,356]
8-11	HSS (Bifurkation) oder HSS und SyS 23 bis 32	↑	↑	[333,334,353,356,359,360]
8-12	HSS SyS ≥ 33	↑↑↑	nicht empfohlen	[333,334,350,353]

* 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 4 und Empfehlungen 8-1 bis 8-5).

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

9 Rehabilitation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-1 Die kardiologische Rehabilitation soll ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten sein.	↑↑

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 [362]. Die kardiologische Rehabilitation kann in drei Phasen eingeteilt werden:

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 anderen Berufsgruppen und mit ambulanten Herzgruppen geleistet (siehe auch Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie).

In Abgrenzung zum Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie liegt der Fokus dieses Kapitels auf der Phase II sowie dem Schnittstellen-, Struktur- und Prozessmanagement, wohingegen sich Kapitel 6 mit der lebenslangen Therapie/Prävention und den Inhalten der einzelnen Maßnahmen beschäftigt.

9.1 Phase I: Frühmobilisation.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-2 Die Frühmobilisation soll in der Akutklinik erfolgen.	↑↑

Unter Frühmobilisation werden passive oder aktive Bewegungsübungen verstanden, die innerhalb von 72h nach Aufnahme auf die Intensivstation begonnen werden. Ziele der Frühmobilisation sind u.a. die Verbesserung bzw. der Erhalt der Skelett- und Atemmuskelfunktion, die Steigerung der hämodynamischen Reagibilität, die Reduktion von lagerungsbedingten Hautulzerationen und die Steigerung der kognitiven Kompetenz und des psychischen Wohlbefindens. Bezüglich der patientenbezogenen Voraussetzungen, der Dauer und Intensität der Mobilisation und des Monitorings verweisen wir auf die S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“. [363]

9.2 Phase II: Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

9.2.1 Schnittstellen und Zeitablauf

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-3 Der Übergang von Phase I in Phase II soll zeitnah erfolgen.	↑↑
9-4 Nach akutem Koronarsyndrom (ACS) oder nach aortokoronarer Bypass-Operation mit unkompliziertem Verlauf sollte empfohlen werden, bereits nach wenigen Tagen mit der Phase-II-Rehabilitation zu beginnen.	↑

Eine Unterbrechung der Rehabilitation gefährdet nach Einschätzung der Autoren der NVL die Erfolge der vorangegangenen akutmedizinischen Behandlung, da sie die weitere Mobilisation des Patienten, die Optimierung der medizinischen Therapie und Verhaltensmodifikationen des Patienten verzögert. Eine prospektive Kohortenstudie

(n = 3 132) untersuchte die Auswirkungen eines frühen Trainingsbeginns nach PCI. Indexereignis der PCI war überwiegend ein akutes Koronarsyndrom (86%). In der Gruppe mit frühem Trainingsbeginn lag die PCI durchschnittlich 17 Tage zurück, in der Gruppe mit spätem Trainingsbeginn 75 Tage. Die Häufigkeit trainingsassoziierter akuter Koronarsyndrome war insgesamt sehr niedrig und unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (2 vs 3). Es ist unklar, ob sich die Studienergebnisse auf Hochrisikopatienten übertragen lassen, da nur wenige Patienten mit Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus eingeschlossen waren. [364]

9.2.2 Indikationen zur Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-5 Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation soll nach • ST-Hebungsinfarkt (STEMI) • Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) • koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) empfohlen werden.	↑↑
9-6 Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation sollte in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI empfohlen werden: • bei ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil, • bei besonderer psychosozialer Risikokonstellation (z. B. Depressivität) • bei besonderem Schulungsbedarf • bei Problemen mit der Adhärenz (bezüglich Medikation oder Verhaltensumstellung)	↑
9-7 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.	↑

Der CROS-Review [365] untersuchte im Unterschied zum Cochrane Review (siehe unten) nur körperliches Training in Kombination mit psychosozialen oder edukativen Maßnahmen, für das bestimmte Mindeststandards definiert waren (z. B. Frequenz mindestens zwei Mal wöchentlich, durch ausgebildetes Personal überwacht). In die Analyse waren ganz überwiegend Kohortenstudien eingeschlossen (1 RCT, 7 prospektive Kohortenstudien, 17 retrospektive Kohortenstudien). Die Dauer der Intervention lag mit Ausnahme einer Studie (Dauer der Intervention 12 Monate) zwischen 3 und 12 Wochen. Anders als im Cochrane Review zeigte sich im CROS-Review eine signifikant reduzierte Gesamtmortalität für Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation (4 retrospektive Kohortenstudien, HR 0,62, 95% KI 0,54; 0,70) und für Patienten nach akutem Koronarsyndrom. Je nach Studientyp variierte die relative Risikoreduktion nach akutem Koronarsyndrom deutlich (3 prospektive Kohortenstudien HR 0,37, 95% KI 0,20; 0,69, 3 retrospektive Kohortenstudien mit Angabe der HR 0,64, 95% KI 0,49; 0,84, 2 retrospektive Kohortenstudien mit Angabe der OR 0,20, 95% KI 0,08; 0,48). Der einzige eingeschlossene RCT fand keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Die Autoren sehen eine mögliche Erklärung hierfür in einer starken Selektion der eingeschlossenen Patienten (nur 23% der gescreenten Patienten) und einer variablen Intensität der rehabilitativen Interventionen. [365]

Bei Patienten nach elektiver PCI ist die Wirkung einer multidisziplinären Rehabilitation bislang nicht hinreichend untersucht. Nach PCI profitieren die Patienten nach Einschätzung der Autoren der NVL am ehesten in Bezug auf Lebensstiländerungen, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und berufliche Wiedereingliederung. Zur kardiovaskulären Rehabilitation nach instabiler Angina pectoris liegen derzeit keine Daten vor. Bezüglich dieser Patientengruppe wird auf andere, spezialistische Leitlinien verwiesen (z. B. [161])

9.2.3 Inhalte der Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
9-8 Individuell angepasste Trainingsprogramme sollen die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation bilden.	↑↑
9-9 Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollen erfasst und medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen überprüft und gegebenenfalls eingeleitet bzw. angepasst werden.	↑↑
9-10 Es soll eine bedarfsgerechte, individuelle soziale Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen.	↑↑
9-11 Symptome psychischer Belastungen sollen erfasst, ihre Bedeutung abgeschätzt und ihre Behandlung bei Bedarf eingeleitet werden.	↑↑
9-12 Angehörigen betroffener Patienten soll angeboten werden, an den Beratungen und Schulungen teilzunehmen, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (z.B. Partnerschaftsprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung).	↑↑

Die multidisziplinäre kardiologische Rehabilitation umfasst verschiedene Bereiche (somatisch, edukativ, psychologisch, sozialmedizinisch). Eine Metaanalyse (18 RCT mit 7 691 Patienten, Follow-up median 24 Monate) fand in einer Subgruppenanalyse bei kardiovaskulär erkrankten Patienten einen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität, wenn die untersuchte Intervention nicht nur körperliches Training umfasste, sondern durch Lebensstilmodifikationen und Optimierung der medikamentösen Therapie auf die Beeinflussung von mindestens sechs Risikofaktoren zielte (RR 0,63, 95% KI 0,43; 0,93) [366]. Die verschiedenen Bereiche der Rehabilitation werden deshalb explizit nicht separat betrachtet, da gerade ihre Kombination und die Interdisziplinarität als entscheidend für den Erfolg der Maßnahme angesehen werden.

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). Durch individuelle Aufklärung, Beratung und Schulung, durch erwachsenenpädagogische, interaktive Methoden in der Gruppe, durch psychologische Beratung und Maßnahmen zur Verhaltensmodifikation kann nach Einschätzung der Autoren der NVL die Einstellung, das Wissen und die Motivation der Patienten und damit deren Adhärenz verbessert werden. Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten sollen folgende Programme und Schulungsinhalte zur Verfügung stehen und entsprechend dem individuellen Bedarf zur Anwendung kommen:

- 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;
- Bewegungstherapie /individuell angepasstes körperliches Training;
- Psychologische und psychoedukative Maßnahmen, insbesondere
 - verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für beeinflussbare Risikofaktoren;
 - Stressbewältigung und/oder Entspannungstraining;
- spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutzuckerselbstkontrolle, Blutdruckselbstkontrolle, INR-Selbstkontrolle).

In einem RCT (n = 824, Follow-up 12 Monate) wurde häufiger eine Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren erreicht, wenn der Lebenspartner ebenfalls an einer Intervention zur Lebensstilmodifikation teilnahm (46% vs

34%). Dies galt insbesondere für die Gewichtsreduktion [367]. Der Einbezug der Angehörigen kann – insbesondere bei einer stationären Rehabilitation – durch lange Anfahrtswege erschwert sein und setzt deshalb ein starkes Interesse der Familie voraus. Außerdem stehen häufig nur begrenzte Ressourcen der Rehaeinrichtungen zur Verfügung, beispielsweise auf Grund des Raumangebots der Lehrküchen.

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. Inwieweit psychologische und psychotherapeutische Maßnahmen neben ihrem Primäreffekt (Minderung/Behebung der psychischen Störung) auch die kardiale Prognose der Patienten verbessern, ist nicht eindeutig geklärt (siehe Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie).

Geeignete Rehabilitationsprogramme können die **berufliche Wiedereingliederung** verbessern. In der kardiologischen Rehabilitation soll eine bedarfsgerechte, individuelle sozialmedizinische Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen. Dabei ist es wichtig, eine enge Kooperation mit den nachsorgenden Hausärzten, Betriebsärzten und ambulanten sozialen Einrichtungen (ältere Patienten) sowie Kostenträgern anzustreben.

9.3 Phase III: Langzeitbehandlung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-13 Bei allen Patienten mit KHK sollen regelmäßige Kontrollen der Risikofaktoren und Lebensqualität sowie eine kontinuierliche und individuelle Beratung unter Einbeziehung der Angehörigen in Bezug auf die notwendigen Maßnahmen zur Sekundärprävention durchgeführt werden.	↑↑
9-14 Patienten mit KHK, insbesondere nach ACS, nach Koronarintervention oder nach Bypass-Operation, soll die Teilnahme an einer ambulanten Herzgruppe oder anderen Nachsorgeprogrammen zur Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und anderer risikoreduzierender Lebensstiländerungen empfohlen werden.	↑↑
9-15 Eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) sollte in folgenden Fällen empfohlen werden, soweit kein akutmedizinischer Handlungsbedarf besteht: • bei limitierender Symptomatik trotz Standardtherapie • bei ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil • bei ausgeprägter psychosozialer Problematik • bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit.	↑

Ein Cochrane Review untersuchte den Effekt trainingsbasierter Interventionen von median sechs Monaten Dauer auf kardiovaskuläre Endpunkte. Die 63 eingeschlossenen RCT unterschieden sich deutlich bezüglich der Trainingshäufigkeit und -intensität, des Settings (in häuslicher Umgebung, ambulant, stationär) und der Dauer der Intervention (1-48 Monate). Bei 38 Studien enthielt die Intervention auch psychosoziale und edukative Elemente. Insgesamt zeigte sich eine signifikant reduzierte kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,74, 95% KI 0,64; 0,86), jedoch kein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität, die Myokardinfarktrate und die Häufigkeit von Revaskularisationen. Die Hospitalisierungshäufigkeit wurde signifikant gesenkt (RR 0,83, 95% KI 0,70; 0,96), allerdings wurde die methodische Qualität bezüglich dieses Endpunktes als gering eingestuft. [156]

Eine Aktualisierungsrecherche und Re-Analyse der Cochrane Daten fand keinen Effekt trainingsbasierter Interventionen auf die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität, wenn nur Studien in die Analyse eingeschlossen wurden, die Patienten nach dem Jahr 2000 rekrutierten bzw. bei denen eine moderne, leitliniengerechte Basistherapie erfolgte (22 RCT, n = 4 834, durchschnittliches Follow-up 25 Monate). Allerdings ist unklar, ob das intendierte Training in adäquater Intensität erfolgte, da keine der eingeschlossenen Studien die Adhärenz der Studienteilnehmer berichtet [368]. Aus Sicht der Autoren der NVL unterstützen die Ergebnisse dieser Metaanalyse die Forderung nach einem multimodalen Ansatz der Rehabilitation, der auch strukturierte Interventionen zur Lebensstilmodifikation und eine Optimierung der medikamentösen Therapie einschließt (vergleiche oben [366]).

Strukturierte Langzeitprogramme wie die ambulanten Herzgruppen mit regelmäßigem Training, Schulung und Förderung der Adhärenz können nach Einschätzung der Autoren der NVL zu einer Stabilisierung der in Phase II erreichten Therapieerfolge und zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs der Erkrankung führen. Vor Aufnahme eines strukturierten Trainingsprogramms ist es wichtig, die körperliche Belastbarkeit des Patienten durch eine ärztliche Untersuchung zu prüfen, beispielsweise durch ein Belastungs-EKG.

10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
10-1 Patienten mit KHK sollten von ihrem Hausarzt zu regelmäßigen Konsultationen in die Praxis eingeladen werden (viertel- bis halbjährlich), die unabhängig von Kontakten geplant werden, die z. B. wegen akuter Beschwerden oder Komorbiditäten erforderlich sind.	↑
10-2 Patienten mit KHK soll eine Überweisung zum Kardiologen empfohlen werden, wenn auf der hausärztlichen Versorgungsebene keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann oder wenn prognostisch wirksame Maßnahmen nicht ausreichend umgesetzt werden können (z. B. auf Grund von Unverträglichkeiten).	↑↑
10-3 Patienten mit KHK soll eine Vorstellung bei weiteren Gesundheitsprofessionen empfohlen werden, wenn hierdurch eine bessere Symptomkontrolle oder Prognoseverbesserung erreicht werden kann.	↑↑

Eine effiziente Langzeitbetreuung bedarf einer eng verzahnten Versorgung durch Hausarzt, Facharzt, Akutkrankenhaus/Fachklinik sowie stationärer und ambulanter Rehabilitation (siehe Kapitel 9 Rehabilitation). Die Langzeitbetreuung des Patienten und deren Dokumentation sowie die Koordination diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen, z. B. im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms, erfolgen durch den Hausarzt.

Bei Patienten mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko legen Hausarzt und Kardiologe gemeinsam fest, in welchen Abständen eine routinemäßige kardiologische Verlaufskontrolle für den individuellen Patienten sinnvoll ist. Von einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko ist bei relevanten Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz) oder der Erfüllung angiographischer Kriterien einer schweren KHK auszugehen (Hauptstammstenose, Mehrgefäßerkrankung, proximale RIVA-Stenose, unbefriedigendes Interventionsergebnis). (siehe Empfehlung 4-19, Kapitel 4.4 Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patienten mit gesicherter stenosierender KHK).

Ziel der hausärztlichen Langzeitbetreuung von Patienten mit KHK ist die Verbesserung ihrer Prognose und die Förderung einer hohen Lebensqualität (siehe Kapitel 4.4.1 Lebensqualität). Dabei wird ein möglichst selbständiger Umgang des Patienten mit seiner chronischen Erkrankung angestrebt (siehe Kapitel 5.3 Selbstmanagement).

Die hausärztliche Betreuung umfasst:

- die Information über die Prognose der Erkrankung, die Bedeutung von verhaltensbezogenen (Rauchen, Fehlernährung, Bewegungsmangel) sowie weiteren Risikofaktoren (z. B. Hypertonie) und die Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischen Maßnahmen;
- das Monitoring von Symptomen (neben „typischen“ Symptomen auch Schlafstörungen, Erschöpfung, Depressivität, Angst etc), das Erreichen der individuellen Therapieziele (siehe Kapitel 5.2 Individuelle Therapieziele) und des vereinbarten gesundheitsbezogenen Verhaltens. Die körperliche Untersuchung schließt Herz, Lunge, Extremitäten (periphere Pulse, Ödeme), Gewicht (bzw. BMI), Blutdruck und Puls ein;
- die Förderung der Adhärenz zu der verordneten Medikation (siehe Kapitel 4.4.2 Adhärenz);
- die Motivation zu körperlicher und sozialer Aktivität, zu angemessener Selbstbelastung in Familie, Beruf und Freizeit sowie zur Änderung verhaltensbezogener Risikofaktoren (siehe Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung);
- die Vermittlung einer optimistischen Grundeinstellung und Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung;
- die Organisation periodischer Untersuchungen in der eigenen Praxis (Terminplanung, Dokumentation Schulung des Praxisteam);
- die Koordination an der Versorgung des Patienten beteiligter Gesundheitsprofessionen.

Somatische, psychische und soziale Aspekte können sich gegenseitig negativ im Sinne eines „Teufelskreises“ beeinflussen. Wenn beispielsweise Angina pectoris Beschwerden den Patienten zur Einschränkung seiner körperlicher Aktivität veranlassen, kann dies zu einem Rückzug aus Beruf und sozialen Aktivitäten führen, wodurch die körperliche Belastbarkeit weiter eingeschränkt wird. Depression und Angst verstärken diesen Prozess zusätzlich. Durch ihre Gesprächsführung können Ärzte und anderes medizinisches Personal positiv auf Verhaltensänderungen des Patienten einwirken (siehe Kapitel 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz).

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens. Studien, welche die Überweiskriterien der Empfehlung 10-2 evaluieren, sind nicht bekannt. Randomisierte kontrollierte Studien zeigten positive Effekte (Gesundheitsstatus, Hospitalisierung, verhaltensbezogene Risikofaktoren) von periodischen Kontakten mit Praxispersonal (Nurse led Clinics) mit den Schwerpunkten Gesundheitserziehung und Risikomodifikation [369,370]. Da es sich um britische Studien handelt, ist die externe Validität für den deutschen Kontext eingeschränkt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [8]	11
Tabelle 2: Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [27]	13
Tabelle 3: Ursachen des Brustschmerzes	16
Tabelle 4: Hilfreiche Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK als Ursache von Brustschmerzen (hausärztliche Versorgungsebene) bei Patienten mit und ohne vorbekannte KHK	19
Tabelle 5: Marburger Herz-Score – Kriterien und Bewertung [33]	19
Tabelle 6: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerz Symptomatik (siehe Abbildung 3)	20
Tabelle 7: Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren	27
Tabelle 8: Übersicht geeigneter Fragen und Instrumente zur psychosozialen Diagnostik	31
Tabelle 9: Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [29])	32
Tabelle 10: Übersicht der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei KHK	34
Tabelle 11: Fragen des EuroQoL	35
Tabelle 12: Prinzipien der effektiven Gesprächsführung	41
Tabelle 13 Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen	41
Tabelle 14: Risikoklassifizierung	43
Tabelle 15: Beispiele für die Intensität körperlicher Aktivität (modifiziert nach [25])	44
Tabelle 16: Zusammensetzung einer gesunden Ernährung	46
Tabelle 17: Beratungsstrategie der 5 bzw. 6 As	50
Tabelle 18: Beratungsprozedur nach dem ABC-Modell	50
Tabelle 19: Übersicht Statindosierungen	60
Tabelle 20: Übersicht Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013, ICD-10) [26]	13
Abbildung 2: Einteilung der Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [28]	14
Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen	17
Abbildung 4: Revaskularisation und Vorlauf-Diagnostik bei stabiler KHK (Erstpräsentation)	73

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	Creatinkinase
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-Kreislauserkrankungen 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-	Magnetresonananz-
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/Freisetzungs kinetik 1. Ordnung

Glossar

Off-Label-Use

Unter "Off-Label-Use" wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Definition des G-BA).

Um die Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

1. nachgewiesene Wirksamkeit;
2. günstiges Nutzen-Risikoprofil;
3. fehlende Alternativen – Heilversuch.

Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.

Anhang Patientenblätter

Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?

Download nach Finalisierung verfügbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung



Verdacht auf Koronare Herzkrankheit

Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?

Bei einer KHK sind die Blutgefäße verengt, die das Herz mit Sauerstoff versorgen. Um sie festzustellen, kommen verschiedene Untersuchungen in Frage. Nicht alle sind bei jedem Patienten und jeder Patientin sinnvoll. Das hängt auch davon ab, wie wahrscheinlich es ist, dass eine KHK bei Ihnen vorliegt. Dies lässt sich nach einer gründlichen Befragung und einer körperlichen Untersuchung beurteilen.



© Jack F / Fotolia

Welche Untersuchungen soll ich auf jeden Fall erhalten?

Die Ärztin oder der Arzt untersucht Sie körperlich und befragt Sie ausführlich. Dabei spielen Ihre Vorerkrankungen und Beschwerden eine Rolle, aber auch Ihre Lebensumstände und Ihr seelisches Befinden. Mit den Angaben zum Alter und zur Art der Beschwerden lässt sich einschätzen, wie wahrscheinlich eine KHK bei Ihnen vorliegt. Danach richtet sich das weitere Vorgehen: Ist dies sehr unwahrscheinlich, sollte Ihre Ärztin oder Ihr Arzt nach anderen Ursachen für die Beschwerden suchen. Ist eine KHK aber sehr wahrscheinlich, sollten Sie keine weiteren Untersuchungen erhalten, sondern sofort eine wirksame Behandlung.

Welche weiteren Untersuchungen können auf mich zukommen?

Ein sogenanntes Ruhe-EKG und bei Bedarf eine Ultraschalluntersuchung des Herzens helfen, andere Ursachen Ihrer Beschwerden auszuschließen.

Ist nach den ersten Untersuchungen unklar, ob eine KHK vorliegt, gibt es verschiedene weitere Verfahren (siehe Rückseite). Mit ihrer Hilfe lässt sich eine KHK ausschließen oder feststellen. Mit allen empfohlenen Untersuchungen prüft die Ärztin oder der Arzt „von außen“, ob die Blutgefäße am Herzen verengt sind. Eine sogenannte Herzkatheter-Untersuchung, bei der ein dünner Schlauch in die Blutgefäße hineingeschoben wird, brauchen Sie zu diesem Zeitpunkt nicht.

Welches Verfahren ist das beste?

Selten werden vor Ort alle unterschiedlichen Untersuchungen angeboten. Nach Einschätzung der Fachleute sind aber alle Verfahren gut geeignet, um eine KHK festzustellen. Nur ein sogenanntes Belastungs-EKG ist weniger aussagekräftig und zieht oft weitere Tests nach sich. Im Verlauf der Behandlung liefert es aber wichtige Informationen. Sicher lässt sich sagen: Das eine, absolut überlegene Verfahren gibt es nicht.

Welche Untersuchung ist für mich am günstigsten?

Bei der Auswahl der Untersuchung berücksichtigt die Ärztin oder der Arzt folgende Fragen:

- Wie hoch ist Ihr persönliches Risiko für eine KHK?
- Ist das Verfahren vor Ort vorhanden?
- Hat das Behandlungsteam bereits viel Erfahrung mit diesem Verfahren?
- Ist die Untersuchung für Sie persönlich gut geeignet (etwa wegen körperlicher Belastung)?
- Welche Nachteile und Komplikationen hat die Untersuchung?

Eine kurze Übersicht über die Verfahren finden Sie auf der Rückseite dieses Blattes. Sie hilft bei der Einschätzung, ob eine Untersuchung für Sie geeignet ist.

Empfehlung:

Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, welche Untersuchungen bei Ihnen empfehlenswert sind. Lassen Sie sich erklären, warum Sie derzeit keine Herzkatheter-Untersuchung brauchen.

Impressum: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Kontakt: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin. Telefon: 030 4005-2501, E-Mail: nvl@azq.de, Internet: www.leitlinien.de

© **azq** 2018

Information für Patientinnen und Patienten

Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung

Übersicht über mögliche Untersuchungen bei Verdacht auf KHK

Bei Verdacht auf KHK empfohlen:

Ruhe-EKG

Am Brustkorb, an den Armen und den Beinen werden Elektroden befestigt, für gewöhnlich insgesamt 12. Das EKG-Gerät zeichnet die elektrische Aktivität des Herzens auf. Beim Ruhe-EKG liegt oder sitzt man währenddessen.

Dauer: Weniger als 5 Minuten

Keine Strahleneinwirkung

Ggf. Ultraschall des Herzens

Ein Schallkopf wird auf den Brustkorb gesetzt. Mit Hilfe von Schallwellen wird auf einem Monitor sichtbar, wie der Herzmuskel arbeitet. Sie liegen dabei auf dem Rücken oder auf der Seite.

Dauer: Weniger als 5 Minuten

Keine Strahleneinwirkung

Bei unklarer Erkrankungswahrscheinlichkeit empfohlen:

Belastungs-EKG

EKG unter körperlicher Belastung mit dem Standfahrrad oder Laufband. Nur bei eher geringer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK aussagekräftig und meist mit weiteren Untersuchungen verbunden.

Dauer: Je nach Höhe der Belastung bis zu 15 Minuten

Keine Strahleneinwirkung

Stress-Echokardiographie

Herz-Ultraschall unter körperlicher Belastung mit dem Standfahrrad oder Laufband beziehungsweise Belastung des Herzens, hervorgerufen durch bestimmte Medikamente

Dauer: 20 bis 30 Minuten

Keine Strahleneinwirkung

Myokard-Perfusions-SPECT (Single-Photonen-Emissionstomographie)

Untersuchung, um die Durchblutung des Herzmuskels bildlich darzustellen. Dafür wird ein radioaktiver Stoff in die Blutbahn gespritzt. Eine spezielle Kamera macht Aufnahmen vom Herzen. Findet unter körperlicher oder medikamentöser Belastung statt.

Dauer: Bis zu 4 Stunden, mit längeren Pausen dazwischen

Geringe Strahleneinwirkung (ionisierende Strahlen)

Stress-Perfusions-MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren. Dabei werden keine Röntgenstrahlen verwendet, sondern starke elektromagnetische Felder. Ihnen werden ein gefäßerweiterndes Medikament und ein Kontrastmittel in die Blutbahn gespritzt. Das Perfusions-MRT stellt damit den vom Blut durchströmten Herzmuskel dar.

Dauer: 20 bis 30 Minuten

Keine Strahleneinwirkung

Keine Kassenleistung

Bei Menschen mit einem Herzschrittmacher ist vorab zu klären, ob und unter welchen Vorsichtsmaßnahmen die Untersuchung möglich ist.

Dobutamin-Stress-MRT

Siehe Stress-Perfusions-MRT
Bei diesem MRT wird das Medikament Dobutamin stufenweise in die Blutbahn gespritzt, so dass sich der Herzschlag nach und nach erhöht.

Dauer: 40 bis 60 Minuten

Keine Strahleneinwirkung

Keine Kassenleistung

Bei Menschen mit Herzschrittmacher: siehe Stress-Perfusions-MRT.

CT-Koronarangiographie

Eine Computertomographie (CT) ist ein Röntgen aus verschiedenen Richtungen. Ein Computer verarbeitet die Informationen, die hierbei entstehen, und erzeugt ein räumliches Bild vom Herzen. Dieses Verfahren kann Ablagerungen und Engstellen der Herzkranzgefäße zuverlässig entdecken.

Meist werden jodhaltige Kontrastmittel eingesetzt.

Dauer: Weniger als 5 Minuten

Geringe Strahleneinwirkung (Röntgenstrahlen)

Keine Kassenleistung

Entscheidungen gemeinsam besprechen

Download nach Finalisierung verfügbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung



Koronare Herzkrankheit

Entscheidungen gemeinsam besprechen

Eine koronare Herzkrankheit ist eine dauerhafte Erkrankung. Bei der Behandlung stehen immer wieder wichtige Entscheidungen an. Welche Behandlung für Sie die richtige ist, hängt stark von Ihren persönlichen Zielen, Ihrem Lebensumfeld und Ihrer Krankengeschichte ab. Deshalb ist es wichtig, dass Sie sich mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt darüber verständigen. Ob Sie die Entscheidung anschließend allein treffen, Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt überlassen oder gemeinsam entscheiden, liegt bei Ihnen.



© rocketclips / Fotolia

Wer entscheidet über die Behandlung?

Die Ärztin oder der Arzt darf einen medizinischen Eingriff nur vornehmen, wenn Sie zugestimmt haben. Das heißt, letzten Endes entscheiden Sie. Ob ein Eingriff aber in Ihrer Situation angemessen ist, ob sich damit erreichen lässt, was Ihnen wichtig ist, das können Sie nur gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt herausfinden. Nach dem gemeinsamen Gespräch können Sie sich dann auf das ärztliche Urteil verlassen, zusammen entscheiden oder allein. Wichtig ist, dass die Ärztin oder der Arzt Ihre persönlichen Ziele und Vorstellungen kennt, um mit Ihnen die passenden Möglichkeiten zu besprechen. Wichtig ist auch, dass Sie die notwendigen Informationen bekommen um abzuwägen, was in Ihrer Situation am günstigsten ist.

Woher bekomme ich Informationen?

Um gut entscheiden zu können, müssen Sie wissen: Welche Maßnahmen kommen für mich in Betracht? Welchen Nutzen kann ich erwarten? Welche Komplikationen oder Nebenwirkungen können auftreten? Viele dieser Fragen lassen sich im Arztgespräch klären. Bitten Sie in der Arztpraxis auch gezielt um Hinweise auf gute Informationsquellen. So können Sie das Gespräch vor- oder nachbereiten. Unter www.patienten-information.de finden Sie verlässliche Informationen zur Koronaren Herzkrankheit.

Das Arztgespräch vorbereiten

- Überlegen Sie sich in Ruhe, was Sie wissen wollen. Vielen hilft es, sich vorab Fragen aufzuschreiben.
- Prüfen Sie, ob eine Person Ihres Vertrauens Sie begleiten soll und im Gespräch unterstützen kann.

Im Gespräch

- Sie können während des Gesprächs mitschreiben und um schriftliche Informationen bitten.
- Sprechen Sie an, wenn Sie nervös, angespannt oder völlig kraftlos sind. Jeder versteht das.
- Sprechen Sie Ihre Ängste, Vorstellungen oder Hoffnungen bezüglich der Behandlung offen an.
- Fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstanden haben. Lassen Sie sich Fachausdrücke oder schwierige Einzelheiten erklären.
- Vereinbaren Sie, bis wann Sie die Entscheidung treffen sollten.

Das Gespräch nachbereiten

- Denken Sie in Ruhe darüber nach, ob Ihre Fragen beantwortet wurden und ob Sie das Gefühl haben, das Wichtige verstanden zu haben.
- Fragen Sie ruhig noch einmal nach, falls Ihnen etwas unklar geblieben ist.
- Wägen Sie in Ruhe Vor- und Nachteile ab.

Empfehlung:

Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt anstehende Entscheidungen. Erfragen Sie die dazu wichtigen Informationen und sprechen Sie Ihre persönlichen Ziele, Wünsche und Vorstellungen an.

Impressum: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Kontakt: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin. Telefon: 030 4005-2501, E-Mail: nvl@azq.de, Internet: www.leitlinien.de

© 2018

Hilfen für das Arztgespräch

Manchmal ist es gar nicht so leicht, im Arztgespräch alles anzusprechen, was man wissen möchte. In den folgenden Kästen finden Sie einige Anregungen für Fragen, die Sie Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt stellen können.

Mögliche Fragen vor einer Untersuchung

- Warum empfehlen Sie mir die Untersuchung? Welches Ziel hat sie?
- Wie zuverlässig ist das Untersuchungsergebnis?
- Wie läuft die Untersuchung ab?
- Welche Risiken bringt sie mit sich? Sind Komplikationen zu erwarten, und wenn ja, welche?
- Kann ich auf die Untersuchung verzichten?
- Gibt es andere Untersuchungen, die genauso gut sind?
- Wird die Untersuchung von meiner Krankenkasse bezahlt?
- Wann erhalte ich das Ergebnis?

Mögliche Fragen vor einer Behandlung

- Haben wir alle wichtigen Untersuchungsergebnisse beisammen?
- Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es? Welche kommen für mich in Frage und warum? Welche Vor- und Nachteile haben sie?
- Kann die Behandlung mein Leben verlängern?
- Kann die Behandlung Beschwerden lindern?
- Welche Auswirkungen hat die Behandlung auf meinen Alltag?
- Welche Nebenwirkungen oder Komplikationen können auftreten?
- Sollte ich mir eine zweite Meinung einholen?
- Wie viel Zeit habe ich, eine Entscheidung zu treffen?

Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind

Download nach Finalisierung verfügbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung

Koronare Herzkrankheit

Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind

Zu den Ursachen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zählen neben Rauchen, Bluthochdruck, hohen Blutfettwerten oder Erbanlagen auch Bewegungsmangel, Stress, starkes Übergewicht und Ernährungsgewohnheiten. Wer seinen Lebensstil ändert, trägt damit viel zum Behandlungserfolg bei. Denn ausgewogene Ernährung und ausreichende Bewegung sind für eine erfolgreiche Behandlung so wichtig wie Medikamente.



© Halfpoint / Fotolia

Ernährung bei KHK – was ist günstig?

Es gibt keine Wunderdiäten, aber eine ausgewogene Ernährung ist nachweislich gut für Menschen mit KHK:

- Bevorzugen Sie frisches Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukte. Ballaststoffe fördern die Herzgesundheit.
- Sie müssen sich nicht fettarm ernähren. Aber ersetzen Sie gesättigte durch ungesättigte Fettsäuren, etwa Butter durch Olivenöl beim Braten. Auch Nüsse oder fetter Seefisch sind gut für's Herz – besser als Fischölkapseln. Vorsicht ist bei sogenannten Transfetten geboten, die beim industriellen Härten von Fett entstehen. Sie sind zum Beispiel in frittiertem Gebäck oder Margarine enthalten.
- Alkohol sollten Sie nur in Maßen trinken. Als Höchstmenge gelten 10 g reiner Alkohol pro Tag für Frauen und 20 g für Männer. Das entspricht 1 Glas Wein 0,1l für Frauen und 0,2l für Männer. In diesen geringen Mengen ist Alkohol nicht schädlich für's Herz. Aber: Es gibt keinen Grund, wegen der KHK mit dem Rotweintrinken anzufangen.
- Wenn Sie normal- oder übergewichtig sind, sollten Sie nicht weiter zunehmen. Ausgewogene Ernährung und Bewegung können dabei helfen.

Warum ist Bewegung gut für mich?

Körperliche Aktivität kann die Sterblichkeit an Herz-Kreislauferkrankungen senken und die Lebensqualität verbessern. Sie wirkt sich außerdem den günstig auf Blutdruck, die Blutfettwerte, das Körpergewicht und den Blutzucker aus. Doch bei körperlicher Belastung und KHK können auch Beschwerden auftreten. Deshalb ist es wichtig, Art und Umfang des Trainings an die eigene Belastungsfähigkeit anzupassen.

Wieviel Bewegung ist gut für mich?

Wenn aus ärztlicher Sicht nichts dagegen spricht, sind mindestens 2 Stunden Ausdauertraining die Woche empfehlenswert. Es ist gut, das Training auf mehrere Tage und kürzere Einheiten zu verteilen. Geeignet sind zum Beispiel Radfahren, Schwimmen, Nordic Walking. Auch Tanzen oder Aerobic halten Sie fit. Suchen Sie sich eine Aktivität, die Ihnen Spaß macht. Wichtig ist, dass Sie beim Sport keine Beschwerden verspüren, aber sich etwas angestrengt fühlen. Leichtes Schwitzen ist auch ein gutes Zeichen. Die Atmung sollte etwas schneller sein als normal, doch Sie sollten sich noch in ganzen Sätzen unterhalten können. Für einige Menschen kommt nach ärztlicher Rücksprache auch ein intensiveres Training oder Krafttraining in Frage.

Empfehlung:

Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt Ihre Essgewohnheiten, Ihren Alkoholkonsum und Ihre körperliche Aktivität. Prüfen Sie gemeinsam, welche Änderungen bei Ernährung und Bewegung Ihren Behandlungserfolg verbessern können.

Impressum: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Kontakt: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin. Telefon: 030 4005-2501. E-Mail: nvl@azq.de. Internet: www.leitlinien.de

© **azq** 2018

Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten

Download nach Finalisierung verfügbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung



Koronare Herzkrankheit

Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten

Bei Ihnen wurde eine koronare Herzkrankheit (KHK) festgestellt. Dann sind die Blutgefäße verengt, die das Herz versorgen. Die Behandlung soll Beschwerden wie Brustschmerzen und Atemnot lindern, aber auch Krankheitsfolgen wie Herzinfarkte oder vorzeitigen Tod verhindern. Dazu kommen mehrere Medikamente zum Einsatz, aber auch der Lebensstil spielt eine Rolle. Die wirksamste Maßnahme ist, das Rauchen aufzugeben.



© detailblick-foto / Fotolia

Warum ist Rauchen schädlich bei KHK?

Bei einer KHK sind die Blutgefäße um das Herz verengt, weil sich dort Kalk und Fett ablagern. Dadurch bekommt der Herzmuskel nicht mehr ausreichend Sauerstoff. In der Folge kann es zu einem Herzinfarkt oder Herzschwäche kommen. Tabakrauch schädigt die Blutgefäße zusätzlich: Er greift die Innenwand der Gefäße an. So können sich dort noch mehr Kalk und Fett ansammeln und die Gefäße verschließen. Tabakrauch kann auch dazu beitragen, die Blutfette zu erhöhen. Ein wichtiges Ziel der Behandlung ist aber, die Blutfettwerte zu senken.

Hilft es wirklich, wenn ich aufhöre zu rauchen?

Wer bei bestehender KHK weiter raucht, erhöht dadurch sein Risiko für einen Herzinfarkt oder einen vorzeitigen Tod. Das heißt: Rauchen wirkt den Zielen der Behandlung entgegen. Eine Auswertung vieler Studien zeigt zuverlässig: Mit dem Rauchen aufzuhören ist der wirksamste Schutz vor den Folgen der KHK. Die Ergebnisse lassen sich ganz grob so zusammenfassen: Von 100 Rauchern mit KHK haben nach 5 Jahren etwa 14 einen Herzinfarkt im Vergleich zu 10 Nichtrauchern. Und etwa 27 von 100 Rauchern sind nach 5 Jahren gestorben im Vergleich zu 17 Nichtrauchern.

- Der Rauchstopp hat also 4 von 100 Betroffenen vor einem Herzinfarkt bewahrt und 10 von 100 vor einem vorzeitigen Tod.

Aufhören ist nicht einfach – was kann mir helfen?

Der erste wichtige Schritt: Sprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, wenn Sie aufhören möchten zu rauchen. Hilfreich ist, wenn Sie gemeinsam ein möglichst konkretes Ziel vereinbaren: zum Beispiel, bis wann Sie mit dem Rauchen aufgehört haben. Es gibt wirksame Maßnahmen, um Sie dabei zu unterstützen. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt kann Ihnen bei der Vermittlung helfen. Was für Sie passt, hängt auch davon ab, wie viel Unterstützung Sie brauchen oder wünschen:

- Niederschwellige Beratungs-Angebote helfen Ihnen, den Rauchstopp in Angriff zu nehmen. Das können persönliche Gespräche sein, aber auch Apps, Online- oder Telefon-Angebote.
- Wenn Sie unter den Folgen des Nikotinentzugs leiden, kann ein Nikotinersatz Abhilfe schaffen. In Frage kommen zum Beispiel Pflaster, Sprays oder Kaugummi.
- Manchen Menschen hilft auch eine längerfristige psychotherapeutische Begleitung zum Beispiel eine Verhaltenstherapie in der Gruppe oder allein.

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) bietet ein kostenfreies Beratungstelefon an: 0 800 8 31 31 31. Ausführliche Infos hält die BZgA auch auf www.rauchfrei-info.de bereit.

Empfehlung:

Sprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, wenn Sie bereit sind, mit dem Rauchen aufzuhören. Fragen Sie nach geeigneten Unterstützungsangeboten.

Impressum: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Kontakt: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin. Telefon: 030 4005-2501, E-Mail: nvl@azq.de, Internet: www.leitlinien.de

© 2018

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

Download verfügbar unter: www.khk.versorgungsleitlinien.de. Dieses Patientenblatt liegt auch in den Sprachen Arabisch, Englisch, Französisch, Russisch, Spanisch und Türkisch vor.

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien - Konsultationsfassung

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, Tiergarten-Tower, 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

Patienteninformation zur NVL Chronische KHK | © **azq** 2018

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien - Konsultationsfassung

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.

Patienteninformation zur NVL Chronische KHK | © **azq** 2018

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien - Konsultationsfassung

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.



Patienteninformation zur NVL Chronische KHK | © **azq** 2018

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien - Konsultationsfassung

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.

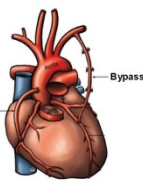
Eine Gesamtauswertung aller Studien hat gezeigt, dass die Operation auch die Lebenserwartung verbessern kann: 4 Jahre nach dem Eingriff waren 7 von 100 operierten Patienten gestorben, im Vergleich zu 10 Patienten, die Stents erhalten hatten. Das heißt: Etwa 3 von 100 lebten dank der Operation länger. Dafür ist eine Operation mit höheren Risiken verbunden. Schlaganfälle traten innerhalb von 4 Jahren nach dem Eingriff häufiger auf: bei etwa 3 von 100 Operierten im Vergleich zu etwa 2 von 100 Patienten, die Stents erhielten. Das heißt: 1 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.



Patienteninformation zur NVL Chronische KHK | © **azq** 2018

Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit: Stents einsetzen oder erstmal abwarten?

Download verfügbar unter: www.khk.versorgungsleitlinien.de. Dieses Patientenblatt liegt auch in den Sprachen Arabisch, Englisch, Französisch, Russisch, Spanisch und Türkisch vor.

Entscheidungshilfe für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung



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 ärztliche Kontrollbesuche wahrnehmen.	

* Die regelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente kann in manchen Fällen Herzinfarkte und Herztode verhindern: Aussagekräftige Studien haben gezeigt, dass innerhalb von 5 Jahren etwa 3 von 100 Menschen durch Statine vor einem Herzinfarkt oder Herztod bewahrt wurden. Plättchenhemmer (z. B. ASS) konnten dies nach 2 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

Entscheidungshilfe zur NVL Chronische KHK | © 2018

Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?

Download verfügbar unter: www.khk.versorgungsleitlinien.de. Dieses Patientenblatt liegt auch in den Sprachen Arabisch, Englisch, Französisch, Russisch, Spanisch und Türkisch vor.

Entscheidungshilfe für Patientinnen und Patienten Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung



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. 30 Tage nach dem Eingriff leben noch etwa 97 von 100 Operierten.
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 4 Jahren einen Herzinfarkt als Folge der Grunderkrankung.	Etwa 5 von 100 Operierten haben innerhalb von 4 Jahren einen Herzinfarkt. Das heißt: Durch die Operation wurden im Vergleich zu Stents 4 von 100 vor einem Herzinfarkt bewahrt.
Verlängert die Behandlung das Leben?	Nein. Etwa 10 von 100 Behandelten sterben in den ersten 4 Jahren nach dem Eingriff als Folge der Grunderkrankung.	Etwa 7 von 100 Operierten sterben in den ersten 4 Jahren nach der Operation. Das heißt: Durch die Operation wurden im Vergleich zu Stents 3 von 100 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 ärztliche Kontrollbesuche wahrnehmen.	Nach erfolgreicher Rehabilitation müssen Sie für eine optimale Behandlung regelmäßig Ihre Medikamente einnehmen und ärztliche Kontrollbesuche 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

Entscheidungshilfe zur NVL Chronische KHK | © 2018

Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?

Download nach Finalisierung verfügbar unter www.khk.versorgungsleitlinien.de.

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung



Koronare Herzkrankheit

Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?

Bei Ihnen wurde eine koronare Herzkrankheit (KHK) festgestellt. Dabei sind die Blutgefäße verengt, die das Herz versorgen. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt hat Ihnen ein Statin empfohlen. Das Medikament senkt die Blutfette und kann helfen, Krankheitsfolgen zu verhindern, zum Beispiel Herzinfarkte. Manche Menschen berichten von Muskelschmerzen, wenn sie dauerhaft ein Statin einnehmen. Diese können durch das Statin kommen, haben aber oft auch andere Ursachen.



© Photographee.eu / Fotolia

Was sind Statine?

Statine sind eine Gruppe von Medikamenten, die ein bestimmtes Blutfett, das sogenannte LDL-Cholesterin im Blut senken. Hohes LDL-Cholesterin kann zu Verengungen und Verschlüssen der Blutgefäße führen. Das ist eine wichtige Ursache für Herzinfarkte.

Sind Statine wirksam?

Bei KHK kommen Statine zum Einsatz, um Krankheitsfolgen zu verhindern. Dazu gehören Herzinfarkte mit oder ohne Todesfolge. Viele große Studien haben die Wirksamkeit von Statinen belegt. Ganz grob lassen sich die Ergebnisse nach 4 Jahren Behandlung so zusammenfassen:

- Nach 4 Jahren lebten etwa 901 von 1 000 Patienten, die regelmäßig ein Statin einnahmen. Bei Patienten, die ein Scheinmedikament nahmen, waren es etwa 886.
- Das heißt, das Statin hat bei etwa 15 von 1 000 Behandelten einen Todesfall verhindert.
- Etwa 51 von 1 000 hatten trotz Statin einen nicht tödlichen Herzinfarkt. Mit Scheinmedikament waren es 73.
- Das Statin hat also bei 22 von 1 000 Behandelten einen nicht tödlichen Herzinfarkt verhindert.

Welche Komplikationen können auftreten?

Die meisten Menschen vertragen Statine gut. Bei wenigen können Muskelschmerzen auftreten. Wie häufig das der Fall ist, hängt auch von der Dosis ab. Etwa 10 bis 50 von 1 000 waren in Studien davon betroffen, aber: Erhielten die Menschen ein Scheinmedikament, traten Muskelbeschwerden ebenso häufig auf. Das deutet darauf hin, dass die Schmerzen oft nicht durch das Statin kommen. Ernsthafte Komplikationen sind selten: bei etwa 1 von 10 000 Behandelten.

Was tun, wenn ich das Statin doch nicht vertrage?

Die Ärztin oder der Arzt bietet Ihnen ein anderes Statin an, oder verringert die Dosis. Dann gehen die Schmerzen oft zurück oder hören auf. Sie können die Dosis langsam wieder steigern, so lange Sie damit gut zurechtkommen. Fachleute schätzen die Behandlung als sehr wirksam ein. Deshalb sollten Sie versuchen, sie mit diesen Maßnahmen weiterzuführen. Bei starken Muskelschmerzen, verbunden mit Muskelschwäche, allgemeinem Krankheitsgefühl und einer Dunkelfärbung des Urins, holen Sie umgehend ärztlichen Rat ein. Das kann ein Hinweis auf eine sehr seltene, gefährliche Komplikation sein.

Empfehlung:

Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt die regelmäßige Einnahme eines Statins. Brechen Sie bei vermeintlicher Unverträglichkeit die Behandlung nicht sofort ab, sondern prüfen Sie gemeinsam, ob Sie mit einem anderen Wirkstoff oder einer anderen Dosis besser zurechtkommen.

Impressum: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Kontakt: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin. Telefon: 030 4005-2501, E-Mail: nvl@azq.de, Internet: www.leitlinien.de

© 2018

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Konsultationsfassung

Faktenbox: Statine

Nutzen

Bei 1 000 Behandelten eingetretene Todesfälle nach 4 Jahren

mit Statin:	99
mit Scheinmedikament:	114

Von 1 000 Behandelten hatten nach 4 Jahren einen nicht-tödlichen Herzinfarkt

mit Statin:	51
mit Scheinmedikament:	73

Schaden

Von 1 000 Behandelten hatten Muskelschmerzen

mit Statin:	10-50
mit Scheinmedikament:	10-50

In vielen Studien berichten Patienten mit Scheinmedikament genauso häufig über Muskelschmerzen wie mit Statin. Es gibt Gründe anzunehmen, dass eine Hochdosis-Behandlung mit Statin etwas häufiger zu Muskelbeschwerden führen kann.

Von 1 000 Behandelten erhielten innerhalb von 4 Jahren eine Diabetes-Diagnose

mit Statin:	47
mit Scheinmedikament:	43

Nutzen und Schaden auf einen Blick

Nutzen

Verhinderte Todesfälle:	15 pro 1 000 Behandelte
Verhinderte nicht-tödliche Herzinfarkte:	22 pro 1 000 Behandelte

Schaden

Zusätzliche Muskelschmerzen durch Statin:	unklar
Zusätzliche Diabetes-Diagnosen durch Statin:	4 pro 1 000 Behandelte
Zusätzliche schwere Muskelerkrankung durch Statin*:	0,1 pro 1 000 Behandelte (1 pro 10 000 Behandelte)

*bildet sich nach Absetzen des Statins wieder zurück

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000267. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000267>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156(7):525–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437>.
4. 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.
5. 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-2154-2155.
6. 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.
7. 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: 2017-06-26]. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2017-12-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Leitlinienreport, 5. Auflage. Version 1. 2018. DOI: 10.6101/AZQ/000xxx. [in Erstellung].
11. 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>.
12. 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>.
13. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
14. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Nature* 1998; 2(3):i-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
15. Kopp IB, Selbmann HK, Koller M. Konsensufindung in evidenzbasierten Leitlinien - vom Mythos zur rationalen Strategie. *Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich.* 2007; 101(2):89–95. DOI: 10.1016/j.zgesun.2007.01.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17458353>.
16. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. Langfassung. 2010 [cited: 2017-06-26]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013I_S3_Infarkt-bedingter_kardiogener_Schock_Diagnose_Monitoring_Therapie_2010-abgelaufen.pdf.
17. 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249585>. <http://circ.ahajournals.org/content/130/25/e344.full.pdf+html>.
18. 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. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247304>. <http://circ.ahajournals.org/content/127/4/e362.full>.
19. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI). Version 2017. Grünwald: Bruckmeier; 2018 (Pocket-Leitlinien). <https://leitlinien.dgk.org/2018/pocket-leitlinie-therapie-des-akuten-herzinfarktes-bei-patienten-mit-st-streckenhebung-stemi-version-2017/>.
20. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS). Update 2015. Grünwald: Bruckmeier; 2016 (Pocket-Leitlinien). <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-ohne-st-hebung-nste-acs-version-2015/>.
21. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Pa-

- tients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26320110>.
22. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886621>.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. Edinburgh: SIGN; 2016 (SIGN Publications; 148). <http://www.sign.ac.uk/sign-148-acute-coronary-syndrome.html>.
24. Ludt S, Angelow A, Baum E, et al. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-024. 2017 (DEGAM-Leitlinie; 19) [cited: 2018-06-11]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2017-11_1.pdf.
25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, 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(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222591>.
26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Statistik der häufigsten Todesursachen 2003-2013. Abgerufen am 24.03.2015. 2015 [cited: 2015-03-30]. <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. DOI: 10.1007/s00103-013-1666-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703482>.
28. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 1976 [cited: 2014-09-09]. http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading_of_Angina.pdf.
29. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996286>.
30. 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>.
31. 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. DOI: 10.3109/13814780903329528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19883149>.
32. 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. DOI: 10.3399/bjgp12X649106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687234>.
33. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Haasenritter J, Bösner S, et al. Brustschmerz. DEGAM-Leitlinie Nr. 15. Düsseldorf: Omikron Publ; 2011. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-15_Langfassung_Brustschmerz.pdf.
34. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Zeymer U, Kastrati A, Rassaf T, et al. ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit persistierender ST-Streckenhebung. Update 2012. 2012 [cited: 2015-06-09]. http://leitlinien.dgk.org/files/PL_STEMI_Internet_13.pdf.
35. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Achenbach S, Hamm CW. ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). Update 2011. 2012 [cited: 2015-06-09]. http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinie_Akutes_Koronarsyndrom_NSTEMI-ACS.pdf.
36. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873419>.
37. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922416>.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Updated February 2013. Edinburgh: SIGN; 2013 (SIGN Publications; 93). <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.
39. 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. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12947/47931/47931.pdf>.
40. 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>.
41. 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>.
42. Herrmann-Lingen C, Buss U. Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. Frankfurt/Main: VAS; 2002 (Statuskonferenz Psychokardiologie; 5). 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.

43. 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>.
44. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367834>.
45. 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>.
46. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010819>.
47. 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. DOI: 10.1136/hrt.2009.190066. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538674>.
48. Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Am J Med* 2004; 117(5):334–43. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336583>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(9):1126–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349406>.
53. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: 2018-04-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000405. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000405>.
54. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428822>.
55. 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. DOI: 10.1093/ejehocardi/jep007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19270053>.
56. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, 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>.
57. 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. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620859>.
58. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844>.
59. 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>.
60. 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. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130998>.
61. 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. DOI: 10.1093/ejehocardi/jeq031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435783>.
62. 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>.

63. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375074>.
64. 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>.
65. Trappe HJ, Lollgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiologie* 2000; 89(9):821–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077695>.
66. 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>.
67. 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>.
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. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512607>.
69. 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>.
70. 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. DOI: 10.1093/ejehocardiography/175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579481>.
71. 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. DOI: 10.1016/j.echo.2007.07.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765820>.
72. Jong MC de, 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; 22(9):1881–95. DOI: 10.1007/s00330-012-2434-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527375>.
73. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222734>.
74. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Bengel F, et al. Myokard-Perfusions-Szintigraphie. 2012 [cited: 2015-01-06]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-006l_S1_Myokard_Perfusions-Szintigraphie_2012-05_01.pdf.
75. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0088402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520382>.
76. 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. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.978270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051888>.
77. 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. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.02.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666512>.
78. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc. Magn Reson.* 2013; 15:91. DOI: 10.1186/1532-429X-15-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24103764>.
79. 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. DOI: 10.2214/AJR.12.10002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883239>.
80. 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. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182a474a0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424555>.
81. 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. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(14):1343–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903634>.
82. 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>.
83. 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. DOI: 10.1016/j.jcct.2009.03.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409872>.
84. 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. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.06.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723512>.

85. 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566493>.
86. 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.
87. Gorenoi V, Schonermark MP, Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD. *GMS Health Technol Assess* 2012; 8:Doc02. DOI: 10.3205/hta000100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536300>.
88. Ballmoos MW von, Haring B, Juillera P, et al. Meta-analysis: Diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. *Ann Intern Med* 2011; 154(6):413–20. DOI: 10.1059/0003-4819-154-6-201103150-00007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403076>.
89. 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.03.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539260>.
90. Nielsen LH, Ortnér 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; 15(9):961–71. DOI: 10.1093/ehjci/jeu027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618659>.
91. 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.096. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090745>.
92. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Bundesamt für Strahlenschutz: Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen. 2010 [cited: 2017-06-26]. http://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-roentgen.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
93. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Bundesamt für Strahlenschutz: Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen. 2012 [cited: 2017-06-26]. http://www.laekb.de/files/1456FC3088F/Referenzwerte_Nuklearmedizin.pdf.
94. 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070666>.
95. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Management of stable angina. Last modified: December 2012. London: NICE; 2011 (NICE Clinical Guideline; 126). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/resources/guidance-management-of-stable-angina-pdf>.
96. Perk J, Backer G de, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555213>. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/13/1635.full.pdf>.
97. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, et al. Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie. Update 2013. *Der Kardiologe* 2013; 7(1):7–27. DOI: 10.1007/s12181-012-0478-8.
98. 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. *Der Kardiologe* 2013; 7(4):297–306. DOI: 10.1007/s12181-012-0469-9.
99. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Psychokardiologie: Praxisrelevante Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(12):596–601. DOI: 10.1055/s-0033-1360102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619718>.
100. 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566200>. <http://circ.ahajournals.org/content/129/12/1350.full.pdf+html>.
101. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082208>. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/27/23/2763.full.pdf>.
102. 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. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318291d798. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630306>.

103. 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 5. 2015 [cited: 2018-06-06]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000364>.
104. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.496174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939820>. <http://circ.ahajournals.org/content/111/23/3063.full.pdf+html>.
105. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010; 303(12):1159–66. DOI: 10.1001/jama.2010.297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332401>.
106. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0065130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23755180>.
107. Barth J, Schneider S, Känel R von. 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. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181d01611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223926>.
108. 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975465>.
109. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460389>.
110. 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. DOI: 10.1097/CRD.0b013e318198c8e9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367150>.
111. 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>.
112. Roest AM, Martens EJ, Jonge P de, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(1):38–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.034. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620715>.
113. 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. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181dbff97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410247>.
114. 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. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176435>.
115. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0038915. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745687>.
116. 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. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953755>.
117. 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. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671328>.
118. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: A meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(11):936–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281923>.
119. 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. DOI: 10.1007/s12160-011-9339-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237826>.
120. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Kurzversion. 2014 [cited: 2017-06-26]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028k_S3_Angstst%C3%B6rungen_2014-05_1.pdf.
121. 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: 2017-06-26]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-010l_S3_Posttraumatische_Belastungsstoerung_2012-03.pdf.
122. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006 (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; 1).
123. 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>.
124. New York University School of Medicine (NYU). International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). 2015 [cited: 2015-07-06].

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01471522?term=International+Study+of+Comparative+Health+Effectiveness+With+Medical+and+Invasive+Approaches+%28ISCHEMIA%29&rank=1>.
125. 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. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621972>.
126. 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. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>.
127. 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. DOI: 10.1007/s12350-015-0096-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733105>.
128. Ware JE, 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>.
129. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2011.
130. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):333–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7829785>.
131. 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>.
132. Ware JJ, 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>.
133. 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>.
134. 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>.
135. Siegrist J, Broer M, Junge A. PLC. Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Göttingen: Hogrefe; 1995.
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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907142>.
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. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748400>.
138. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23):3028–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19528344>.
139. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487–97. DOI: 10.1056/NEJMra050100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>.
140. 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>.
141. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31(4):766–74. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337469>.
142. Loh A, Simon D, Kriston L, et al. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen - Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. *Dtsch Arztebl* 2007; 104:A-1483-88.
143. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). § 630e Aufklärungspflichten. In: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), editor. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB); 2017.
144. Elwyn G, Edwards A, Mowle S, et al. Measuring the involvement of patients in shared decision-making: A systematic review of instruments. *Patient Educ Couns*. 2001; 43(1):5–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311834>.
145. Härter M, Loh A, Spies C. Gemeinsam entscheiden-erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2005.
146. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2015 [cited: 2017-10-17]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.
147. Sängers S, Lang B, Klemperer D, et al. Manual Patienteninformation. Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen. Berlin: ÄZQ; 2006 (ÄZQ Schriftenreihe; 25). <http://www.aeqz.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe25.pdf>.
148. 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.
149. 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>.

150. McGillion M, O'Keefe-McCarthy S, Carroll SL, et al. Impact of self-management interventions on stable angina symptoms and health-related quality of life: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14:14. DOI: 10.1186/1471-2261-14-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24483947>.
151. Scherer M, Wagner H.O., Lühmann D, et al. Multimorbidität. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-047. 2017 (DEGAM-Leitlinie; 20) [cited: 2018-06-06]. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-047_Multimorbiditaet/053-047_20Multimorbiditaet_redakt_24-1-18.pdf.
152. Kotseva K, Wood D, Bacquer D de, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6):636–48. DOI: 10.1177/2047487315569401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687109>.
153. Martin LR, M DR. The Oxford handbook of health communication, behavior change, and treatment adherence. New York: Oxford Univ. Pr; 2014.
154. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, et al. Motivational interviewing: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005; 55(513):305–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826439>.
155. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122(4):406–41. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625115>.
156. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(1):CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26730878>.
157. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128(8):873–934. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877260>.
158. Sixt S, Beer S, Blüher M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010; 31(1):112–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19793768>.
159. Ponikowski P, Anker S, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30]. <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.
160. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771460>.
161. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR), Bjarnason-Wehrens B. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol. Suppl* 2009; 4(4 Suppl):1–44. DOI: 10.1007/s11789-009-0078-8.
162. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(9 Suppl):S498–S504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10993420>.
163. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport* 2010; 13(5):496–502. DOI: 10.1016/j.jsams.2009.09.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005170>.
164. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(24):e653–e699. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000461. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881567>.
165. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Gohlke H, Gielen S, et al. ESC Pocketguideline Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen. 2012 [cited: 2016-08-30]. http://leitlinien.dgk.org/files/PL_Pr%C3%A4vention_Internet_13.pdf.
166. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5):1425–32. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211817>.
167. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7(3):e1000252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351774>.
168. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: Where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011; 93(4):684–8. DOI: 10.3945/ajcn.110.004622. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270379>.
169. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354(15):1601–13. DOI: 10.1056/NEJMr054035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611951>.
170. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(2 Suppl):S22–S33. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602976. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424216>.
171. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f6879. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355537>.
172. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344(1):3–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136953>.

173. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: Systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346:f1378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558164>.
174. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349:g4490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073782>.
175. Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: An updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012; 15(4):725–37. DOI: 10.1017/S1368980011002254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914258>.
176. Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(1):256–69. DOI: 10.3945/ajcn.113.076109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847854>.
177. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, et al. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(4):1037–42. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211821>.
178. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348:g1903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690623>.
179. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5):1189–96. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810976>.
180. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018; 378(25):e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29897866>.
181. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):786–94. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703499>.
182. Wormser D, Kaptoge S, Di AE, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377(9771):1085–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397319>.
183. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: A meta-analysis. *Obesity (Silver. Spring)* 2008; 16(2):442–50. DOI: 10.1038/oby.2007.36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18239657>.
184. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368(9536):666–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920472>.
185. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(10):1368–77. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.04.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199859>.
186. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(2):145–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796131>.
187. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. 2016 [cited: 2018-01-17]. DOI: 10.1007/978-3-662-47086-2. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001I_S3-Leitlinie_Alkohol_2016-02.pdf.
188. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d671. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343207>.
189. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13):1339–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338495>.
190. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340(12):920–6. DOI: 10.1056/NEJM199903253401204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089185>.
191. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: An evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315(7114):973–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365294>.
192. Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(9):702–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177089>.
193. 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>.
194. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums".

- AWMF-Register Nr. 076-006. (Stand: 09.02.2015). 2014 [cited: 2015-06-17].
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Tabak_2015-02.pdf.
195. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003; 290(1):86–97. DOI: 10.1001/jama.290.1.86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837716>.
196. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121(6):750–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124123>.
197. U.S. Department of Health and Human Services, Fiore MC, Jaén CR, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. 2008 [cited: 2017-04-20].
http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/update/treating_tobacco_use08.pdf.
198. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24):e44–e164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182125>.
199. McRobbie H, Bullen C, Glover M, et al. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J* 2008; 121(1276):57–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574510>.
200. 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>.
201. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: A meta-analysis. *Eur. Heart J* 2007; 28(24):2972–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984133>.
202. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321(6):406–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2473403>.
203. Dwight MM, Stoudemire A. Effects of depressive disorders on coronary artery disease: A review. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 5(3):115–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9385031>.
204. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, et al. The Bypassing the Blues treatment protocol: Stepped collaborative care for treating post-CABG depression. *Psychosom Med* 2009; 71(2):217–30. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181970c1c. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188529>.
205. Katon WJ, Lin EH, Von KM, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010; 363(27):2611–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1003955. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190455>.
206. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: Coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med* 2010; 170(7):600–8. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20386003>.
207. Davidson KW, Bigger JT, Burg MM, et al. Centralized, stepped, patient preference-based treatment for patients with post-acute coronary syndrome depression: CODIACS vanguard randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173(11):997–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.915. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23471421>.
208. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, et al. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: The Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(6):927–35. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.739. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733277>.
209. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(8):805–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.053. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25720624>.
210. 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.03.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814776>.
211. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. *Postgrad. Med* 2005; Spec No:1–111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17203560>.
212. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373(21):2038–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1503943. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26466021>.
213. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324(7329):71–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786451>.
214. 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>.
215. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011 (NICE Clinical Guideline; 126). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605>.

216. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28844192>.
217. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352(3):238–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659723>.
218. 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: 2011-10-17].
219. 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>.
220. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetro C, et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD002133. DOI: 10.1002/14651858.CD002133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687144>.
221. 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>.
222. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104(5):539–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479250>.
223. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101(6):590–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673248>.
224. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1):9–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755280>.
225. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111(25):3366–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967851>.
226. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(24):2159–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520250>.
227. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78(7):1684–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759796>.
228. Agarwal N, Jain A, Mahmoud AN, et al. Safety and Efficacy of Dual Versus Triple Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med* 2017; 130(11):1280–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.057. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460853>.
229. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28844193>.
230. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959713>.
231. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415013>.
232. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* 2015; 15:112. DOI: 10.1186/s12893-015-0096-z. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467661>.
233. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom. Auftrag A04-01B. Version 1.0. 2009 (IQWiG-Berichte; 43) [cited: 2018-02-05]. http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
234. MSD Sharp und Dohme. Die Behandlung mit Tredaptive (Nicotinsäure/Laropirant, MSD) muss beendet werden. 2013 (Rote-Hand-Briefe) [cited: 2018-05-15]. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130121.pdf>.
235. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wierzbicki A, Ahmad R, et al. Lipid Modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline CG 181. 2014 (NICE Clinical Guideline; 181) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637>.
236. 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>.
237. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. 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>.

238. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): A randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389(10088):2473–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476288>.
239. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016; 38(29):2245–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw480. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789571>.
240. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222016>.
241. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385(9976):1397–405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579834>.
242. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829554>.
243. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:89–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172>.
244. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(21):e468-e495. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754879>.
245. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(10):829–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477773>.
246. Vrtovec B, Okrajsek R, Golicnik A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(2):140–4. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.10.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325461>.
247. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77(4):917–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23502990>.
248. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757089>.
249. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984166>.
250. Smith SC, Grundy SM. 2013 ACC/AHA guideline recommends fixed-dose strategies instead of targeted goals to lower blood cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(6):601–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1159. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104531>.
251. 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>.
252. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1289–97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673306>.
253. 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>.
254. 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>.
255. 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>.
256. 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>.
257. 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>.
258. Bucci C, Jackevicius C, McFarlane K, et al. Pharmacist's contribution in a heart function clinic: Patient perception and medication appropriateness. *Can J Cardiol* 2003; 19(4):391–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704485>.

259. Irwig L, Glasziou P, Wilson A, et al. Estimating an individual's true cholesterol level and response to intervention. *JAMA* 1991; 266(12):1678–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1886192>.
260. 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>.
261. Laufs U. LDL-Senkung mit PCSK9-Hemmern: Was sagen die Leitlinien. *Connexi* 2017(6):54–7.
262. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Adams P, Benett I, et al. MI: Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations. 2013 (NICE Clinical Guideline; 48) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/myocardial-infarction-secondary-prevention-full-guideline-248682925>.
263. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1489–99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773378>.
264. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: Potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37(17):1373–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916794>.
265. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521>.
266. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. *J Eval. Clin Pract.* 2017; 24(1):222–231. DOI: 10.1111/jep.12663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28090731>.
267. Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(26):445–53. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412989>.
268. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, et al. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. *Clin Cardiol* 2015; 38(12):763–9. DOI: 10.1002/clc.22441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282344>.
269. Luo L, Yuan X, Huang W, et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: A meta-analysis. *Intern Med J* 2015; 45(5):546–57. DOI: 10.1111/imj.12706. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644680>.
270. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: The HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38(29):2264–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430910>.
271. Liu Z, Hao H, Yin C, et al. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget* 2017; 8(25):41582–9. DOI: 10.18632/oncotarget.15078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177908>.
272. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 35a – Evolocumab. 2017 [cited: 2018-08-24]. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2932/2017-04-20_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf.
273. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab. 2016 [cited: 2018-08-24]. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2600/2016-06-02_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf.
274. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab. 2016 [cited: 2018-08-24]. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf.
275. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304224>.
276. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(1):40–51. DOI: 10.7326/M14-2957. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25915661>.
277. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: A network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37(6):536–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578202>.
278. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453187>.
279. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: The ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016; 37(48):3588–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572070>.
280. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: A meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015; 13:123. DOI: 10.1186/s12916-015-0358-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099511>.
281. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377(7):633–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813214>.

282. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2(10):1069–78. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2762. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832867>.
283. Arrieta A, Hong JC, Khera R, et al. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2(12):1369–74. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.3655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049467>.
284. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *JAMA* 2017; 318(8):748–50. DOI: 10.1001/jama.2017.9924. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829863>.
285. Mark DB, Schulman KA. PCSK9 Inhibitors and the Choice Between Innovation, Efficiency, and Affordability. *JAMA* 2017; 318(8):711–2. DOI: 10.1001/jama.2017.8907. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829851>.
286. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93(10):1826–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635262>.
287. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: A randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345(8953):811–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898227>.
288. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: Prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128(24):2567–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24056686>.
289. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix A: Summary of new evidence from 4-year surveillance of Myocardial infarction. 2016 (NICE Guideline; 172) [cited: 2018-06-13]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-pdf-4479686174>.
290. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127(10):939–53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927909>.
291. 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>.
292. Dahal K, Hendrani A, Sharma SP, et al. Aldosterone Antagonist Therapy and Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178(7):913–920. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799995>.
293. Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, et al. Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: The ACCOAST-PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(24):2563–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.053. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524333>.
294. Uzunhasan I, Yildiz A, Coskun U, et al. Effects of aldosterone blockade on left ventricular function and clinical status during acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69(5):545–9. DOI: 10.1080/00365510902802278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19347740>.
295. Di Pasquale P, Alessi V, Barberi O, et al. The combination ace-inhibitors plus canrenone in patients with anterior myocardial infarction: Safety and tolerability study. *Int J Cardiol* 2001; 77(2-3):119–27; discussion 128–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182173>.
296. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(16):1917–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102506>.
297. Wu C-T, Wang Z-H, Li Z-Q, et al. Effect of spironolactone on cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *World J Emerg Med* 2013; 4(1):48–53. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2013.01.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25215092>.
298. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al. Effects of canrenone plus angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-converting enzyme inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150(5):919. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16290961>.
299. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(20):2559–65. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732605>.
300. Modena MG, Aveta P, Menozzi A, et al. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141(1):41–6. DOI: 10.1067/mhj.2001.111258. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136485>.
301. Servier Deutschland GmbH, Gelbe Liste Online. Procoralan® 5 mg, Filmtbl. Fachinformation. 2018 [cited: 2018-06-08]. http://www.gelbe-liste.de/produkte/Procoralan-5-mg-Filmtbl_481159/fachinformation.
302. Berlin-Chemie AG, Gelbe Liste Online. Ranexa® 375 mg Retardtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2018-06-08]. http://www.gelbe-liste.de/produkte/Ranexa-375-mg-Retardtabletten_511772/fachinformation.
303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21):2805–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657064>.

304. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281(20):1927–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10349897>.
305. Elkayam U. Tolerance to organic nitrates: Evidence, mechanisms, clinical relevance, and strategies for prevention. *Ann Intern Med* 1991; 114(8):667–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003715>.
306. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD011747. DOI: 10.1002/14651858.CD011747.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178363>.
307. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD001841. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588327>.
308. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(12):1091–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176136>.
309. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345(8951):669–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661937>.
310. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343(8906):1115–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910229>.
311. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378(4):345–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365305>.
312. Ständige Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO). Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut - 2017/2018. *Epidemiol Bull RKI* 2017(34):333–80. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-044.
313. 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. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872053>.
314. 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. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371919>.
315. 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. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.07.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010084>.
316. Gorenai V, Schonermark 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>.
317. 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. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296791>.
318. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131961. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325526>.
319. 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>.
320. 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>.
321. 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>.
322. 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>.
323. 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>.
324. 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. DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231568>.
325. 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. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296767>.
326. 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. DOI: 10.1186/1745-6215-14-133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782856>.

327. 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>.
328. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs059. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425523>.
329. 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>.
330. 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>.
331. 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.09.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347858>.
332. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539141>.
333. 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. DOI: 10.1001/jama.2013.281718. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240936>.
334. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439102>.
335. 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>.
336. 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>.
337. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012; 366(16):1467–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1110717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452338>.
338. 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. DOI: 10.1093/ejcts/ezt197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628951>.
339. 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664367>.
340. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2014 [cited: 2014-06-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000203. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000203>.
341. 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>.
342. 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. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(5):432–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117456>.
343. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1211585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121323>.
344. 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. DOI: 10.1093/ejcts/ezt017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23413014>.
345. 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. DOI: 10.1161/JAHA.113.000354. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926119>.
346. 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. DOI: 10.1093/icvts/ivt509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345688>.
347. 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>.
348. 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>.
349. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422982>.
350. 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>.
351. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308155>.
352. 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>.
353. 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; 129(23):2388–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700706>.
354. Stone GW, Serruys PW, Sabik J, et al. Evaluation of XIENCE PRIMET Everolimus Eluting Stent System (EECSS) or XIENCE V® EECSS or XIENCE XpeditionT EECSS or XIENCE PRO EECSS Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization. 2013 [cited: 2014-03-18]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01205776>.
355. 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>.
356. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939824>.
357. 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. DOI: 10.1007/s00059-012-3596-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407425>.
358. 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>.
359. 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. DOI: 10.1093/ejcts/ezs204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518037>.
360. 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. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.02.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405674>.
361. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439103>.
362. 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>.
363. Bein T, Bischoff M, Brückner U, et al. Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. S2e-Leitlinie. 2015 [cited: 2018-04-20]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-015l_S2e_Lagerungstherapie_Fr%C3%BChmobilisation_pulmonale_Funktionsst%C3%B6rungen_2015-05.pdf.
364. Iliou M-C, Pavy B, Martinez J, et al. Exercise training is safe after coronary stenting: A prospective multicentre study. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(1):27–34. DOI: 10.1177/2047487313505819. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057686>.
365. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(18):1914–39. DOI: 10.1177/2047487316671181. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27777324>.
366. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 232:294–303. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094128>.
367. Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, et al. Community-Based Lifestyle Intervention in Patients With Coronary Artery Disease: The RESPONSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(3):318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705312>.
368. Powell R, McGregor G, Ennis S, et al. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. *BMJ open* 2018; 8(3):e019656. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540415>.

369. Campbell NC, Thain J, Deans HG, et al. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: Randomised trial of effect on health. Br Med J 1998; 316(7142):1434–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9572758>.
370. Cupples ME, McKnight A. Randomised controlled trial of health promotion in general practice for patients at high cardiovascular risk. Br Med J 1994; 309(6960):993–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7950723>.

Konsultationsfassung