

NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Langfassung




Version 6.0
AWMF-Register-Nr. nvl-004

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2022 



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

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) 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.

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 Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben 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 des ÄZQ unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des ÄZQ reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

Impressum

HERAUSGEBER

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

sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)
- Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation e.V. (DGVM)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe) / Bundesverband Gemeinnützige Selbsthilfe
Schlafapnoe Deutschland e. V. (GSD)

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

Diese Leitlinie wurde am 15. September 2022 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis zum 15. September 2027 gültig. Die Leitlinie wird regelmäßig überprüft und bei Bedarf kapitelweise überarbeitet.

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 Evidenztabellen;
- Patientenleitlinie;
- weitere Patientenmaterialien wie Entscheidungshilfen, Patientenblätter und Kurzinformationen.

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

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Version 6.0. 2022 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000491. www.leitlinien.de/khk.

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

AUTOR*INNEN DER VERSION 6.0

Die hier aufgeführten Autoren waren an der Aktualisierung des Kapitels Revaskularisationstherapie beteiligt. Die Autoren aller anderen Kapitel sind im [Leitlinienreport, 5. Auflage \[1\]](#) gelistet.

| | |
|--|--|
| Dr. Birke Schneider | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) |
| Prof. Dr. Norbert Donner-Banzhoff, MHSc (bis Januar 2020) Prof. Dr. Thomas Kühlein (ab März 2021) Prof. Dr. Erika Baum Dr. Jörg Haasenritter Dr. Günther Egidi | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) |
| Prof. Dr. Diana Rubin | Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) |
| Prof. Dr. Karl Werdan Prof. Dr. Claudius Jacobshagen | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) |
| Prof. Dr. Franz-Josef Neumann PD Dr. Stefan Perings (bis Mai 2019) Prof. Dr. Gert Richardt Prof. Johann Bauersachs (bis April 2021) Prof. Dr. Christiane Tiefenbacher (ab April 2021) Prof. Dr. Steffen Massberg | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) |
| Prof. Dr. Frank Bengel 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) / Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW) |
| Prof. Dr. Christian Albus Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen | Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM) / Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM) |
| Prof. Dr. Bernd Sanner Univ.-Prof. Dr. Christoph Schöbel | Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM) |
| Prof. Dr. Klaus-Michael Braumann (bis März 2022) Prof. Dr. Andreas Nieß | Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP) |
| Prof. Dr. Stephan Jacobs Prof. Dr. Jochen Cremer Prof. Dr. Matthias Thielmann Univ.-Prof. Dr. Torsten Doenst | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) |
| Univ.-Prof. Dr. Heike Spaderna Univ.-Prof. Dr. Claus Vögele | Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation e. V. (DGVM) |
| Prof. Dr. Carolina Ganß Prof. Dr. Nadine Schlüter | Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK) |
| Prof. Dr. David Maintz Prof. Dr. Jörn Sandstede | Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG) |
| Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Petra Klose | Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT) |
| Hans Brink | Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. / Bundesverband-Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V. (BAG Selbsthilfe / GSD) |

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Die hier aufgeführten Personen waren an der Aktualisierung des Kapitels Revaskularisationstherapie beteiligt. Die methodische Begleitung und Koordination aller anderen Kapitel ist im [Leitlinienreport, 5. Auflage \[1\]](#) dargestellt.

- Prof. Dr. Ina Kopp, Dr. Monika Nothacker
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Dr. Susanne Schorr (bis Juli 2019), Peggy Prien, Katrin Krueger, Corinna Schaefer
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Impressum | 3 |
| I Einführung | 10 |
| II Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich | 11 |
| Zielsetzung und Fragestellung | 11 |
| Anwendungsbereich und Adressaten | 11 |
| III Quellen, Evidenz und Empfehlungsgrade | 12 |
| IV Formales Konsensusverfahren | 12 |
| V Umgang mit Interessenkonflikten | 12 |
| 1 Definition (2019) | 13 |
| 2 Epidemiologie (2016) | 14 |
| 2.1 Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik | 14 |
| 2.2 Lebenszeitprävalenz ischämischer Herzkrankheiten | 14 |
| 3 Schweregrade und Klassifizierungen (2016) | 15 |
| 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (2016) | 16 |
| 4.1 Diagnose einer stenosierenden KHK als Ursache von Beschwerden oder Verdacht auf Progression | 16 |
| 4.1.1 Differentialdiagnosen | 16 |
| 4.1.2 Algorithmus: Diagnostisches Vorgehen bei (Verdacht auf) eine stabile stenosierende KHK | 18 |
| 4.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung | 19 |
| 4.1.4 Basisdiagnostik | 22 |
| 4.1.5 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie | 23 |
| 4.1.6 Invasive Koronarangiographie | 30 |
| 4.2 Psychosoziale Diagnostik | 31 |
| 4.3 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung | 33 |
| 4.3.1 Prognoseabschätzung aus der nicht-invasiven Diagnostik | 33 |
| 4.3.2 Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit Herzinsuffizienz | 34 |
| 4.4 Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patienten mit gesicherter stenosierender KHK | 35 |
| 4.4.1 Lebensqualität | 35 |
| 4.4.2 Adhärenz | 37 |
| 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung (2019) | 38 |
| 5.1 Evidenzbasierte Patientenmaterialien | 38 |
| 5.2 Individuelle Therapieziele | 39 |
| 5.3 Selbstmanagement | 40 |
| 5.4 Multimorbidität | 40 |
| 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie (2019) | 42 |
| 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz | 42 |
| 6.2 Training und Bewegung | 43 |
| 6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik | 43 |
| 6.2.2 Training | 44 |
| 6.2.3 Begriffsdefinitionen und Intensität | 45 |
| 6.3 Ernährung | 47 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 6.4 | Gewichtsmanagement..... | 49 |
| 6.4.1 | Messen von Übergewicht..... | 49 |
| 6.4.2 | Adipositas-Paradox bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung..... | 49 |
| 6.4.3 | Gewichtsreduktion..... | 49 |
| 6.5 | Alkoholkonsum..... | 50 |
| 6.6 | Tabakkonsum..... | 51 |
| 6.7 | Psychosoziale Risikofaktoren und psychische Komorbidität..... | 52 |
| 6.7.1 | Behandlung psychosozialer Faktoren..... | 52 |
| 6.7.2 | Psychotherapeutische/medikamentöse Behandlung..... | 53 |
| 7 | Medikamentöse Therapie (2019)..... | 54 |
| 7.1 | Thrombozytenaggregationshemmer..... | 54 |
| 7.1.1 | Stabile KHK..... | 54 |
| 7.1.2 | Z.n. elektiver PCI bei stabiler KHK..... | 56 |
| 7.1.3 | Z.n. elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei stabiler KHK..... | 59 |
| 7.1.4 | Z.n. akutem Koronarsyndrom..... | 59 |
| 7.2 | Lipidsenker..... | 59 |
| 7.2.1 | Statine..... | 60 |
| 7.2.2 | Strategien der Lipidsenkung..... | 63 |
| 7.2.3 | Ezetimib..... | 66 |
| 7.2.4 | PCSK9-Inhibitoren..... | 67 |
| 7.2.5 | Lipidapherese..... | 69 |
| 7.3 | Betarezeptorenblocker..... | 69 |
| 7.4 | Hemmer des RAA-Systems..... | 70 |
| 7.4.1 | ACE-Hemmer..... | 70 |
| 7.4.2 | AT1-Rezeptorantagonisten..... | 70 |
| 7.4.3 | Aldosteronantagonisten..... | 70 |
| 7.5 | Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris..... | 71 |
| 7.5.1 | Anfallskupierung..... | 71 |
| 7.5.2 | Antianginöse Dauertherapie..... | 71 |
| 7.6 | Weitere Maßnahmen..... | 73 |
| 7.6.1 | Gripeschutzimpfung..... | 73 |
| 7.6.2 | Komplementäre und alternative Therapien..... | 73 |
| 8 | Revaskularisationstherapie (2022)..... | 74 |
| 8.1 | Einführung und Hintergrund..... | 74 |
| 8.2 | Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) als Unterstützung bei Revaskularisationsverfahren..... | 74 |
| 8.3 | Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation..... | 75 |
| 8.3.1 | Therapieziel Verbesserung der Prognose..... | 76 |
| 8.3.2 | Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität..... | 82 |
| 8.4 | Wahl des Revaskularisationsverfahrens..... | 83 |
| 8.4.1 | Koronare Eingefäßerkrankung – Isolierte Stenose des RIVA..... | 84 |
| 8.4.2 | Mehrfgefäßerkrankung..... | 84 |
| 8.4.3 | Mehrfgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus..... | 86 |
| 8.4.4 | Hauptstammstenose..... | 87 |
| 8.4.5 | Zusammenfassung: Empfehlungen nach erfolgreicher Indikationsstellung..... | 90 |
| 9 | Rehabilitation (2019)..... | 91 |
| 9.1 | Phase I: Frühmobilisation..... | 91 |

| | |
|--|-----|
| 9.2 Phase II: Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation | 91 |
| 9.2.1 Schnittstellen und Zeitablauf | 91 |
| 9.2.2 Indikationen zur Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation | 92 |
| 9.2.3 Inhalte der Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation | 93 |
| 9.3 Phase III: Langzeitbehandlung | 94 |
| 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung (2019) | 96 |
| Tabellenverzeichnis | 98 |
| Abbildungsverzeichnis | 99 |
| Abkürzungsverzeichnis | 100 |
| Glossar | 104 |
| Patientenblätter und Entscheidungshilfen | 105 |
| Literatur | 107 |

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 [2].

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 [3].

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 NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [4], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [5], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [6], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [7,8] sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [9].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [10], die spezifische methodische Vorgehensweise im Leitlinienreport zur Version 6.0 [11] (Kapitel Revaskularisationstherapie) sowie im Leitlinienreport zur 5. Auflage [1] (alle weiteren Kapitel) der NVL Chronische KHK beschrieben. Der Leitlinienreport ist ein essentieller Bestandteil der Leitlinie, der aufgrund des großen Umfangs gesondert publiziert wird. Er enthält neben den Angaben zur methodischen Vorgehensweise auch Informationen zur Patientenbeteiligung, zu Verbreitungs- und Implementierungsstrategien sowie zur Berücksichtigung von Interessenkonflikten. Die NVL Chronische KHK wird kontinuierlich überprüft und kapitelweise überarbeitet.

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 [6].

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 [5].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [9].

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 [6].

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 [5].

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der NVL 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);
- 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 nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Apotheker, Physiotherapeuten, nicht-ärztliche Psychotherapeuten, Pflegekräfte);
- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“;
- 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 Version 6.0 der NVL Chronisch KHK wurde abhängig von der jeweiligen Fragestellung systematisch nach systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien recherchiert. Die jeweilige Evidenzgrundlage wurde kritisch methodisch und klinisch bewertet. Genauere Informationen zur Recherchestrategie, dem Screening und der methodischen Bewertung der Quellen sind im jeweiligen Leitlinienreport [1,11] 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) [9]

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Formulierung | Symbol |
|-----------------|----------------------------------|--------------|--------|
| A | Starke Positiv-Empfehlung | soll | ↑↑↑ |
| B | Abgeschwächte Positiv-Empfehlung | sollte | ↑↑ |
| 0 | 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 [10], an der Vorgehensweise nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [12,13]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrundeliegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [5].

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 [9,14–16] bzw. formale Abstimmungsprozesse mittels schriftlicher Delphi-Verfahren unter Moderation der AWMF und des 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 jeweiligen Leitlinienreport [1,11].

V Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren der NVL haben Interessen am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt (siehe jeweiliger Leitlinienreport [1,11]). Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe sowohl in der Auftaktsitzung als auch in der Konsensuskonferenz offen thematisiert. Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen oder die Festanstellung bei einem Unternehmen gewertet, dessen Produkte in der NVL adressiert werden. Hohe Interessenkonflikte wurden nicht festgestellt, Ausschlüsse aus der Leitliniengruppe wurden daher als nicht erforderlich angesehen

Für die Fälle, in denen Interessenkonflikte durch bezahlte Berater- oder Gutachtertätigkeit, bezahlte Vortragstätigkeit, Geschäftsanteile und Aktien oder Drittmittel durch die Industrie bezüglich eines Themas vorlagen, wurden Enthaltungen beschlossen. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten anderer Kategorien wurden nahegelegt.

Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes sind im jeweiligen Leitlinienreport dokumentiert [1,11].

1 Definition (2019)

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 [17–24].

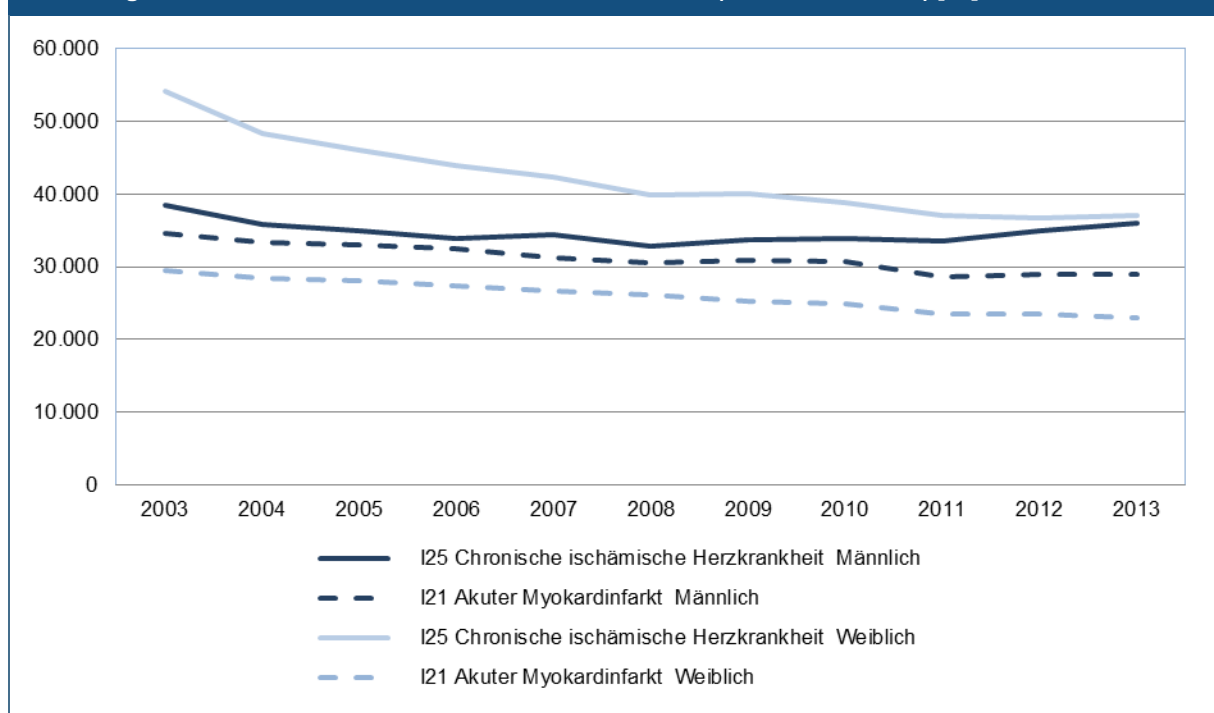
Die vorliegende NVL befasst sich mit der Diagnostik, Therapie und Versorgungskoordination bei bereits bestehender chronischer KHK. Die Primärprävention der KHK wird nicht thematisiert. Hierfür wird auf andere Leitlinien verwiesen (z. B. [25,26]).

2 Epidemiologie (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 [27]. 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 [27].

Abbildung 1: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013, ICD-10) [27]



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 [28]. 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).

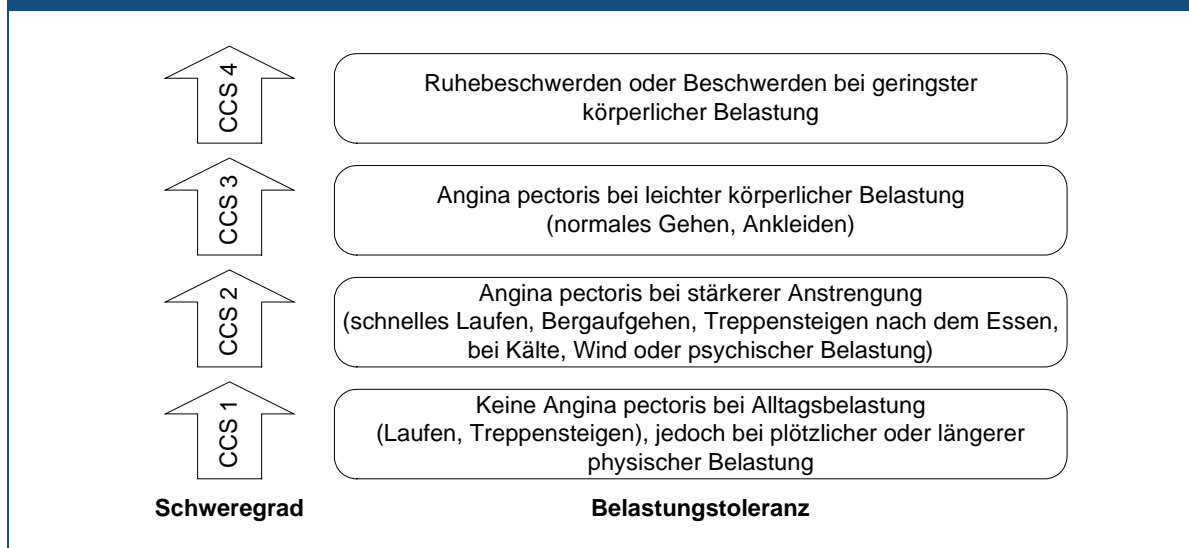
Tabelle 2: Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [28]

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

3 Schweregrade und Klassifizierungen (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 [29] (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Einteilung der Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [29]



4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (2016)

In diesem Kapitel werden ausschließlich Patienten mit chronischer KHK oder Verdacht hierauf adressiert. Zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird auf andere Leitlinien verwiesen [17–24].

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 [30] 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 [31–33]. 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

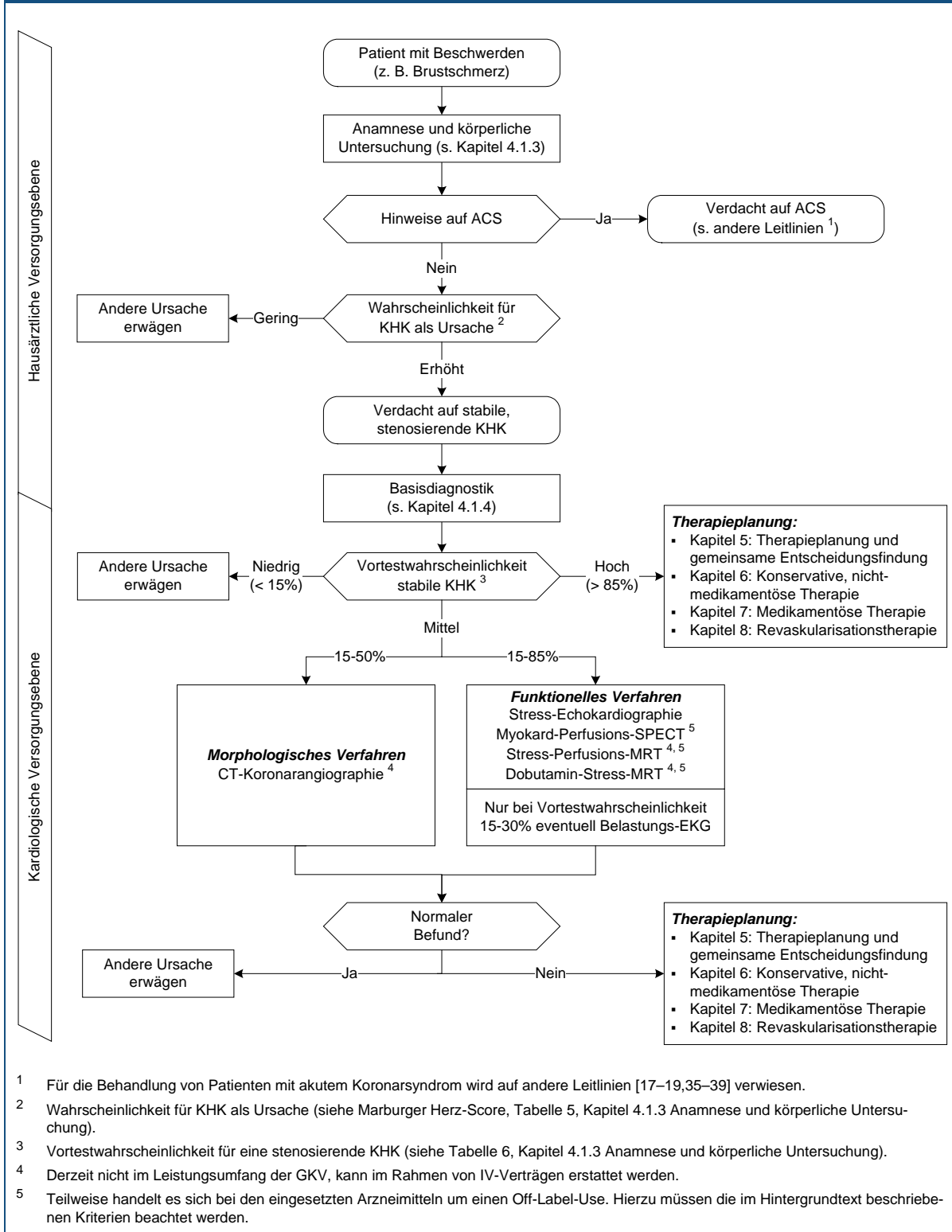
| Ursache des Brustschmerzes | Häufigkeit | Prozent |
|----------------------------|---------------|---------|
| Chronische KHK | 75/672 [31] | 8-11% |
| | 135/1212 [32] | |
| | 71/868 [33] | |
| Akutes Koronarsyndrom | 10/672 [31] | 2-4% |
| | 44/1212 [32] | |
| | 21/868 [33] | |
| Brustwand Syndrom | 287/672 [31] | 43-47% |
| | 565/1212 [32] | |
| Psychogene Ursachen | 77/672 [31] | 10-12% |
| | 115/1212 [32] | |
| Erkrankungen der Atemwege | 69/672 [31] | 10-12% |
| | 146/1212 [32] | |
| Ösophageale Ursachen | 48/672 [31] | 4-7% |
| | 42/1212 [32] | |
| Hypertensive Krise | 5/672 [31] | 1-4% |
| | 48/1212 [32] | |
| Arrhythmien | 10/672 [31] | 1-2% |
| | 10/1212 [34] | |
| Lungenembolie | 2/672 [31] | < 0,5% |
| | 1/1212 [34] | |
| Aortenstenose | 1/672 [31] | < 0,5% |
| Myo-/Perikarditis | 3/1212 [34] | < 0,5% |
| Kardiomyopathie | 4/672 [31] | < 0,5% |
| Aortendissektion | 0/672 [31] | < 0,5% |
| | 0/1212 [34] | |

Kardiologische Versorgungsebene

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

4.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung

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

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 [40].

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 [34]. 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 [34]. 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 [40], 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 [34]. Zwei Studien ([41,42], zitiert nach [34]) 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 [43]. 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 |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschlecht und Alter (Männer ≥ 55 J. und Frauen ≥ 65 J.) (+)[34] ▪ Bekannte vaskuläre Erkrankung (bekannte KHK, periphere AVK, Z.n. Schlaganfall/TIA) (+)[34] ▪ Bekannte Herzinsuffizienz (+)[34] ▪ Bekannter Diabetes mellitus (+)[34] ▪ Beschwerden sind abhängig von körperlicher Belastung (+)[34] ▪ Keine Druckempfindlichkeit/Schmerz durch Palpation nicht reproduzierbar (+)[34] ▪ Der Patient denkt, dass der Schmerz vom Herzen kommt (+)[34] ▪ Stechender Schmerz (-)[34] ▪ Husten (-)[34] ▪ Schmerzdauer zwischen 1-60 Minuten (+)[34] ▪ Substernaler Schmerz (+)[34] ▪ Ängstlichkeit (Herzangst) zum Zeitpunkt der Diagnostik (-)[43] |
| <p>Ein (+) erhöht und ein (-) reduziert die Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes. Keines der Kriterien besitzt für sich allein eine ausreichende Aussagekraft. Grundsätzlich müssen mehrere Kriterien in Kombination berücksichtigt werden.</p> |

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| <p>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).</p> |  |
| <p>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.</p> | <p>Statement</p> |

Die Autoren der DEGAM-Leitlinie „Brustschmerz“ empfehlen für die hausärztliche Versorgungsebene zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK bei Brustschmerzpatienten den Marburger Herz-Score (MHS) [34]. Diese auf fünf Kriterien beruhende klinische Entscheidungsregel (siehe Tabelle 5) wurde in einer prospektiven, diagnostischen Studie entwickelt [44]. Mittlerweile liegen die Ergebnisse zweier externer Validierungen vor ([33,44] zitiert nach [34]). 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 [34]

| 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: | |
| <ul style="list-style-type: none"> Score-Wert 0-2: < 2,5% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes Score-Wert 3: ca 17% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes Score-Wert 4-5: ca 50% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes | |
| Bei der Interpretation ist stets auch das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen. Die Angaben zur Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK basieren auf zwei Validierungsstudien [33,44]. | |

Kardiologische Versorgungsebene

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

In der Studie von Genders et al. wurde das bisher in den meisten Leitlinien verwendete Modell 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) [30,45]. Das Modell 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 ([45] zitiert nach [46,47]):

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)

| Alter* [Jahre] | typische Angina pectoris | | atypische Angina pectoris | | nicht-anginöse Brustschmerzen | |
|----------------|--------------------------|--------|---------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen |
| 30-39 | 59% | 28% | 29% | 10% | 18% | 5% |
| 40-49 | 69% | 37% | 38% | 14% | 25% | 8% |
| 50-59 | 77% | 47% | 49% | 20% | 34% | 12% |

| | typische Angina pectoris | | atypische Angina pectoris | | nicht-anginöse Brustschmerzen | |
|-------|--------------------------|-----|---------------------------|-----|-------------------------------|-----|
| 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“ [34] und der NICE-Leitlinie „Chest pain of recent onset“ [48] dar.

Systematische Literaturübersichten zeigten eine generell geringe Aussagekraft des Ruhe-EKGs bei Patienten mit stabilen Brustschmerzen bzw. zum Nachweis einer stabilen KHK [49,50]. 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 [48]. 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 [34]. 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 [30,51–53]. Die linksventrikuläre Funktion ist außerdem ein wichtiger prognostischer Indikator und erfordert bei Insuffizienz eine angepasste medikamentöse Therapie [54]. Die Erkennung einer begleitenden diastolischen Dysfunktion, hypertensiven Herzerkrankung oder Rechtsherzbelastung liefert zudem eine Erklärung für Dyspnoe [55–59]. 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 [60].

Bei pathologischen Herzgeräuschen kann die Echokardiographie Klappenvitien wie eine Aortenstenose oder Mitralinsuffizienz quantifizieren und meist die Genese bestimmen [61,62]. 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 [63].

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

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>4-7</p> <p>Die Wahl des nicht-invasiven Verfahrens soll abhängig gemacht werden von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (siehe Abbildung 3 bzw. Tabelle 6); ▪ der Eignung des Patienten für den entsprechenden Test; ▪ testbezogenen Risiken; ▪ den vor Ort verfügbaren Gerätschaften und der lokalen Expertise. | <p>↑↑</p> |

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 Radionuklid-Techniken, aber auch die unerwünschten Wirkungen von Kontrastmitteln sowie Komplikationen von Belastungstests und invasiven Prozeduren. Diese Risiken sind zwar in einzelnen speziellen Situationen relevant, wie bei Niereninsuffizienz (eingeschränkte Anwendbarkeit von Kontrastmitteln) oder bei jungen Patienten (Vermeidung strahlenexponierender Verfahren). Insgesamt ist das Risiko aller nicht-invasiven Verfahren jedoch als gering einzustufen, insbesondere im Vergleich zu dem Risiko das von der im Raum stehenden Erkrankung der KHK selbst ausgeht [64].

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 (CT) 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 |
|--|-----------------|
| <p>4-8</p> <p>Bei Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (< 15%) sollte zum Nachweis einer stenosierenden KHK kein Verfahren zur Diagnostik angewendet, sondern eine andere Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden.</p> | <p>↑</p> |

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>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 (2019), 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie (2019), 7 Medikamentöse Therapie (2019) und 8 Revaskularisationstherapie (2022)) begonnen werden.</p> | ↑ |
| <p>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).</p> | ↑ |

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 Kapiteln 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 aus 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 [30].

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>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.</p> | ↑ |

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

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 [40]. 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 [65]. 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 [34,66]. Als Standardkriterium zum Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie gilt die horizontale oder deszendierende ST-Strecken-senkung ≥ 1 mm (Standardkalibrierung 10 mm/mV) 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 [65].

Absolute Kontraindikationen sind akuter Myokardinfarkt bzw. akutes Koronarsyndrom, symptomatische Herzrhythmusstörungen, symptomatische, schwere Aortenstenose, symptomatische, schwere Herzinsuffizienz, akute Endo-, Myo- oder Perikarditis, akute Lungenembolie und akute Aortendissektion [40,65]. Vorteile sind die flächendeckende Verfügbarkeit und Erfahrung mit dem Verfahren [40], der geringe technische Aufwand, die niedrigen Kosten, die fehlende Strahlenexposition und die geringe Komplikationsrate (ein Todesfall oder Myokardinfarkt/2 500 Untersuchungen) [67].

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%) [68]. Mant et al. [50] 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. [69]. Zwei Metaanalysen zeigten eine generell geringere diagnostische Aussagekraft bei Frauen [50,70]. Das Belastungs-EKG besitzt keine Aussagekraft bei unzureichender körperlicher Belastbarkeit, WPW, Kammer-Rhythmus, ST-Senkung > 1 mm in Ruhe und komplettem Linksschenkelblock [65]. Die diagnostische Aussagekraft ist zudem eingeschränkt bei Frauen, bei Digitalis-, Nitrat- bzw. β -Blocker-Einnahme und einer ST-Strecken-senkung in Ruhe von 0-1 mm [50,70].

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. [50]). 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 [71,72].

Eine Metaanalyse aus 2012 [73], 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 von 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 [74].

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/II/031-006.html) [75].

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) [76], bei 83% (95% KI 73; 89) [73] oder bei 88% (95% KI 84; 91) [77]. Die Spezifität lag bei 76% (95% KI 66; 83) [76], bei 79% (95% KI 66; 87) [73] oder bei 79% (95% KI 75; 83) [77]. 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% [78]. 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 [74].

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) [75]. 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) [76].

4.1.5.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Stress-Perfusions-MRT

Bei der Stress-Perfusions-MRT wird während der Infusion eines Vasodilatators (Adenosin oder Regadenoson) ein MR-Kontrastmittel im Bolus appliziert und die Passage durch das Herz mit ultraschnellen MR-Sequenzen aufgezeichnet. Bei der Anwendung von Adenosin und Regadenoson handelt es sich um einen Off-Label-Use (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 [79].

Eine Metaanalyse aus 2014 [76] 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)) [73]. Eine weitere Metaanalyse aus 2013 untersuchte die Testgütparameter 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% [80]. In der Übersichtsarbeit von Iwata et al. hatte ein negatives Stress-Perfusions-MRT eine gute prognostische Aussagekraft für das Nichtauftreten kardialer Endpunkte (Relatives Risiko: 0,09% (95% KI 0,02; 0,35) und MACE (Relatives Risiko: 0,22% (95% KI 0,07; 0,66)) [81].

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 [79].

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% [82]. Im Vergleich zum Stress-Perfusions-MRT war die prognostische Aussagekraft eines negativen Dobutamin-Stress-MRT für das Nichtauftreten 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 [81].

MR-Koronarangiographie

Neben dem Ischämienachweis ermöglicht die kardiale MRT 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 CT und MRT wird für die MR-Koronarangiographie daher weder bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zur Erstdiagnostik noch bei validem Ischämienachweis, noch bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten nach Revaskularisation eine Indikation gesehen [83].

4.1.5.5 Computertomographie (CT)

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

In mehreren systematischen Übersichtsarbeiten wurden die morphologischen Informationen der CT-Koronarangiographie mit der invasiven Koronarangiographie verglichen. Die Metaanalyse von Li et al. zeigt eine Sensitivität von 93% (95% KI 91; 95) und eine Spezifität von 86% (95% KI 82; 89) [86]. 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% [87]. In dem HTA-Bericht von Gorenio et al. wurden aufgrund der hohen Heterogenität nur die methodisch hochwertigsten Studien in die Metaanalyse eingeschlossen [88]. Bei dieser Auswertung lag die Sensitivität bei 96% (95% KI 93; 98), die Spezifität bei 86% (95% KI 83; 89), die positive Likelihood-Ratio (LR) bei 6,38 (95% KI 5,18; 7,87) und die negative LR 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 Ballmoos et al. [89] 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). 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 Gorenio et al. [88] eine Studie identifiziert, die eine Sensitivität von 80% (95% KI 61; 92) und eine Spezifität von 67% (95% KI 47; 83) zeigt [90]. In der Metaanalyse von Nielsen et al. wurden nur die Studien eingeschlossen, die die CT-Koronarangiographie mit Myokard-Perfusions-SPECT (Referenzstandard Koronarangiographie) vergleichen [91]. 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) [92]. 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 [92].




Tabelle 7: Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren

| | Stress-Echo- kardiographie | Myokard-Per- fusions-SPECT | Stress-Perfusi- ons-MRT | Dobutamin- Stress-MRT | CT-Angiogra- phie |
|---|--|---|--|---|------------------------------|
| Zielmechanismus | Wandbewegung | Perfusion, Funktion | Perfusion | Perfusion oder Wandbewegung (je nach Unter- suchungsan- satz), Funktion | Koronarmor- phologie |
| Zielstruktur | gesamtes links- ventrikuläres Myokard | gesamtes links- ventrikuläres Myokard | linksventrikulä- res Myokard | 3 bis 5 reprä- sentative Schichten | Koronararterien |
| Dauer der Untersuchung | 20 bis 30 min | < 10 min Belas- tung, (2 x) 5 bis 20 min Kamera (Gesamtdauer inkl. Pausen bis 4 h) | 20 bis 30 min | 40 bis 50 min | < 5 min |
| Belastungsverfah- ren | Ergometrisch, Dobutamin, Adenosin* | Ergometrisch, Regadenoson, Adenosin, sel- ten Dobutamin* | Adenosin*, Regadenoson*, | Dobutamin* | |
| Ionisierende Strahlung | Keine (Ultraschall) | Gamma Strahlung | Keine | Keine | Röntgen Strahlung |
| Einschränkungen bei Schrittmachern | keine | keine | abhängig vom Schrittmacher- system | abhängig vom Schrittmacher- system | keine |
| Nachteile | Evtl. einge- schränktes Schallfenster | Evtl. Schwä- chungsartefakte (Brust, Zwerch- fell) | Keine | Keine | Keine |
| | Intra- und Interobserver Variabilität | Strahlenexposi- tion** | | | Strahlenexposi- tion** |
| Kostenerstattung | als GKV-Leis- tung 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 (siehe Glossar).

** 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 [93,94] (siehe www.bfs.de).

4.1.6 Invasive Koronarangiographie

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| <p>4-13 Eine invasive Koronarangiographie soll nicht durchgeführt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK; ▪ bei mittlerer Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK und fehlendem Ischämie-Nachweis nach nicht-invasiver Diagnostik; ▪ bei hoher Komorbidität, bei der das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose und hieraus resultierender therapeutischer Maßnahmen; ▪ bei Patienten ohne symptomatische Indikation, die nach der Beratung mit 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. |  |
| <p>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 Empfehlungen 8-1 und 8-2).</p> <p><small>* Die Behandlung des akuten Koronarsyndroms wird in anderen Leitlinien thematisiert [17,22–24].</small></p> |  |
| <p>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).</p> |  |

Bei Verdacht auf eine chronische, stenosierende KHK bzw. erneut auftretenden Beschwerden bei einer bestehenden stenosierenden KHK ist die invasive Koronarangiographie nicht Bestandteil des Diagnostikalgorithmus (siehe Abbildung 3). Davon abweichend ist das Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom, das in anderen Leitlinien thematisiert wird [17–24]. 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 [95]. Vielmehr handelt es sich bei allen Studien, aus denen die Indikationsstellung abgeleitet wird, um Interventionsstudien (vgl. Kapitel 8 Revaskularisationstherapie (2022)). 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 [30,95,96]. Wie in Kapitel 8 Revaskularisationstherapie (2022) ausgeführt, sollen Patienten vor der Therapieplanung mit dem Patientenblatt „Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung“ (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/khk) 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. 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. | ↑ |
| 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 [97–100]. 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 [101,102]. Es existieren zudem geeignete Behandlungsoptionen, die bei depressiven Patienten mit KHK zur Reduktion der depressiven Symptomatik führen [103]. Dementsprechend wird eine Behandlung u. a. auch von der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression (2015) gefordert [104]. 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 sozio-ökonomischen Status als kardiovaskulärer Prognosefaktor in der Allgemeinbevölkerung bzw. bei KHK [105–107];
- für mangelnde soziale Unterstützung in Entstehung und Verlauf der KHK [108];
- für berufliche Stressbelastungen in der KHK-Inzidenz [109–111];
- für Stressbelastungen in Partnerschaft und Familie in Entstehung und Prognose der KHK [112];
- für Angst vor [113] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [114];
- für Posttraumatische Belastungsstörungen vor [115] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [116];
- für andere psychische Störungen wie Schizophrenie und bipolare Störungen in der Entstehung der bzw. Mortalität an KHK [117,118];

- für Persönlichkeitseigenschaften wie Feindseligkeit und Ärgerneigung in Manifestation und Prognose der KHK [119] sowie für das Typ-D-Persönlichkeitsmuster [120] 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 Risikofaktoren, für die vielfach auch ungünstige Effekte auf Behandlungadhärenz, Lebensstiländerung und Lebensqualität beschrieben wurden. Für einige der Faktoren (z. B. Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Schizophrenie) liegen zudem Leitlinien vor, die die Grundsätze ihrer Behandlung darstellen [121–123].

Zu allen genannten Risikofaktoren existieren validierte Screeningfragen, die im Anamnesegespräch gestellt werden können sowie zum Teil standardisierte Selbstbeurteilungsfragebögen, die eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung erlauben (z. B. [97,99,100]). 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 (basierend auf [26]) | Standardisierte Fragebögen |
|--|---|--|
| Psychische Störungen | | |
| Depression | Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos? Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun? | Depressionssubskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) |
| Panikstörung | Haben sie plötzliche Anfälle, bei denen Sie in Angst und Schrecken versetzt werden, und bei denen Sie unter Symptomen wie Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Luftnot, Todesangst u. a. leiden? | Panik-Items aus PHQ-D |
| Generalisierte Angststörung | Fühlen sie sich nervös oder angespannt? Machen Sie sich häufig über Dinge mehr Sorgen als andere Menschen? Haben Sie das Gefühl, ständig besorgt zu sein und dies nicht unter Kontrolle zu haben? | Angstsubskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder des Patient Health Questionnaire (GAD-7) |
| Posttraumatische Belastungsstörung | Leiden Sie unter sich aufdrängenden, belastenden Gedanken und Erinnerungen an ein schwerwichtiges Ereignis (Bilder, Alpträume, Flashbacks)? (Das Ereignis kann ggf. auch in einem kardialen Ereignis oder seiner Behandlung bestehen) | Impact of Event-Scale - revised (IES-R) |
| Sonstige psychische Störung | Leiden Sie an einer sonstigen psychischen Erkrankung? | |
| Psychosoziale Belastungen | | |
| niedriger sozioökonomischer 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? | |

| Risikofaktor | Screening-Fragen für Anamnese (basierend auf [26]) | Standardisierte Fragebögen |
|--|---|----------------------------|
| 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 [30].

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% [30].

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 [30].

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 [124], 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 (2022)). Weiterer Aufschluss kann durch die aktuelle laufende ISCHEMIA-Studie erwartet werden [125].

Tabelle 9: Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [30])

| | Niedriges Risiko | Mittleres Risiko | Hohes Risiko |
|--|---------------------------------|---|-----------------------------------|
| Dobutamin: Stress-Echokardiographie | Keine dysfunktionellen Segmente | Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation | ≥ 3 dysfunktionelle Segmente [30] |
| Dobutamin: Stress-MRT | Keine dysfunktionellen Segmente | Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation | ≥ 3 dysfunktionelle Segmente [30] |

| | Niedriges Risiko | Mittleres Risiko | Hohes Risiko |
|--|--------------------------------------|--|---|
| Adenosin/Regadenoson: Stress-Perfusions-MRT | Keine Ischämie | Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstella- tion | ≥ 2/16 Segmenten mit Perfusionsdefekten [30] |
| Perfusions-SPECT | Keine Ischämie | Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstella- tion | Ischämiezone ≥ 10% [30,124] |
| CT-Angiographie* | Normale Arterien oder nur Plaques | Proximale Stenose(n) in großen Gefäßen, aber keine Hochrisiko-Konstel- lation | 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 [126] 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 [127]. 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 [128]. Die myokardiale Vitalitätsdiagnostik kann unterschiedlich durchgeführt werden [127,128]. 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 kontraktilen 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 [128]. 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 |
|--|-----------------|
| <p>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 (2019)).</p> | ↑ |
| <p>4-20 Bei asymptomatischen Patienten soll im Rahmen der Verlaufsbeobachtung keine spezielle kardiale Diagnostik (einschließlich Ergometrie, Echokardiographie) zur Abklärung der stenosierenden KHK erfolgen.</p> | ↓↓↓ |

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 Überweisungskriterien und die Kriterien für eine gemeinsame Betreuung von Hausarzt und Kardiologe definiert. Eine Verlaufsbeobachtung mittels spezieller kardialer Diagnostik ist bei einer gesicherten stenosierenden KHK für asymptomatische Patienten oder Patienten mit einer geringen stabilen Symptomatik nicht erforderlich. Das gilt nicht für die Verlaufsbeobachtung von Risikofaktoren, wie auch im Kapitel 10 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 |
|---|-----------------|
| <p>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.</p> | ↑ |

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 [98], 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 [98].

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 [129,130] 36 Items, 8 Dimensionen + 2 Globalkomponenten | Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [131,132] 19 Items, 5 Dimensionen |
| SF-12 Kurzversion zum SF-36 [130,133] 12 Items, 2 Globalkomponenten | MacNew Heart Disease Quality of Life Questionnaire (MacNew) [132,134] 27 Items, 2-5 Dimensionen (je nach Autor) |
| EuroQoL-5 Dimensionen (EQ-5D) [135] 5 Items + VAS, je 1 Globalwert | |
| Profil der Lebensqualität chronisch Kranker (PLC) [136] 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 [135] empfohlen. Dieses Instrument erfasst fünf wesentliche Aspekte der Lebensqualität:

- Beweglichkeit/Mobilität;
- „für sich selbst sorgen“;
- allgemeine Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten);
- Schmerzen/körperliche Beschwerden;
- Angst/Niedergeschlagenheit.

Diese Aspekte können jeweils im Gespräch beurteilt werden. Zusätzlich kann mit einer numerischen oder visuellen Analogskala (0 = schlechtesten, 100 = besten vorstellbaren subjektiven Gesundheitszustand) die globale Lebensqualität abgeschätzt werden. 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 [97]. 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 [137]. Eine weitere Metaanalyse von Naderi et al. [138] 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 [139–141] zitiert nach [97].

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 einnimmt [142]. Auch die zu seltene Anforderung von Folgezeitpunkten kann auf Nonadhärenz hindeuten. Weitere patientenseitige Indikatoren bzw. Risikofaktoren für Nonadhärenz sind u. a. das Versäumen empfohlener bzw. vereinbarter Folgetermine, psychische Störungen wie Depression oder Angststörungen mit übersteigerter Angst vor Medikamenten-Nebenwirkungen und mangelndes kognitives Verständnis aufgrund kognitiver Einschränkungen bzw. unzureichender bzw. widersprüchlicher Informationen über das Krankheitsbild sowie Sinn und Wirkungsweise der Medikation (vgl. [140]).

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [97] 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 (2019)

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind

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

Die 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. [143]

Die gemeinsame Therapieentscheidung im Sinne eines Shared-Decision-Making ist wichtig zur Sicherung der Selbstbestimmungsaufklärung gemäß § 630e BGB [144], 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 [145,146] gehören unter anderem

- 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 Patientenmaterialien

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 5-1 Für das Aufklärungsgespräch sollten evidenzbasierte Patientenmaterialien 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 [147,148]. Anforderungen an hochwertige evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier "Gute Praxis Gesundheitsinformation" des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) formuliert. [147]

Entscheidungshilfen (Decision aids) sind besondere evidenzbasierte Patienteninformationen, die entwickelt werden, um Menschen darin zu unterstützen, spezifische und abwägende Entscheidungen zu treffen. Sie berücksichtigen Bedingungen und Ergebnisse, die bedeutsam für das individuelle gesundheitliche Problem eines Patienten sind. Entscheidungshilfen unterscheiden sich von anderen Gesundheitsinformationen durch ihren detaillierten, spezifischen und personalisierten Fokus auf Optionen und Behandlungsergebnisse mit dem Ziel, Menschen auf eine Entscheidung vorzubereiten, die ihrer individuellen Situation angemessen ist. Entscheidungshilfen stellen eine Spezifikation evidenzbasierter Patienteninformationen dar. [148] International entwickelte und validierte Qualitätskriterien für Entscheidungshilfen liegen seit 2009 vor. [149]

Als integraler Bestandteil der NVL Chronische KHK wurden acht evidenzbasierte Patienteninformationen in Form von Patientenblättern (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen) 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 und Entscheidungshilfen sind – teilweise auch in mehreren Sprachen – abrufbar unter www.leitlinien.de/khk.

5.2 Individuelle Therapieziele

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

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 Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/khk).

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 [150].

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 RCTs, n = 732) sowie Angina-pectoris-bedingte körperliche Einschränkungen (2 RCTs, n = 195) positiv beeinflusst werden [151]. Die Berichtsqualität der älteren Studien (4 RCTs mit Publikation vor 2000) wurde als gering eingeschätzt. Neuere Studien (5 RCTs 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 RCTs. 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 Managements 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 [152]. 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 [152].

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 [152]). 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 (2019)

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 ([153] zitiert nach [26], 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 [26]. Wichtige Grundsätze der Gesprächsführung zur Verhaltensänderung sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

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

Tabelle 11: Prinzipien der effektiven Gesprächsführung

Prinzipien der effektiven Gesprächsführung (modifiziert nach [154] zitiert nach [26] 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 ([155,156] zitiert nach [26] Quelleitlinie)). Tabelle 12 beschreibt strategische Schritte, die Verhaltensänderungen unterstützen können.

Tabelle 12: Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen

Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen (modifiziert nach [26] 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, realistischen Zielformulierungen.
- Beteiligen Sie an dessen Umsetzung weitere Gesundheitsexperten (Ernährungsberater, 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 ([156] zitiert nach [26] 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

6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik

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

Vor Einleitung eines körperlichen Trainingsprogrammes sollte bei Patienten mit chronischer KHK die körperliche Belastbarkeit geklärt 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 ([157], 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 [158] in vier Risikoklassen eingeteilt (siehe Tabelle 13). Detaillierte Angaben zu den Risikoklassen sind in der DGPR-Leitlinie zu finden ([157], Referenzleitlinie).

Tabelle 13: Risikoklassifizierung

| Risikoklassifizierung modifiziert nach der Einteilung der AHA [157,158] | |
|---|---|
| Risikoklasse | Maßnahmen |
| Risikoklasse A („Gesunde“) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ärztliche Überwachung nicht erforderlich; ▪ Monitoring nicht erforderlich, aber wünschenswert. |
| Risikoklasse B (stabile kardiovaskuläre Erkrankung; niedriges Risiko für Komplikationen bei größerer körperlicher Belastung) | <p>Eine Risikokontrolle während des Trainings ist indiziert, wenn folgende Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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) | <p>Eine ärztliche Überwachung plus Monitoring ist indiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körperliche Aktivität zu Trainingszwecken kontraindiziert. |

6.2.2 Training

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 6-2 Patienten mit einer KHK und mit niedrigem Risiko (siehe Tabelle 13, Risikoklasse B) soll ein aerobes Training für insgesamt mindestens 2 Stunden in der Woche empfohlen werden. Eine gleichmäßige Verteilung des Trainings kann hilfreich sein. | ↑↑↑ |
| 6-3 Bei Patienten mit niedrigem Risiko (siehe Tabelle 13, 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 13, 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. | ↑ |

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 RCTs berichteten über eine signifikante Verbesserung in mindestens einem gemessenen Bereich ([159] zitiert nach [26] Quelleitlinie)). In einem Scientific Statement der AHA zur Rolle der Bewegung wird die Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils durch günstige Effekte auf den Blutdruck, die Lipidwerte, die glykämische Kontrolle und das Körpergewicht diskutiert ([158] 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 ([158,160] 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 ([161] 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 RCTs, n = 2 845, RR 0,88 (95% KI 0,75; 1,02)) ([162] zitiert nach [26] Quelleitlinie). Empfehlungen zum körperlichen Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind in der NVL Chronische Herzinsuffizienz zu finden ([54], Referenzleitlinie, www.leitlinien.de/herzinsuffizienz).

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 eine 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 Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/khk) entwickelt.

6.2.3 Begriffsdefinitionen und Intensität

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 ([163], [157], 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 ([157], Referenzleitlinie). Körperliche Aktivität (siehe Tabelle 14) beinhaltet nicht nur Sport-bezogene Aktivitäten, sondern auch Aktivitäten des Alltags wie Gartenarbeit, Treppensteigen und aktive Fortbewegung (Gehen oder Fahrradfahren) ([26], Quelleitlinie).

Die Messung der absoluten Belastungsintensität bei körperlicher Aktivität kann anhand metabolischer Äquivalente (metabolic equivalent of task – MET) vorgenommen werden. 1 MET entspricht der Sauerstoffaufnahme im Ruhezustand (ca. 3,5 ml/kg Körpergewicht/min), 3-6 MET einer moderat-intensiven Belastung ([164], 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 ([165], selektive Suche).

Tabelle 14: Beispiele für die Intensität körperlicher Aktivität (modifiziert nach [26])

| Intensität | Körperliche Aktivität | MET | Borg-Skala | Talk-Test | %VO2max | %HFmax |
|-------------|---|---------|------------|--|---------|--------|
| 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 |
| Anstrengend | Joggen/Laufen, Fahrradfahren > 15 km/h, Schwimmen (Bahnen Schwimmen), Tennis (Einzel). | ≥ 6 | 14-16 | Stark angestregte 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 [157]; Talk-Test: Sprechtest; VO2max: maximale Sauerstoffaufnahme; HFmax: Maximale Herzfrequenz.

Unter aerobem Training bzw. aerober körperlicher 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 ([157], Referenzleitlinie). Als Dosierung empfehlen die Leitlinien zur Primärprävention [26,166] 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 100 W etwa 55-75 W. Darüber hinaus weist das Scientific Statement der AHA [166] darauf hin, dass neben dem aeroben Training 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 ([157], 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 ([26], Referenzleitlinie). Bei wenig leistungsfähigen Patienten 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 Training, Kraft(ausdauer)training und Koordinations-/Flexibilitätstraining ([157], 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 15) [26]. 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 [26]. 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 Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/khk) entwickelt.

Tabelle 15: Zusammensetzung einer gesunden Ernährung

| Zusammensetzung einer gesunden Ernährung (modifiziert nach [26] und [167], Quelleitlinie) |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ([168,169] und [170] zitiert nach [26]). 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)) ([171] zitiert nach [26] und [172]).

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)) ([173] zitiert nach [26]).

Salz: In den meisten westlichen Ländern liegt die tägliche Salzaufnahme mit 9-10 g weit oberhalb der von internationalen Leitlinien empfohlenen < 5 g/Tag [26]. In der DASH-Natrium-Studie konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Salzrestriktion und Blutdrucksenkung gezeigt werden ([174] zitiert nach [26]). 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 [26].

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 [175].

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)) ([176] zitiert nach [26]).

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 Herzkrankung zu versterben, durch Fischkonsum mindestens 1x/Woche gesenkt werden (RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95)) ([177] zitiert nach [26]).

Nüsse: Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zeigte, dass der tägliche Verzehr von ca. 30 g Nüssen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vermindern kann. Die hohe Energiedichte von Nüssen ist dabei zu berücksichtigen ([178] zitiert nach [26]).

Zuckerhaltige Getränke: Zuckerhaltige Getränke können bei Kindern und jungen Erwachsenen 10-15% der täglichen Kalorienaufnahme ausmachen [26]. In der Nurses' Health Study war die regelmäßige Aufnahme zuckerhaltiger Getränke (zwei oder mehr Portionen pro Tag vs. 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 Risiko war allerdings nach einer weiteren Adjustierung für BMI, Diabetes und Gesamtkalorienaufnahme nicht mehr signifikant erhöht (RR 1,21 (95% KI 0,95; 1,53)). ([179] zitiert nach [97]).

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) bekannt [26]. 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 (95% KI 0,97; 1,11)) ([180] zitiert nach [26]). 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 [26] 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)) ([181] zitiert nach [26]). Eine randomisiert kontrollierte Studie verglich bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (n = 7 447) 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)). [182]

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 kg/m², Normalgewicht: 18,5-24,9 kg/m², Übergewicht 25-29,9 kg/m², Adipositas \geq 30 kg/m²) 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%. [183]

Normalgewichtige inaktive Patienten haben unabhängig vom BMI ein höheres Mortalitätsrisiko als körperlich aktive Patienten [26]. 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 subkutanes Fett [26]. 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) ([26]).

Eine Analyse von 58 prospektiven Kohortenstudien untersuchte die Assoziation zwischen BMI, Bauchumfang, Taillen-Hüftumfang und kardiovaskulären Erkrankungen in der Normalbevölkerung ([184] zitiert nach [26]). BMI, Bauchumfang und Taillen-Hüftumfang zeigten alle eine ähnlich starke Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen und Typ-2-Diabetes, so dass die Messung des BMI für die Praxis weiterhin als sinnvoll und ausreichend erscheint ([184] zitiert nach [26]).

6.4.2 Adipositas-Paradox bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung

In der Primärprävention sind Übergewicht und Adipositas mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ([26], Quelleitlinie). Systematische Übersichtsarbeiten zu 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 kg/m² ([185,186] zitiert nach [26]) 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) [187]. 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 RCTs 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 bei Patienten mit Diabetes durchgeführt wurde, herangezogen werden [188]. In diesem multizentrischen RCT an 5 145 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. Nach 9,6 Jahren wurde zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied bzgl. des kardiovaskulären Risikos (HR 0,95 (95% KI 0,83; 1,09)) gefunden [188]. Das kardiovaskuläre Risiko war definiert durch einen Kompositendpunkt bestehend aus kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer Angina Pectoris.

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 Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/khk) 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 Alkoholkonsums – 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 ([26], Quelleitlinie) 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“ [189] wird „risikoarmer Alkoholkonsum“ als höchstens 24 g Reinalkohol pro Tag für Männer (z. B. zwei Gläser Bier à 0,3 l) und 12 g Reinalkohol für Frauen (z. B. ein Glas Bier à 0,3 l) 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 ([190] zitiert nach [26]). 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 [191]. Sie finden bei einem Alkoholkonsum von 5-10 mg/Tag eine relative Risikoreduktion für die kardiovaskuläre Mortalität sowie für die 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 Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/khk) 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 erhöhtem kardiovaskulären Risiko verbunden ([192–195] zitiert nach [26], Quellleitlinie). Die vollständige Abstinenz vom Tabakkonsums ist daher eine wichtige therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen. Allen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen soll zudem empfohlen werden, auch jegliche passive Tabakexposition zu meiden ([196], 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)) ([197] zitiert nach [196], 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 (95% 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 (95% KI 0,53; 1,02)) ([198] zitiert nach [26]).

Die S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ (kurz Tabakleitlinie) ([196], 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 ([196], 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 ([199] zitiert nach [196], Referenzleitlinie), bzw. 6 As [200] oder das ABC-Modell ([201] zitiert nach [196], Referenzleitlinie) (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17). 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 ([196], Referenzleitlinie).

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

Tabelle 16: Beratungsstrategie der 5 bzw. 6 As

| Maßnahmen der Beratungsprozedur nach den 5 bzw. 6 As Modifiziert nach [199], zitiert nach [196] (Referenzleitlinie) und [200]*. | |
|---|---|
| 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 17: 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 ([196], 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 Arzneimittelprüfung auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit in diesem Bereich untersucht wurden ([196], 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 |
|---|---|
| <p>6-13</p> <p>Patienten mit chronischer KHK und psychosozialen Belastungsfaktoren sollen multimodale Verhaltensinterventionen, bestehend aus</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufklärung über einen gesundheitsförderlichen Lebensstil; ▪ körperlichem Training; ▪ psychologischen Interventionen zur Reduktion psychosozialer Risikofaktoren und zur Förderung der Krankheitsverarbeitung <p>angeboten werden, um ihr psychosoziales Wohlbefinden und die Sekundärprävention der KHK zu verbessern.</p> |  |

Verschiedene Metaanalysen haben den Einfluss von psychosozialen Interventionen auf die Lebensqualität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität untersucht. Richards et al (2017) berichten von positiven Effekten bzgl. Depressivität (Std. Mean Difference: -0,27 (95% KI -0,39; -0,15); 19 Studien, n = 5 825, niedrige Datenqualität) und Angststörungen (Std. Mean Difference: -0,24 (95 % KI -0,38; -0,09); 12 Studien; n = 3 161, niedrige Datenqualität), aber keinen Effekten auf die Mortalität (Risk Ratio: 0,90 (95% KI 0,77; 1,05); 23 Studien, n = 7 776; moderate Datenqualität) [202]. Die Übersichtsarbeit ist methodisch hochwertig durchgeführt, die eingeschlossenen Studien haben methodische Limitationen, z. B. bzgl. Verblindung. Die Autoren der Leitlinie erachten die Effekte auf psychosoziale Aspekte als ausreichend – insbesondere da keine nachteiligen Effekte bekannt sind – um eine starke Empfehlung für eine multimodale Verhaltensintervention auszusprechen.

Behandelnde Hausärzte, Internisten und Kardiologen im ambulanten oder stationären Bereich, die eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung aufgebaut haben, sind in besonderer Weise geeignet, psychosoziale Risikofaktoren zu erkennen und gemeinsam mit dem Patienten zu thematisieren [100] zitiert nach ([26], Quelleitlinie). 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 |
|---|-----------------|
| <p>6-14</p> <p>Im Falle psychischer Komorbidität (z. B. Depression, Angst etc.) sollten in Kooperation mit entsprechenden Spezialisten psychotherapeutische Maßnahmen und/oder medikamentöse Therapien empfohlen werden.</p> | <p>↑</p> |

Die NVL Unipolare Depression empfiehlt, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und komorbider depressiver Störung eine Psychotherapie anzubieten ([104], Referenzleitlinie, www.leitlinien.de/depression). In einer Metaanalyse zu Patienten mit KHK führten Psychotherapie und/oder Behandlung mit Psychopharmaka zu einer Verbesserung der Depressivität sowie 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)) ([103] zitiert nach [26], Quelleitlinie).

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 depressiver Störung, eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit SSRI anzubieten ([104], 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 ([203,204] zitiert nach [104], 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 (2019)).

In den USA wurden bei depressiven Patienten mit einer KHK gute Erfolge mit Behandlungsangeboten im Sinne der Collaborative Care erzielt ([205–209], selektive Suche). Zu diesem in der ESC-Leitlinie [26] 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 (2019)

7.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Die Gliederung dieses Kapitels erfolgt entsprechend der klinischen Indikation für Thrombozytenaggregationshemmer (stabile KHK vs. 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 (vgl. [210–213]). 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 100 mg 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. Eine Metaanalyse von gepoolten Individualdaten aus ausgewählten RCTs fand, dass der Effekt von Aspirin auf kardiovaskuläre Endpunkte gewichtsabhängig ist. [214] Die Dosierung (75-100 mg) ASS war nur in den Patienten, die weniger als 70 kg wogen, mit weniger kardiovaskulären Ereignissen verbunden. Die Auswahl der eingeschlossenen Studien ist nicht transparent dargestellt, die Qualität nicht bewertet. Zudem wurde ASS zur Primärprävention oder zur Sekundärprävention nach Schlaganfall eingesetzt. Die Ergebnisse der Studie sind daher nur bedingt übertragbar. Die Leitlinienautoren erachten die Evidenz als nicht ausreichend, um eine abweichende Dosierung zu empfehlen.

Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer strukturierten Suche nach Übersichtsarbeiten. Zudem wurden zwei selektiv recherchierte Metaanalysen der Anti-thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration herangezogen [215,216]. Bei allen hier zitierten Übersichtsarbeiten erfolgte der Vergleich von ASS gegen Placebo.

Eine Metaanalyse der ATT-Collaboration (6 RCTs, 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 RCTs, 17 000 Patienten) wurde die Gesamtmortalität unter ASS um 10%/Jahr reduziert ((95% KI 0,82; 0,99); $p = 0,02$). [216]

Bei Patienten mit stabiler KHK ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt zeigte sich in einem NICE-Review (2 RCTs, 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-ups von ca. 5 Jahren wurden pro 1 000 behandelten Patienten 69 Myokardinfarkte verhindert. Bezüglich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich dagegen kein signifikanter Effekt. [217]

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) [216]. Ein indirekter Vergleich (65 RCTs, 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. [215]

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 [216]. In der Primärprävention (6 RCTs, 95 456 Patienten) und bei Patienten mit Z.n. Apoplex oder TIA (10 RCTs, 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, $p = 0,01$) [216]. 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 2 x 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 Gesamt mortalität 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); $p < 0,001$). [218]

Aktuell liegt zur Kombination aus NOAK plus ASS nur eine einzelne Studie bei Patienten mit stabiler KHK vor. Aufgrund 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) [219]. Dieser verglich den Wechsel auf Clopidogrel 75 mg/Tag mit einer Wiederaufnahme der ASS-Therapie bei zusätzlicher Gabe von Omeprazol 40 mg/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 aufgrund dieser Studie einen Zusatznutzen durch die Umstellung auf Clopidogrel, hielt allerdings wegen methodischer Mängel den Vorteil einer kombinierten Therapie mit PPI für nicht gesichert [220]. 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 75 mg 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 aufgrund ihrer Größe entscheidende CAPRIE-Studie ($n = 19\,185$, Follow-up ca. 2 Jahre) verglich Clopidogrel 75 mg 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 [220]. 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 2 x 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); $p < 0,001$) [218]. 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 75 mg. 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 [221]. 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 RCTs, die Prasugrel oder Ticagrelor mit Clopidogrel bei Patienten mit Z.n. elektiver PCI verglichen, wurden kein RCT zu Ticagrelor und drei RCTs zu Prasugrel gefunden.

Der Vorteil einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Z.n. Stentimplantation wurde ursprünglich für Ticlopidin gezeigt. Ein Review (4 RCTs, 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. [222]

Drei auf Sicherheitsbedenken angelegte RCTs verglichen Clopidogrel mit Ticlopidin nach PCI (insgesamt 2 736 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 RCTs signifikant [223–225]. Eine Metaanalyse dieser drei RCTs zeigte eine nicht-signifikante Reduktion der Gesamtmortalität unter Clopidogrel (OR 0,47 (95% KI 0,17; 1,30)). [226]

Schwere Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle waren in allen drei RCTs 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. [223–225]

In der Phase-2-Studie JUMBO-TIMI 26 (n = 904, 60% mit elektiver PCI, Follow-up 30 Tage) wurde Prasugrel in verschiedenen Dosierungen untersucht [227]. 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 [228]. Die Studie PRASFIT-Elective (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 [229]. 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 RCTs nur Blutungen berücksichtigen, die nicht mit einer aortokoronaren Bypass-Operation assoziiert waren. [227–229]

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 [222] und zweitens auch die mindestens gleichwertige Effektivität bei besserer Verträglichkeit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin [223–225]. 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 die ESC.

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>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.</p> | <p>↑</p> |
| <p>7-7 Eine Triple-Therapie kann bei einzelnen Patienten mit hohem ischämischen Risiko für möglichst kurze Zeit erwogen werden.</p> | <p>↔</p> |

Die Empfehlung basiert auf einer systematischen Recherche nach Metaanalysen und RCTs, 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 RCTs 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 RCTs (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. [230]

In den drei RCTs 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 [231–233]. 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) [231] und die Studie PIONEER-AF-PCI (n = 2124, Follow-up 12 Monate) [232] wurden nur Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Z.n. PCI eingeschlossen. In der WOEST-Studie (n = 573, Follow-up 12 Monate) [233] 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 RCTs schwere Blutungen. Die Blutungshäufigkeit war unter der dualen Therapie zwischen ca. 30% (RE-DUAL-PCI) und 60% (WOEST) reduziert. Die Risikoreduktion zwischen den RCTs 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 die 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 RCTs 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)) [234]. 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 [235].

| 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 zur Empfehlung 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-Guidelines [22,23] verfügbar.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche zu Ticagrelor und Prasugrel finden sich im Leitlinienreport [1].

7.2 Lipidsenker

Basis der lipidsenkenden Therapie sind Lebensstiländerungen, insbesondere körperliche Aktivität, Tabakkarenz und eine adäquate Kalorienaufnahme (siehe auch Kapitel 6 Konservative, 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 [236]. Für Anionenaustauscher wurde bislang in Studien keine Prognoseverbesserung bei Patienten mit KHK nachgewiesen [237]. Fibrate besitzen nach Einschätzung der Autoren der NVL auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils keine klinische Relevanz mehr.

7.2.1 Statine

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>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.</p> | <p>↑↑</p> |

Die strukturierte Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen systematischen Review einer NICE-Guideline (Endpunkt Gesamtmortalität: 15 RCTs, n = 60 166) [237]. Ergänzend wurden die Analysen der Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration herangezogen, die auf Individualdaten basieren (CTT 2005: 14 RCTs, n = 90 056; CTT 2010: 21 RCTs, n = 170 000). [238]

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). [237]

Die Ergebnisse von NICE sind nur eingeschränkt mit der Analyse der CTT-Collaboration vergleichbar. Der Review der NICE-Guideline schloss nur RCTs mit kardiovaskulär vorerkrankten Patienten ein [237]. In der CTT-Analyse von 2005 machten kardiovaskulär erkrankte Patienten dagegen 62% der Studienpopulation aus [238], 2010 sogar nur noch 46% [239]. Ohne eine Subgruppenanalyse ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse deshalb erschwert. Allerdings errechnete die CTT-Collaboration für mehrere Endpunkte, wie viele Ereignisse pro 1 000 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 1 mmol/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 Behandlungszeitraum von 5 Jahren werden laut CTT pro 1 mmol/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 1 mmol/l LDL-Senkung, entsprechend 48 verhinderten kardiovaskulären Ereignisse pro 1 000 Patienten mit KHK über einen Zeitraum von 5 Jahren. [238]

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. [237]


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 1 mmol/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. [239]

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. [239]

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 10 mg/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). [240]

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 Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/khk) entwickelt.

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| <p>7-11</p> <p>Bei Nebenwirkungen unter Statinen soll durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.</p> |  |

Muskuläre Beschwerden mit einem CK-Wert < 10 x 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 x ULN drei verschiedene Statine nicht tolerieren bzw. wenn muskuläre Beschwerden bei einer CK-Erhöhung > 4 x ULN unter zwei verschiedenen Statinen auftreten. [241]

Statine werden nach der Stärke ihrer durchschnittlichen prozentualen LDL-Senkung in drei Gruppen eingeteilt (modifiziert nach [242]) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: 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 [243]
 ** 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 20 mg beispielsweise den LDL-Wert um 43% senkt, erreicht eine Steigerung auf Atorvastatin 80 mg 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. [244]

Neben der LDL-Senkung wirken sich Statine auch auf andere Lipidparameter aus. Statine steigern den HDL-Wert um durchschnittlich 0,07 mmol/l ohne nachweisbaren Zusammenhang zur Dosierung. Der Triglyceridspiegel kann ebenfalls leicht abfallen [244]. Außerdem verbessern Statine die stickstoffmonoxidabhängige Endothelfunktion und zeigen antioxidative und antiinflammatorische Effekte (sogenannte pleiotrope Effekte, z. B. [245]).

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 Dosistrierung und Wahl des Statintyps zu beachten. Beispielsweise gelten 20 mg 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. [246]

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. [243]

Hohes Lebensalter: Die Analyse der CTT-Collaboration zeigte eine altersunabhängige relative Risikoreduktion für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex) [239]. 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 RCTs, 183 419 Studienteilnehmer) hatten 3% der Patienten eine GFR < 30 ml/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 < 30 ml/min hatten eine bekannte KHK. Subgruppenanalysen ergaben – bei verhältnismäßig geringen Ereigniszahlen – keine signifikanten Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte für Patienten mit einer GFR < 30 ml/min. Auch Trendanalysen zeigten mit zunehmender Niereninsuffizienz geringere proportionale Effekte auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse (KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex) mit Ausnahme der koronaren Revaskularisation. [247]

Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ischämischer Genese

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>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.</p> | <p>↑</p> |

Durch eine systematische Recherche wurden vier RCTs identifiziert. Zwei kleine RCTs 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. [248,249]

GISSI-HF (4 574 Patienten, 90% mit LV-EF < 40%, Follow-up 3,9 Jahre) fand unter Rosuvastatin 10 mg/d zwar eine deutliche Senkung des LDL-C von absolut 1 mmol/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. [250]

CORONA (5 011 Patienten, 100% LV-EF < 40%, Follow-up 2,7Jahre) untersuchte ebenfalls Rosuvastatin 10 mg/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 1,6 mmol/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 [251]. 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 2013 | Zielwertstrategie Empfohlen von DGIM, DGK, DGPR, DGRW und ESC/EAS |
|--|---|
| <p>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.</p> <p>Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. | <p>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.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 2013)

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 [252].

Die bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit der Statine setzten überwiegend eine feste Dosis ein [239]. Nur bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Eine Titration mit Dosiserhöhung und Einsatz von zusätzlichen Medikamenten wurde lediglich in der CARE-Studie [253] 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 [254]. Dabei dürften neben der biologischen Wirkung die Einnahmetreue der Patienten und Confounder eine Rolle spielen. Diese konnten in der Heart Protection Study [255], 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 [256]. Eine vom Baseline LDL-Cholesterin unabhängige Wirkung zeigte eine Metaanalyse von 26 RCTs [239].

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 [257]. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung. Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK in den USA nur zu 18% [258] bzw. 14% [259,260] 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 [261]; 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) [262]. 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 [263]. 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 2013) | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 7-13 Allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollte 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 [237]. 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 Revaskularisation, 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 Revaskularisationen waren mit einem Anteil von 60% die häufigsten kardiovaskulären Ereignisse des Kompositendpunkts [239]. 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 > 3-fach 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) [264]. Aus Sicht der DEGAM und der ACC/AHA 2013 werden diese Nachteile einer Hochdosis-Therapie bei bekannter KHK weitaus überwogen durch die erreichbare Reduktion von Re-Infarkten.

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

| Empfehlungen/Statements (DGIM, DGK, DGPR, DGRW und ESC/EAS) | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 7-14 Bei Patienten mit einer chronischen KHK soll der LDL-Cholesterinspiegel 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 [265] 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 1 mmol absoluter LDL-Senkung. [239]

Die log-lineare Assoziation zwischen absoluter LDL-Senkung und relativer Risikoreduktion wurde außerdem in einer Metaanalyse bei neun verschiedenen lipidsenkenden Interventionen untersucht (49 RCTs, 312 175 Patienten, durchschnittliches Follow-up 4,3 Jahre). RCTs 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 1 mmol 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 Hetero-

genität 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 [266] koronare Revaskularisationen nicht mitgezählt. Durch diese Veränderung des Kompositendpunktes ergab sich in der Metaanalyse eine doppelt so hohe relative Risikoreduktion. [254]

Für Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit wird auf Grund ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikos ein LDL-Wert von < 70 mg/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. [267]

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 |
|--|-----------------|
| <p>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).</p> | <p>↔</p> |

Eine systematische Recherche ergab vier Übersichtsarbeiten und drei RCTs, 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 40 mg entweder zu Ezetimib 10 mg oder zu Placebo randomisiert. Nach sechs Jahren trat unter Ezetimib der primäre Kompositendpunkt aus Hospitalisation wegen instabiler Angina, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex oder kardiovaskulärer Mortalität häufiger ein als unter Placebo (HR 0,94 (95% KI 0,89; 0,99)). Der Effekt ergab sich vor allem aus den nicht-tödlichen Myokardinfarkten (12,8% vs. 14,4%, ARR 1,6%, NNT 375/Jahr, HR 0,87 (95% KI 0,80; 0,95); p = 0,002). Dabei wurden als Myokardinfarkte 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. [268]

Die Kombination von Ezetimib mit Simvastatin 40 mg 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 40 mg. Der HDL-Spiegel wurde durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib kaum beeinflusst. [268]

In den vorliegenden Metaanalysen und RCTs 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 [268–274]. Allerdings bestand bei IMPROVE-IT ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil der gewählten Eskalationsstrategie (Simvastatin 80 mg), dem insbesondere die Kontrollgruppe ausgesetzt war (27% vs. 6%). [268]

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 [275–277]). | ↓ |

Als Grundlage für die Empfehlung werden vor allem die zwei Studien herangezogen, die Effekte auf klinische Endpunkte von PCSK-9-Inhibitoren untersuchten [278,279]. Ergänzend werden vier Übersichtsarbeiten [280–283] aus einer systematischen Recherche und zwei selektiv recherchierte RCTs [284,285] einbezogen.

Evolocumab (FOURIER) [279] und Alirocumab (ODYSSEY OUTCOME) [278] wurden zusätzlich zur laufenden Statintherapie bei ca. 27 500 Patienten mit symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung (80% Z.n. Myokardinfarkt) bzw. bei ca. 19 000 Patienten nach ACS (vor 1-12 Monaten) im Vergleich zu Placebo untersucht.

Nach 2,2 Jahren trat unter Evolocumab bei weniger Patienten der primäre Kompositendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, Hospitalisierung für instabile Angina, Schlaganfall und Revaskularisation ein als unter Placebo (9,8% vs. 11,3% (HR 0,85 (95% KI 0,79; 0,92))). [279] Nach 2,8 Jahren trat unter Alirocumab bei weniger Patienten der primäre Kompositendpunkt aus KHK-Mortalität, Myokardinfarkt, Hospitalisierung für instabile Angina und Schlaganfall ein als unter Placebo (9,5% vs. 11,1% (HR 0,85 (95%KI 0,78; 0,93))). [278]

In beiden Studien konnte kein Effekt auf Gesamtmortalität, KHK-Mortalität oder kardiovaskuläre Mortalität gezeigt werden. Unter Alirocumab traten zwar weniger Todesfälle auf als unter Placebo (3,5% vs. 4,1%, NNT 166), allerdings wurde hier vorab nicht für multiples Testen adjustiert. [283]

Evolocumab und Alirocumab senkten den LDL-Wert jeweils um etwa 50-60%. Zudem wurde eine Senkung von Lp(a) um ca. 10-30% und ein geringfügiger Anstieg von HDL gefunden. [278–281,283].

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 (entspricht 128 mg/dl). [284]

Bei der Gesamtzahl unerwünschter Effekte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen PCSK9-Inhibitoren und Kontrollgruppe. [278–283]. Das Risiko für lokale Injektionsreaktionen lag zwischen 1-4% und variierte deutlich in den einzelnen Studien [280,281]. Bezogen auf maligne Erkrankungen und das Neuauftreten von Typ-2-Diabetes wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen [283]. In einer Metaanalyse fanden sich basierend auf einer Auswertung von OSLER 2 und ODYSSEY LONG TERM eine erhöhte Rate an neurokognitiven Störungen [281]. 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. [285] Unter Alirocumab wurden sehr selten, aber deutlich mehr Antidrug-Antikörper (0,7% vs. 0,4%) sowie neutralisierende Antidrug-Antikörper (0,5% vs. <0,1%) gefunden als unter Placebo. [278]

Im Unterschied zur Statintherapie konnte für PCSK9-Inhibitoren keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität gezeigt werden. PCSK9-Inhibitoren sind deshalb nach Einschätzung der Autoren nur als

Mittel der zweiten Wahl bei den Patienten einzusetzen, die keine Hochdosis-Statintherapie vertragen bzw. nicht ausreichend auf sie ansprechen. Für diese Patientengruppe muss jedoch eine Extrapolation erfolgen, da die meisten Patienten in den Endpunktstudien Statine in moderater oder hoher Dosis erhalten haben. Eine nach LDL-Ausgangswerten stratifizierte explorative Subgruppenauswertung zeigte die ausgeprägtesten Effekte für Patienten mit einem LDL-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl (entspricht etwa 2,6 mmol/l). [278]

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. In der FOURIER-Studie fand sich bei chronischer KHK ein signifikanter Einfluss der Region auf die Ergebnisse für Evolocumab gegenüber Placebo (Interaktionstests): In der stratifizierten Subgruppe europäischer Patienten (66%) war kein Einfluss auf nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse nachzuweisen; die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität war numerisch sogar höher als unter Placebo (23% bzw. 17%). Auch im Gesamtkollektiv blieben die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität unbeeinflusst (HR 1,05 bzw. 1,04). In der ODYSSEY-Studie fand sich bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom unter Alirocumab gegenüber Placebo eine nur geringe Reduktion eines Kombinationsendpunkts aus koronarem Tod, Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall und instabiler Angina pectoris, die zur Krankenhausaufnahme führt, um 1,6% in 2,8 Jahren. Ein Einfluss auf die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität war statistisch nicht zu sichern (numerisch -0,4% bzw. -0,6%). Die Ergebnisse für Alirocumab waren abhängig vom Ausgangs-LDL: Bei den Patienten mit einem LDL < 100 mg/dl zu Beginn hatte Alirocumab auch auf nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse keinen signifikanten Effekt.

Gesundheitsökonomischer Kommentar

Kommentar der DEGAM

Gesundheitsökonomische Analysen auf Basis der Ergebnisse der FOURIER-Studie kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit PCSK9-Hemmern bei den derzeitigen Preisen nicht kosteneffektiv ist [286–288]. 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 [289]. 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.

Kommentar der DGIM, DGK, DGPR, DGRW

Entsprechend der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden derzeit PCSK9-Hemmer von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet, bei Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie der LDL Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher die Indikation für eine LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse infrage. Die Einleitung und Überwachung muss laut G-BA durch einen Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie, Innere Medizin und Nephrologie, Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie Innere Medizin und Angiologie durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Ärzte erfolgen.

Die Empfehlung für PCSK9-Inhibitoren lehnt sich dem Konsensuspapier der ESC und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft [241] an. Hier wird vorgeschlagen, bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Diabetes mellitus (mit Zielorganschädigung oder einem gravierendem kardiovaskulären Risikofaktor) und einem LDL-Cholesterin > 140 mg/dl bzw. 3,6 mmol/l unter Statin-/Ezetimib-Gabe PCSK-Inhibitoren in Betracht zu ziehen.

7.2.5 Lipidapherese

In unserer systematischen Recherche wurden keine kontrollierten Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten gefunden. Zwei kleine RCTs mit je ca. 40 Patienten sahen keinen Effekt auf ihre primären angiographischen Endpunkte nach einem Follow-up von zwei Jahren [290,291]. Bei 1,2% der Apherese-Prozeduren traten schwere Hypotonien auf (systolischer RR < 80 mmHg). [290]

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. [292]

7.3 Betarezeptorenblocker

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 7-17 Patienten nach Myokardinfarkt sollte für ein Jahr ein Betarezeptorenblocker empfohlen und dann die weitere Gabe bzw. das Absetzen re-evaluiert werden. | ↑ |

Die strukturierte Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen systematischen Review der NICE-Guideline zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt. [264] Der Surveillance-Report der Leitlinie [293] identifizierte eine Metaanalyse von Bangalore et al. [294] 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 RCTs 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 RCTs 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 RCTs, 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. [264]

Die Re-Infarktrate war bei initialer Betablocker-Therapie (13 RCTs 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 RCTs mit 17 089 Patienten, GRADE very low, RR 0,79 (95% KI 0,69; 0,91)). [264]

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. [294]

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)). [294]

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).

Ein Jahr nach Myokardinfarkt besteht aus Sicht der Leitliniengruppe keine eigenständige Indikation für einen Betarezeptorenblocker und die Gabe bzw. das Absetzen sollte daher re-evaluiert werden. Ihrer Einschätzung nach ist der Nutzen von Betarezeptorenblocker nicht ausreichend belegt für Patienten mit KHK, bei denen keine anderweitige Indikation zur Therapie besteht, z. B. auf Grund eines Hypertonus, einer Herzinsuffizienz oder spezifischen arrhythmischen Indikationen. Bezüglich der Behandlung von Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [54] verwiesen. Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die Unsicherheit bzgl. des Zeitraums von einem Jahr wieder.

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. [264]

Bezüglich der Behandlung von Patienten mit stabiler KHK wurden drei RCTs identifiziert. Die Gesamtmortalität war unter ACE-Hemmern um 15% reduziert (2 RCTs, 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 RCTs, n = 19 337, Follow-up 3-5 Jahre, GRADE moderat, 7,4% vs. 8,6%, RR 0,86 (95% KI 0,78; 0,95)). [217]

Auf Ebene der Einzelstudien fand nur ein RCT einen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität und Infarktrate [295]. Nach Einschätzung von NICE beruhen diese Effekte am ehesten auf abweichenden Baseline-Patientencharakteristika: Im Vergleich zu anderen RCTs litten in dieser Population mehr Patienten an Diabetes mellitus, der durchschnittliche Ausgangsblutdruck war höher und weniger Patienten erhielten Lipidsenker. [217]

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 [54] 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 [264]. 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 [54] verwiesen.

7.4.3 Aldosteronantagonisten

Eine selektiv recherchierte Metaanalyse (10 RCTs, 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%) [296]. Allerdings erfolgte in einer der eingeschlossenen Primärstudien keine Überprüfung der LVEF [297] 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 RCTs 40%-

52%, SD bis 12%) [298–304]. 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. [300]

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 [54] 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. [305,306]

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 RCTs, 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 [307]. 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. [217]
- In einer Metaanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nitraten und Kalziumkanalblockern (5 RCTs, n = 286) bzw. Nitraten und Betablockern (5 RCTs, 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 [308]. Bei einer Dauertherapie mit Nitraten tritt eine Wirkungsabschwächung auf. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser „Nitratoleranz“ sind nicht vollständig geklärt. Eine Wirkungsabschwächung kann verhindert werden, wenn täglich ein nitratfreies Intervall von 8-12 Stunden eingehalten wird. [309]
- Zwei RCTs 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. [217]
- Ein Cochrane-Review identifizierte zwei kleinere RCTs, 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. [310]

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 [54]). 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. [311]
- 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 [54]). 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. [312]
- Die aktuelle Studienlage gibt keinen Hinweis auf eine Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch langwirksame Nitrate und Ranolazin: Zwei große RCTs 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 RCTs zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität [313,314]. 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 [308]. Ein Cochrane-Re-

view fand weder für Ranolazin als additive Therapie (3 RCTs, n = 2 053, Follow-up 42-84 Tage) noch als Monotherapie (3 RCTs, n = 6 249, Follow-up 37-643 Tage) einen Effekt auf die Gesamtmortalität. Auch die Häufigkeit von Myokardinfarkten wurde nicht signifikant beeinflusst. [310]

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 Arzneimittelinter-aktionen 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 Ständige Impfkommission rät zu einer jährlichen Impfung von Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter sowie von Patienten mit chronischen Herz-Kreislaufkrankheiten im Herbst mit der jeweils von der WHO empfohlenen Antigenkombination (Stand 2017). [315]

Ergänzend wurde eine selektiv recherchierte epidemiologische Studie mit einem "self-controlled case series"-De-sign herangezogen, welche die Assoziation zwischen einem positiven Labortest auf Influenzaviren und einer Hos-pitalisierung 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 wer-den, im Vergleich zu dem Jahr vor und nach der Influenzainfektion (IR 6,05 (95% KI 3,86; 9,50)). [316]

Da Patienten mit symptomatischer KHK ein erhöhtes Risiko haben, einen (Re-)Infarkt zu erleiden, profitieren sie nach Einschätzung der Autoren der NVL von einer Vermeidung auslösender Ereignisse. Die Autoren der NVL emp-fehlen daher, Patienten mit einer KHK eine Influenzaimpfung anzubieten Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die begrenzte Evidenzlage wieder.

7.6.2 Komplementäre und alternative Therapien

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungs-grad |
|--|------------------|
| 7-21 Komplementäre und alternative Therapien (z. B. Chelattherapie, Phytotherapie, Vi-taminsupplementierung 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 Praxis-relevanz. 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 Re-Infarkt-Rate [264]. 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 Sub-stanzen explizit ab.

8 Revaskularisationstherapie (2022)

8.1 Einführung und Hintergrund

Die in diesem Kapitel dargestellten Maßnahmen dienen dazu, Gruppen 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 (2016)) vorliegt, z. B. nach einem nicht-invasiven Ischämie-Nachweis bei symptomatischen Patient*innen (Angina pectoris oder Äquivalent, Definition siehe Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (2016)). Parallel zu eventuellen Maßnahmen der Revaskularisation sind deshalb Medikamente und Verhaltensänderungen sinnvoll (siehe auch Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (2016), 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie (2019) und 7 Medikamentöse Therapie (2019)).

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 individuell erfahrbaren Nutzen ist deshalb höchst komplex und abhängig von Wertvorstellungen und persönlichen Präferenzen sowohl von Patient*innen als auch Behandelnden.

Es ist deshalb unangemessen, bei Menschen 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 Betroffene die sehr unterschiedlichen Optionen des weiteren Vorgehens verstehen und eine eigene Präferenz dazu entwickeln können.

Evidenzbasierte Entscheidungshilfen (siehe auch Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung (2019)) wurden als Implementierungshilfen für diese Leitlinie erstellt. Sie dienen als Grundlage für das gemeinsame Gespräch.

8.2 Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) als Unterstützung bei Revaskularisationsverfahren

Die Leitliniengruppe hat nach Prüfung der Evidenz entschieden, die FFR-Messung zur Unterstützung der Therapieentscheidung bei geplanter invasiver Therapie zu empfehlen. Entsprechend ist sie im Algorithmus abgebildet. Einen Stellenwert der Koronarangiografie in Kombination mit einer FFR zur prinzipiellen Therapiewahl ohne bestehende Indikation zur PCI bei stabiler KHK sieht die Leitliniengruppe derzeit nicht.

Rationale

Der Vorteil einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung bei bestehender Indikation zur PCI besteht vor allem darin, Interventionen zu vermeiden, wenn sich aus der FFR-Messung eine zu geringe funktionelle Relevanz der Stenose (FAME: $FFR \geq 0,80$) ergibt. Da die Evidenz keinen Hinweis auf Schäden und gleichzeitig einen Beleg für einen prognostischen Vorteil ergibt, erachtet die Leitliniengruppe eine Gleichwertigkeit der outcomes bei geringerer Interventionsrate als gegeben und sieht einen deutlichen Stellenwert der FFR vor einer geplanten PCI. Dies gilt unabhängig davon, ob die Indikation aufgrund von fortbestehender Symptomatik gemäß Empfehlung 8-5 gestellt wird oder aufgrund der in Empfehlung 8-2 beschriebenen Ausnahmen bei prognostischer Indikation. Entsprechend wurde die FFR im Algorithmus abgebildet.

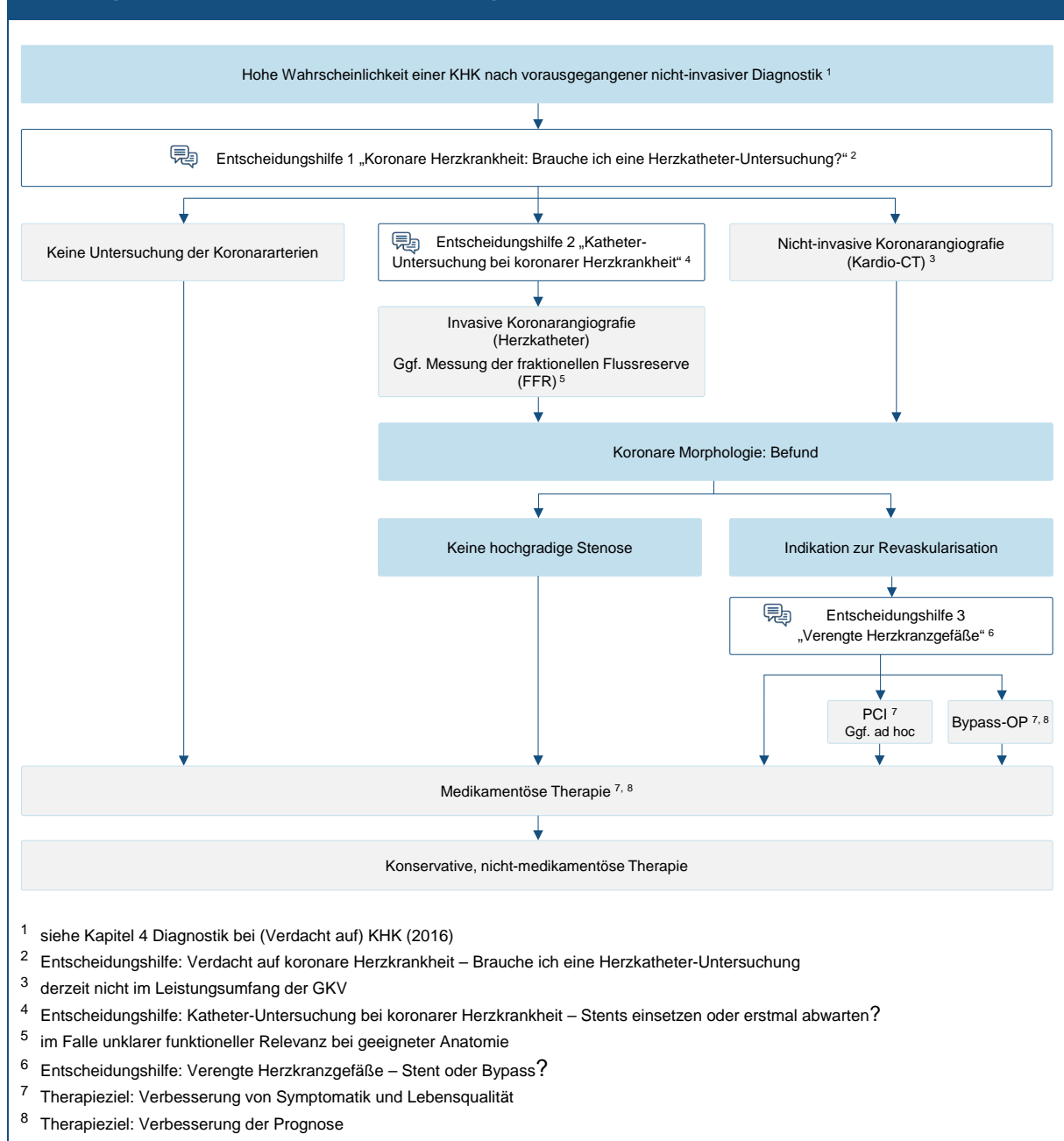
Evidenzbeschreibung

Die Leitliniengruppe stützt sich bei der Bewertung der FFR insbesondere auf den Bericht Nr. 462 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [317]. In diesem Bericht untersucht das IQWiG zwei Fragestellungen: den Nutzen der FFR-geleiteten Therapieentscheidung bei a) Personen mit KHK und Indikation zur PCI sowie nach konventioneller Diagnostik b) Personen mit stabiler KHK. Für die zweite Fragestellung konnte das IQWiG keine prognostischen Vorteile einer FFR-geleiteten Indikationsstellung finden.


Hinsichtlich der FFR-geleiteten Therapieentscheidung bei bestehender Indikation zur PCI ergab sich aus der Metaanalyse der qualitativ hochwertigen RCT ein Nutzenbeleg für den Endpunkt Myokardinfarkt (nach 12 Monaten: 2 RCT, n = 1 355, 40/685 vs. 58/670, ARR 2,9%, OR 0,65 (95% KI 0,43; 0,99); nach 24 Monaten: 1 RCT, n = 1 005, 31/509 vs. 49/496, ARR 3,8%, OR 0,59 (95% KI 0,37; 0,94); nach 60 Monaten: 1 RCT, n = 1 005, 48/509 vs. 58/496, ARR 3%, OR 0,79 (95% KI 0,52; 1,18) hohe Aussagesicherheit). Nach fünf Jahren verlor dieser Vorteil statistische Signifikanz. Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt und Tod ergab die Analyse einen Hinweis auf Nutzen der FFR-geleiteten Therapieentscheidung nach einem und zwei Jahren (moderate Aussagesicherheit). Nach fünf Jahren war der Unterschied auch hier nicht mehr signifikant. Die Ergebnisse, insbesondere nach zwei und fünf Jahren, beruhen auf den Daten der FAME-Studie. Für andere Endpunkte (u. a. Mortalität, kardiale Mortalität, Reinterventionsrate, Herzinsuffizienz, Angina pectoris) wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

8.3 Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die Revaskularisation

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



8.3.1 Therapieziel Verbesserung der Prognose

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| <p>8-1 bestätigt 2022 Patient*innen mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht-invasiver Diagnostik (siehe Kapitel 4 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK (2016)) sollen vor weiteren Untersuchungen mit der "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?" beraten werden (siehe Abbildung 4). Diese Beratung soll dokumentiert werden.</p> |  |

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die systematisch recherchierte Evidenz als moderat ein, dass eine Reihe von Patient*innen von einer sofortigen invasiven Diagnostik und Therapie prognostisch nicht profitiert, sondern nach optimaler medikamentöser Einstellung gewartet werden kann, ob sich im weiteren Verlauf eine Indikation zur invasiven Therapie aufgrund von nicht hinreichend beherrschbarer Symptomatik ergibt. Bei einigen Subgruppen zeigt sich allerdings ein prognostischer (Überlebens-)Vorteil der Bypass-OP entweder gegenüber PCI oder gegenüber OMT. Dieser mögliche Vorteil ist abzuwägen gegen die Risiken, die mit einem Eingriff einhergehen können. Wer sich auf Basis der verfügbaren Daten zunächst für eine alleinige medikamentöse Behandlung entscheidet, braucht zunächst keine weitere Diagnostik, bei einer Intervention aus prognostischer Indikation ist sie hingegen notwendig. Daraus ergibt sich die Verpflichtung, Patient*innen vor der Entscheidung bezüglich weiterer Diagnostik über die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Revaskularisationsmaßnahmen und die entsprechenden Effektstärken aufzuklären. Die Leitliniengruppe sieht den Vorteil in der Nutzung der Entscheidungshilfe darin, dass sie Ärzt*innen bei der verständlichen Risikokommunikation unterstützt und erkennt keinen potenziellen Schaden. Um Überversorgung zu vermeiden und um Menschen eine den individuellen Zielen bestmöglich entsprechende Entscheidung zu ermöglichen, spricht sie eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche zur Wirksamkeit der Revaskularisationsverfahren, auf indirekt herangezogener Evidenz zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen [318] sowie ethischen Überlegungen.

Hinweis: Entscheidungssituation

Zunächst ist auf die wichtigen Charakteristika der Entscheidungssituation hinzuweisen, auf welche die Empfehlungen 8-1 bis 8-4 zielen:

- Es handelt sich um Betroffene, bei denen aus der nicht-invasiven Diagnostik der Nachweis einer KHK erfolgt und die Indikation für eine konservative Therapie (Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie (2019) und 7 Medikamentöse Therapie (2019)) gegeben ist.
- Eine invasive Therapie wegen einer aktuellen symptomatischen Beeinträchtigung ist nicht erforderlich. Entweder ist eine solche Beeinträchtigung nicht gegeben, beziehungsweise milde ausgeprägt, und/oder sie ist medikamentös beherrschbar. Ziel einer möglichen Intervention ist in dieser Situation ausschließlich die Verbesserung der Lebenserwartung.
- Als invasive Therapieoptionen stehen die CABG und die PCI (Stent) zur Verfügung. Sie setzen eine Abklärung der koronaren Morphologie mittels einer Koronarangiographie voraus.
- Da es nicht um die Behandlung eines drängenden, akuten Problems geht, sind an den Nachweis der prognostischen Wirksamkeit (im Sinne der Lebensverlängerung) und Sicherheit invasiver Maßnahmen hohe Anforderungen zu stellen.

Evidenzbeschreibung

Zur Revaskularisation bei prognostischer Indikation: Siehe Empfehlung 8-2.

Zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen: Ein selektiv eingebrachter systematischer Cochrane-Review von Stacey et al. [318] legt nahe, dass Entscheidungshilfen im Vergleich zu einer Standardbehandlung dazu beitragen, dass Patient*innen besser informiert sind (MD 13,27/100 (95% KI 11,32; 15,23); 52 RCT; n = 13 316 Teilnehmende, Evidenzqualität hoch), die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen realistischer einschätzen können (565/1 000 vs. 269/1 000, RR 2,10 (95% KI 1,66, 2,66); 17 RCT; n = 5 096 Teilnehmende; Evidenzqualität moderat) sowie häufiger Entscheidungen treffen, die mit ihren persönlichen Behandlungszielen übereinstimmen (595/1 000 vs. 289/1 000; RR 2,06 (95% KI 1,46; 2,91); 10 RCT; n = 4 626 Teilnehmende; Evidenzqualität niedrig, mangelnde Präzision, Konsistenz und Direktheit), [318]. Beratungen waren nicht signifikant länger, wenn Entscheidungshilfen eingesetzt wurden.

Entscheidungshilfe für Patient*innen

Die "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/khk/patientenblaetter) beschreibt das Ziel der Untersuchung sowie die zur Verfügung stehenden Revaskularisationsverfahren mit ihren Effektstärken bei unterschiedlichen Subgruppen. Sie beruht auf den Inhalten der unter Empfehlung 8-2 beschriebenen Evidenz. Bei konservativ Behandelten ergibt sich innerhalb von 3 Jahren bei etwa einem Drittel wegen unzureichend beherrschbarer Symptomatik die Indikation zur Revaskularisation [319,320].

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 8-2 neu 2022 | |
| a) Patient*innen, die zu einer Bypass-OP mit dem Ziel der Lebensverlängerung nicht bereit sind oder bei denen eine Kontraindikation dafür besteht, sollen keine invasive Diagnostik zur Abklärung der koronaren Morphologie erhalten. | ⇓⇓ |
| b) Patient*innen sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine Bypass-Op abhängig von der Schwere der Erkrankung (3GE, höherer Syntax-Score, Diabetes, Hauptstammstenose, Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion) einen möglichen Überlebensvorteil bietet (siehe "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?"). Die Schwere der Erkrankung kann allerdings ohne Bildgebung nicht adäquat bewertet werden, so dass ein möglicher Überlebensvorteil der Bypass-OP ggf. therapeutisch nicht genutzt werden kann. | ⇑⇑ |
| c) Patient*innen, bei denen die Bypass-OP in den oben genannten Situationen keine Option darstellt, kann eine PCI angeboten werden. | ↔ |
| d) Patient*innen sollen darüber aufgeklärt werden, dass für einen möglichen Überlebensvorteil der PCI keine Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt (siehe "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?"). | ⇑⇑ |

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die systematisch recherchierte Evidenz als moderat ein, dass eine Reihe von Patient*innen von einer sofortigen invasiven Diagnostik und Therapie prognostisch nicht profitiert, sondern nach optimaler medikamentöser Einstellung gewartet werden kann, ob sich im weiteren Verlauf eine Indikation zur invasiven Therapie aufgrund von nicht hinreichend beherrschbarer Symptomatik ergibt.

Eine Indikation zur invasiven Therapie besteht, wenn Patient*innen aus prognostischen Gründen nach ausführlicher Information und Abwägung von Nutzen und Risiken eine sofortige Intervention wünschen. Auch wenn sich dieser prognostische Nutzen in ISCHEMIA nicht zeigte, geht die Leitliniengruppe auf Basis der direkten Vergleiche von CABG vs. OMT bzw. vs. PCI in einigen Indikationen von einem Benefit hinsichtlich des Überlebens aus:

- Menschen mit komorbider Herzinsuffizienz waren in der ISCHEMIA Studie praktisch nicht eingeschlossen. Hier liegt aber Evidenz für einen zusätzlichen prognostischen Nutzen der CABG gegenüber der OMT aus direktem Vergleich vor. [321]
- Menschen mit komorbidem Diabetes und Mehrgefäßerkrankung wurden in ISCHEMIA eingeschlossen. Allerdings erhielten in dem invasiven Studienarm nur 21% der Teilnehmenden eine Bypass-OP, und Details zur Komplexität der KHK wurden nicht berichtet. Für die Mehrgefäßerkrankung zeigt die Meta-Analyse älterer RCTs [322] die Überlegenheit der CABG gegenüber der medikamentösen Therapie. Eine IPD-Metaanalyse zeigt zudem für Menschen mit Diabetes mellitus bzw. mit Mehrgefäßerkrankung *und* einem Syntax-Score ≥ 23 die Überlegenheit der CABG gegenüber der PCI im Hinblick auf die Gesamtmortalität. [323]
- Für die isolierte Hauptstammstenose stellt sich das Bild schwieriger dar. Die Leitliniengruppe geht an dieser Stelle von einem prognostischen Nutzen der CABG gegenüber der OMT aus, auch wenn der Nachweis auf älteren RCT mit eingeschränkter Berichtsqualität beruht. [322] Für den direkten Vergleich zwischen OMT und PCI+OMT liegen keine Daten aus prospektiven randomisierten Studien vor.

Als Fazit lässt sich formulieren: Die Leitliniengruppe schätzt die vorliegende Evidenz für den lebensverlängernden Effekt der CABG aus RCT in den oben genannten Situationen als hoch bis moderat ein. Eine lebensverlängernde Wirkung einer nicht notfallmäßigen PCI hingegen ist in prospektiv randomisierten Studien nicht nachgewiesen: Für keine der skizzierten Gruppen lässt sich aus den vorliegenden RCT eindeutig ein zusätzlicher, klinisch relevanter Überlebensvorteil der PCI oder eine Gleichwertigkeit mit der CABG ableiten. Vor diesem Hintergrund soll die Koronarangiographie nur dann empfohlen werden, wenn die aus der Diagnostik möglicherweise resultierende Therapieoption (CABG) in Frage kommt.

Für einen nicht genau zu beziffernden Anteil an Patient*innen aus den oben genannten Gruppen kommt eine CABG nicht infrage, beispielsweise aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes, aufgrund von Begleiterkrankungen, der Verfügbarkeit von Grafts, fehlender Anschlussfähigkeit der nativen Koronargefäße oder Porzellanaorta. Ob für solche Patient*innen auch eine PCI lebensverlängernd wirken kann, lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. Eine post hoc Auswertung aus ISCHEMIA deutet aber an, dass hinsichtlich der Rate von Myokardinfarkten ein prognostischer Vorteil bestehen könnte [324]. Die Leitliniengruppe hält es für plausibel anzunehmen, dass in diesen Ausnahmefällen die invasive Diagnostik mit anschließender PCI eine alternative Option ist und spricht eine offene Empfehlung aus. Patient*innen vor Therapieentscheidung über die Unsicherheit bezüglich des Nutzens und die Risiken zu informieren, leitet sich insbesondere aus der ethischen Verpflichtung sowie den rechtlichen Grundlagen (Patientenrechtegesetz) ab.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Recherche sowie den klinischen Erwägungen der Leitliniengruppe.

Laut Deutschem Herzbericht [325] wurden, basierend auf einer Umfrage der DKG, für 2019 hochgerechnet 875 684 Linksherzkatheter-Untersuchungen in Deutschland durchgeführt. Dabei zeigt sich eine regionale Varianz mit Abweichungen vom Bundesdurchschnitt: beispielsweise +12,5% in NRW und -17,3% in Niedersachsen. Nach dem ESC-Bericht [326] lag Deutschland 2016 im europäischen Vergleich mit 9 392 Eingriffen pro 1 Million Menschen an erster Stelle, der europäische Durchschnitt lag bei 4 122. Zu beachten ist, dass Häufigkeiten regional und international nicht valide vergleichbar sind, solange andere confounder wie z. B. demographische Faktoren nicht bekannt sind.

Evidenzbeschreibung

Zur Überprüfung der Frage nach der prognostischen Relevanz von Bypass und PCI wurde eine Update-Recherche (ab 2014) nach RCTs und Individual-Patient-Data (IPD) Metanalysen durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 2 IPD-Metaanalysen [323,327] und 15 RCT identifiziert (9 RCT PCI vs. CABG [328–340]; 1 RCT CABG vs. OMT [321,341], 4 RCT PCI vs. OMT [342–347]; 1 RCT LHK und anschließende invasive Therapie (PCI oder CABG) vs. OMT) [348].

Prognostische Relevanz einer invasiven Therapie vs. OMT (ISCHEMIA)

ISCHEMIA [348] fand keinen prognostischen Vorteil einer sofortigen Linksherzkatheteruntersuchung und ggf. anschließender invasiver Therapie (CABG oder PCI) im Vergleich zu einer alleinigen optimalen medikamentösen Behandlung mit der Option zur späteren invasiven Therapie bei symptomatischer Verschlechterung. Dies betraf sowohl den primären Kompositendpunkt aus CV Tod, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, überlebtem Herztod, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris (12,3% vs. 13,6%, HR 0,93 (95% KI 0,8; 1,08); 1 RCT, n = 5 179, Evidenzqualität moderat), wie auch die Gesamtmortalität als sekundären EP (5,6% vs. 5,6% HR 1,05 (95% KI 0,83; 1,32); 1 RCT n = 5 179; Evidenzqualität hoch).

Folgende Aspekte schränken die Aussagekraft für bestimmte Gruppen ein:

1. Ausgeschlossen waren Erkrankte mit Herzinsuffizienz oder Hauptstammstenose.
2. 79% der Menschen im Interventionsarm erhielten eine invasive Therapie, davon 74% eine PCI und 26% eine CABG. Für die CABG wurde in Metaanalysen von RCT im direkten Vergleich mit OMT in einigen Indikationen ein prognostischer Vorteil gezeigt.

Daher wird im Folgenden die Evidenz für jene Subgruppen bzw. Indikationen dargestellt, die entweder bei ISCHEMIA ausgeschlossen waren (Herzinsuffizienz, Hauptstammstenose), oder für die eine CABG im direkten Vergleich mit OMT oder PCI einen prognostischen Nutzen gezeigt hatte.

Prognostische Relevanz für relevante Subgruppen

Auf Basis der vorhandenen Evidenz wurden folgende Subgruppen identifiziert, für die ein Überlebensvorteil einer invasiven Therapie bestehen kann:

- Herzinsuffizienz (in ISCHEMIA nicht abgebildet)
- Hauptstammstenose (in ISCHEMIA nicht abgebildet)
- 3-Gefäß-Erkrankung
- Diabetes
- Syntax-Score ≥ 33

Für diese Subgruppen lassen sich aus der recherchierten Evidenz **für den Endpunkt Gesamtmortalität** folgende Effektstärken ableiten:

Tabelle 19: Übersicht über die Effektstärken für den Endpunkt Gesamtmortalität

| Vergleich | HR (95% KI) | Evidenzqualität |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Herzinsuffizienz | | |
| CABG vs. OMT [321] | HR 0,84 (0,73; 0,97) | hoch |
| PCI vs. OMT or CABG ¹ | Keine Daten ¹ | - |
| Hauptstammstenose | | |
| PCI vs. CABG [323] | HR 1,07 (0,87; 1,33) | Sehr niedrig ³ |
| PCI vs. OMT ¹ | Keine Daten ¹ | - |
| CABG vs. OMT ² [322] | 0,32 (0,15; 0,70) | |
| Mehrgefäß-Erkrankung | | |
| PCI vs. CABG [323] | 1,28 (1,09; 1,49) | hoch |
| PCI vs OMT ¹ | Keine Daten ¹ | |
| CABG vs. OMT ² [322] | 0,58 (0,42; 0,80) | |

| Vergleich | HR (95% KI) | Evidenzqualität |
|---|--------------------------|-----------------|
| Diabetes | | |
| PCI vs. CABG [323] | 1,44 (1,20; 1,74) | hoch |
| PCI or CABG vs. OMT ¹ | Keine Daten ¹ | |
| Syntax Score \geq 33 | | |
| PCI vs. CABG [323] | 1,52 (1,15; 2,02) | hoch |
| PCI or CABG vs. OMT ¹ | Keine Daten ¹ | |
| ¹ Keine Identifikation von Primärpublikationen bei update-Recherche (ab 2014) ² Metaanalyse [322] Yusuf 1994 als Grundlage für die NVL-Empfehlung 2014, keine Bewertung der Evidenzqualität da wesentliche Parameter nicht berichtet und keine nachträgliche Recherche der Primärstudien ³ Downgrading wegen Risk of Bias, Inkonsistenz, Impräzision | | |


Zusammenfassend ergibt sich für alle identifizierten Indikationen ein Überlebensvorteil der CABG gegenüber OMT und/oder PCI. In den meisten Indikationen ist die PCI der CABG unterlegen.

Für die Indikation der **Hauptstammstenose** zeigt sich ein inkonsistentes Bild: Basierend auf alten Studien mit eingeschränkter Berichtsqualität zeigt sich ein Vorteil der CABG vs. OMT. Für den Vergleich PCI vs. OMT liegen in dieser Indikation keine Daten vor. Der Vergleich PCI vs. CABG könnte indirekte Evidenz liefern, lässt aber keine eindeutigen Aussagen zu: In der IPD-Metaanalyse von Head et al. [323] war die PCI der CABG nicht signifikant unterlegen (HR 1,07). Das sehr weite 95% Konfidenzintervall von 0,87 bis 1,33 weist darauf hin, dass die PCI gegenüber der CABG die Mortalität möglicherweise um relativ 13% reduzieren, aber auch um relativ 33% erhöhen könnte. Die Evidenzqualität ist als sehr niedrig einzuschätzen, da zugrundeliegende RCT teils erhebliche Verzerrungen aufwiesen, die Ergebnisse der einzelnen Studien inkonsistent waren und das Konfidenzintervall sehr unpräzise ist. Ob die PCI in dieser Indikation einen prognostischen Nutzen besitzt, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Der Anteil an Menschen mit KHK, die aufgrund einer Hauptstammstenose ausgeschlossen worden waren, betrug, bezogen auf die Gesamtzahl aller Rekrutierten, in ISCHEMIA 5%.

Unklar bleibt zudem, ob Erkrankte in Indikationen, in denen die CABG einen prognostischen Vorteil hat, auch von einer PCI prognostisch profitieren können, wenn eine CABG nicht durchführbar oder riskant erscheint. Wie hoch der Anteil dieser Gruppe an der Gesamtzahl der an KHK Erkrankten ist, lässt sich nicht präzise angeben.

Entscheidungshilfe für Patient*innen

Die "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/khk/patientenblaetter) beschreibt das Ziel der Untersuchung sowie die zur Verfügung stehenden Revaskularisationsverfahren mit ihren Effektstärken bei unterschiedlichen Subgruppen. Sie beruht auf den Inhalten der unter Empfehlung 8-2 beschriebenen Evidenz. Bei konservativ Behandelten ergibt sich innerhalb von 3 Jahren bei etwa einem Drittel wegen unzureichend beherrschbarer Symptomatik die Indikation zur Revaskularisation [319,320].

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| 8-3 bestätigt 2022 Patient*innen, die sich zu einer invasiven Abklärung der koronaren Gefäßmorphologie entschließen, sollen vor der Maßnahme über eine ad-hoc PCI beraten werden (Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit – Stents einsetzen oder erstmal abwarten? – siehe Abbildung 4). Diese Beratung soll dokumentiert werden. |  |

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz bezüglich des Überlebensvorteils der PCI als unzureichend (sehr niedrig) ein. Um im Sinne der Autonomie eine informierte Entscheidung treffen zu können, ist es notwendig, dass Patient*innen die Vor- und Nachteile der ad-hoc PCI (sofortige Intervention in derselben Sitzung) und einem konservativen Vorgehen (Re-Angiographie mit Intervention nur bei konservativem Therapieversagen) abwägen können. 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 [320]. Insbesondere ethische Erwägungen sowie die Evidenz zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen begründen den starken Empfehlungsgrad. Davon getrennt zu betrachten ist eine primär symptomatische Indikation für eine invasive Abklärung der Gefäßanatomie (siehe Empfehlung 8-5).

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche zur Revaskularisation, indirekt herangezogener Evidenz zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen sowie auf ethischen Überlegungen.


Evidenzbeschreibung

Zum prognostischen Nutzen der Revaskularisation: siehe Empfehlung 8-2.

Zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen: siehe Empfehlung 8-1.

Entscheidungshilfe für Patient*innen

Diese Empfehlung bezieht sich auf die Vorbereitung zur Koronarangiographie aus prognostischer Indikation. Die "Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit – Stents einsetzen oder erstmal abwarten?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/khk/patientenblaetter) behandelt den Fall, dass die invasive Koronarangiographie relevante Stenosen zeigt, die einer perkutanen Intervention zugänglich sind (vor allem 1-GE ohne proximale LAD).

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|---|
| <p>8-4 bestätigt 2022</p> <p>Bei einer Mehrgefäßerkrankung oder Hauptstammstenose sollen Patient*innen mit der "Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße – Stent oder Bypass?" beraten werden (siehe Abbildung 4). Diese Beratung soll dokumentiert werden.</p> |  |

Rationale

Für die Revaskularisation stehen mit Bypass-OP und PCI zwei Verfahren zur Verfügung, die bei jeweils moderater Evidenzqualität abhängig von Gefäßmorphologie und Komorbidität unterschiedliche Nutzen-Risiko-Profile aufweisen. Deren Bewertung kann individuell unterschiedlich ausfallen, daher stellt diese Situation eine präferenzsensitive Entscheidung dar. Um diese Entscheidung im Sinne der Autonomie bestmöglich zu unterstützen, spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Nutzung der eigens für diese Leitlinie entwickelten Entscheidungshilfe aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche zur Revaskularisation, indirekt herangezogener Evidenz zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen sowie auf ethischen Überlegungen.

Evidenzbeschreibung


Zum Nutzen der Revaskularisationsverfahren: siehe Empfehlung 8-2.

Zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen: siehe Empfehlung 8-1.

Entscheidungshilfe für Patient*innen

Die "Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße – Stent oder Bypass?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/khk/patientenblaetter) informiert über die Optionen Bypass-OP und PCI. Sie macht deutlich, dass von den möglichen Revaskularisationsmaßnahmen nur für die Bypass-OP sichere Evidenz bezüglich eines Überlebensvorteils nachgewiesen wurde. In dieser Situation kann eine PCI 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 (2016) und 7 Medikamentöse Therapie (2019)).

8.3.2 Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|---|
| <p>8-5 bestätigt 2022</p> <p>Bei einer konservativ nicht ausreichend behandelbaren Symptomatik (Angina pectoris oder Äquivalente) soll bei geeigneter Morphologie (nach invasiver Diagnostik) eine Revaskularisation angeboten werden.</p> |  |

Rationale

Die Leitliniengruppe hält beide Revaskularisationsverfahren bei fortbestehender Symptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie für wirksam. Die inkonsistenten Ergebnisse einzelner RCT zur Symptomatik lassen sich teils durch die jeweiligen Limitationen erklären. Der starke Empfehlungsgrad begründet sich mit der moderaten Evidenzqualität auf den Endpunkt Reinterventionsrate bei beiden Verfahren sowie auf die Handlungsdringlichkeit bei fortbestehender relevanter Symptomatik. Die Wahl des jeweiligen Revaskularisationsverfahrens richtet sich neben der indikationsabhängig unterschiedlichen vergleichenden Wirksamkeit der Verfahren auch nach dem Nebenwirkungsprofil und der Invasivität der Verfahren (siehe Kapitel 8.4 Wahl des Revaskularisationsverfahrens).

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche zur Revaskularisation, den bereits für die 4. Auflage herangezogenen systematischen Übersichtsarbeiten, der Abwägung von Schadensaspekten sowie klinischen Überlegungen.


Evidenzbeschreibung

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 [320,349–353]. Davon zeigen drei Metaanalysen eine Verbesserung der Symptomatik nach PCI [320,349,352], drei Metaanalysen zeigen keinen Unterschied [350,351,353]. Die Wirksamkeit der Bypass-OP in Bezug auf die Symptomatik der KHK wurde in der Metaanalyse von Yusuf et al. gezeigt [322]. 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. [354,355]). Zwei neue Studien untersuchen gezielt den Effekt der PCI auf symptombezogene Endpunkte bzw. Lebensqualität: ORBITA [347] vergleicht die PCI mit einer Sham-Intervention und findet sechs Wochen nach Intervention keinen signifikanten Unterschied bezüglich des 6-Minuten-Gehtests (primärer Endpunkt) sowie der Lebensqualität (sekundärer Endpunkt). Zwar spricht der verblindete Sham-Vergleich für geringeres Verzerrungsrisiko. Limitierend ist jedoch die geringe Zahl der Teilnehmenden (n = 230, randomisiert wurden 200), sowie die sehr unterschiedliche Dropout-Rate (1% Intervention vs. 8% Kontrolle). Vor allem aber waren nach der Optimierung der medikamentösen Therapie in der Run-in-Phase 25% der Patient*innen nahezu symptomfrei (CCS 0 bzw. 1), so dass keine symptomatische Indikation für eine Revaskularisation mehr bestand. Diese Verzerrungen könnten die fehlenden Effekte erklären. ISCHEMIA untersuchte den Nutzen einer invasiven Diagnostik und anschließender Revaskularisation (CABG oder PCI) vs. optimale medikamentöse Behandlung. Bezüglich der Symptomatik zeigte sich eine Verbesserung gegenüber baseline in beiden Behandlungsgruppen, die allerdings in der Interventionsgruppe deutlicher ausfiel (mean SAQ Summary Scores 84,7 ± 16 vs. 81,8 ± 17 nach drei Monaten, 87,2 ± 15 vs. 84,2 ± 16 nach 12 Monaten und 88,6 ± 14 vs. 86,3 ± 16 nach 36 Monaten). Limitierend ist hier die fehlende Verblindung, die insbesondere bei patientenberichteten Outcomes ein höheres Verzerrungsrisiko zugunsten der Intervention birgt.

8.4 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 der Betroffenen, 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 der "Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße – Stent oder Bypass?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/khk/patientenblaetter) werden Betroffene 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 Menschen 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 vorliegen. Es bestehen durchaus Diskrepanzen zwischen den in publizierten Studien untersuchten Stichproben und den in dieser Leitlinie behandelten Patient*innengruppen. 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 Betroffenen.

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|--|
| 8-6 bestätigt 2022 Bei komplexen Koronarbefunden (SYNTAX-Score) soll über den Therapievor-schlag im Herzteam entschieden werden. |  |

Rationale

Aus der Evidenz ergeben sich Hinweise (geringe Evidenzqualität) auf die Verbesserung der Indikations- und Behandlungsqualität und die Vermeidung von Selbstzuweisung (self-referral bias) sowie nicht angemessener Ad-hoc-Eingriffe durch den Einsatz von Herzteams [30,356,357]. Prinzipiell hält die Leitliniengruppe eine Diskussion im Herzteam vor einer Entscheidung zur Art der Revaskularisation (PCI vs. Bypass-OP) bei Patient*innen mit stabiler koronarer Herzerkrankung für sinnvoll. Die besonderen Herausforderungen komplexer Koronarbefunde (SYNTAX-Score) begründen neben der Evidenz den starken Empfehlungsgrad.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf den für die 4. Auflage systematisch recherchierten Übersichtsarbeiten, Empfehlungen internationaler Leitlinien sowie auf klinischen Erwägungen.

Vertiefende Information: Herzteam

Das Herzteam besteht aus Kardiolog*innen, Herzchirurg*innen und gegebenenfalls anderen Disziplinen und soll unter Berücksichtigung des Risikoprofils, der technischen Machbarkeit, den periinterventionellen Risiken und des zu erwartenden langfristigen Revaskularisationserfolges eine befangenenfreie Therapieempfehlung erarbeiten. Diese Therapieempfehlung ist in der Krankenakte zu dokumentieren, insbesondere, wenn sie zu Abweichungen von den in den Leitlinien formulierten Grundsätzen führt. In Vorbereitung der Herzteamsitzung sollte der SYNTAX-Score berechnet werden. Des Weiteren 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 ist es wichtig, Protokolle zu etablieren, die die Hinzuziehung von und Abstimmung mit Fachärzt*innen der Herzchirurgie beschreiben.

8.4.1 Koronare Eingefäßerkrankung – Isolierte Stenose des RIVA

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 8-7 bestätigt 2022 Patient*innen 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. | ↑↑ |

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt auf Basis der vorliegenden Evidenz moderater Qualität beide Verfahren in dieser Indikation als vergleichbar hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse ein. Die geringere Invasivität als Vorteil der PCI ist dabei abzuwägen gegen die Vorteile der Bypass-OP bezüglich Symptomkontrolle und Reinterventionsrate. Daraus begründet sich der starke Empfehlungsgrad für beide Verfahren als gleichberechtigte Interventionen.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche sowie auf der für die 4. Auflage der NVL KHK herangezogenen Evidenz sowie klinischen Erwägungen.

Evidenzbeschreibung

Eine der identifizierten Metaanalysen umfasst neun RCTs mit 1 210 Teilnehmenden und einem Follow-up von bis zu fünf Jahren [358], die andere umfasst sechs RCTs und zwei nicht randomisierte Studien mit 1 952 Teilnehmenden und einem Follow-up von vier Jahren [359]. 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 mit 220 Teilnehmenden (PCI mit BMS vs. MIDCAB) zeigte im Zehn-Jahresverlauf bei PCI eine dreifach erhöhte Notwendigkeit für eine erneute Revaskularisation des Zielgefäßes [360]. Eine randomisierte Studie mit 130 Teilnehmenden (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) [361].

8.4.2 Mehrgefäßerkrankung

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------|-----|--|---|----|-----------------|--|----|----|-----------|--|----|---|-----------|----------------|----|---|-----------|----------------|----|-----------------|---------------|
| 8-8 bestätigt 2022 Patient*innen mit koronarer Mehrgefäßerkrankung soll eine Revaskularisation gemäß folgender Tabelle angeboten werden: | ↑↑ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ausmaß der KHK</th> <th colspan="2">Empfehlungsgrad</th> <th rowspan="2">Literatur</th> </tr> <tr> <th>Bypass-OP</th> <th>PCI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td style="text-align: center;">↑↑</td> <td>Expertenkonsens</td> </tr> <tr> <td>2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22</td> <td style="text-align: center;">↑↑</td> <td style="text-align: center;">↑↑</td> <td>[354,362]</td> </tr> <tr> <td>2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23</td> <td style="text-align: center;">↑↑</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td>[354,362]</td> </tr> <tr> <td>3-GE, SyS ≤ 22</td> <td style="text-align: center;">↑↑</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td>[354,363]</td> </tr> <tr> <td>3-GE, SyS ≥ 23</td> <td style="text-align: center;">↑↑</td> <td style="text-align: center;">nicht empfohlen</td> <td>[354,362,363]</td> </tr> </tbody> </table> | | Ausmaß der KHK | Empfehlungsgrad | | Literatur | Bypass-OP | PCI | 1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose | ↑ | ↑↑ | Expertenkonsens | 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22 | ↑↑ | ↑↑ | [354,362] | 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23 | ↑↑ | ↑ | [354,362] | 3-GE, SyS ≤ 22 | ↑↑ | ↑ | [354,363] | 3-GE, SyS ≥ 23 | ↑↑ | nicht empfohlen | [354,362,363] |
| Ausmaß der KHK | | | Empfehlungsgrad | | | Literatur | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Bypass-OP | PCI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose | | ↑ | ↑↑ | Expertenkonsens | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22 | | ↑↑ | ↑↑ | [354,362] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23 | | ↑↑ | ↑ | [354,362] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-GE, SyS ≤ 22 | ↑↑ | ↑ | [354,363] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-GE, SyS ≥ 23 | ↑↑ | nicht empfohlen | [354,362,363] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Rationale

Die Empfehlung fasst die Einschätzung der Leitliniengruppe bezüglich der Wertigkeit der Revaskularisationsverfahren bei Mehrgefäßkrankung zusammen. Sie berücksichtigt dabei die vergleichende Evidenz moderater Qualität zum Nutzen beider Verfahren hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Reinterventionsrate und wägt dagegen die Invasivität der Verfahren und die Belastung durch die Therapie ab. Die Formulierung «soll angeboten werden» verweist darauf, die Therapieentscheidung partizipativ zu treffen.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz sowie den dort eingeschlossenen Studien.

Evidenzbeschreibung

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

Bei der MASS-II-Studie hatten mit PCI Behandelte 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 [364].

Der Stent-or-Surgery-Trial (SOS), eine randomisierte Studie zum Vergleich von PCI versus Bypass-OP bei 988 Erkrankten mit koronarer Mehrgefäßkrankung, zeigte nach einem medianen Follow-up von sechs Jahren einen anhaltenden Überlebensvorteil für die Bypass-OP im Vergleich zur PCI (Mortalität 6,8% versus 10,9%; HR 1,66 (95% KI 1,08; 2,55); $p = 0,022$), ohne wesentliche Unterschiede für einzelne Subgruppen [365].

Besonders relevant ist die SYNTAX-Studie, bei der 1 800 Patient*innen mit koronarer Mehrgefäßkrankung und/oder Hauptstammstenose für eine Bypass-OP oder PCI mit DES randomisiert wurden [366]. 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%; $p < 0,001$) [366]. 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 [363]:

- Erkrankte 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.
- Erkrankte 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.
- Erkrankte mit Dreifgefäßkrankung 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%; $p = 0,0005$) [363].

Diese Daten werden durch zwei grosse Register unterstützt. Im ASCERT-Register wurden die Daten von elektiv behandelten Patient*innen mit koronarer Zwei- oder Dreifäßerkrankung im Alter ab 65 Jahren mit Propensity-Scores adjustiert verglichen (86 244 nach Bypass-OP und 103 549 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) [367]. In einer weiteren Propensity-adjustierten Studie (REAL/RERIC Register) wurden die Daten von Erkrankten mit Zwei- oder Dreifäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose, die entweder operiert wurden (5 504) oder eine PCI erhielten (6 246, 50% DES) verglichen. Je 2 762 Erkrankte 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 Behandelte 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 komplexer KHK (Dreifäßerkrankung oder Zwei- oder Dreifäßerkrankung mit Hauptstammstenose) sowie bei reduzierter LVF, begleitender Herzinsuffizienz und Diabetes [368].

Systematische Übersichtsarbeiten unterstützen diese Ergebnisse [354,362,369]. Deb et al. empfehlen bei einer Dreifäßerkrankung und intermediären oder hohen SYNTAX-Scores (≥ 23) die Bypass-OP und bei niedrigen SYNTAX-Scores (≤ 22) Bypass-OP oder PCI. Bei einer Zweifäßerkrankung mit RIVA-Stenose sind Bypass-OP oder PCI denkbar, bei komplexeren Läsionen oder einem intermediärem oder hohem SYNTAX-Score wird jedoch die Bypass-OP empfohlen [362]. In einer auf aktuelle Studien beschränkten Metaanalyse zum Vergleich von PCI und Bypass-OP wurden die langfristigen Auswirkungen (durchschnittliches Follow-up von 4,1 Jahren) analysiert. Dabei zeigten 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 weniger 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); $p = 0,06$) [354].

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.

8.4.3 Mehrgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| <p>8-9 bestätigt 2022</p> <p>Menschen mit Diabetes mellitus und koronarer Mehrgefäßerkrankung soll als Re-vascularisationsverfahren die Bypass-OP angeboten werden.</p> | <p>↑↑</p> |

Rationale

Menschen mit Diabetes (Definition – siehe [370]) haben ein besonderes Risikoprofil bezüglich Revaskularisation. Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz als moderat ein, dass Menschen mit Diabetes und Mehrgefäßerkrankung durch die Bypass-OP einen relevanten Überlebensvorteil haben. Daraus begründet sich der starke Empfehlungsgrad. Die Formulierung «soll angeboten werden» verweist auf die Notwendigkeit, die Entscheidung für das Verfahren partizipativ zu treffen.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und den dort eingeschlossenen randomisierten Studien.

Evidenzbeschreibung

Bei Menschen mit Diabetes zeigt eine Metaanalyse auf Basis individueller Patient*innendaten für die PCI nach 5 Jahren einen Nachteil im Vergleich zur Bypass-OP im Hinblick auf die Gesamtmortalität (278/2 215 vs. 185/2 171; AR 15,7% vs. 10,7%, HR 1,44 (95% KI 1,20; 1,74); $p = 0,0001$; $n = 4\,336$, Evidenzqualität moderat). [323]

Von historischem Interesse ist die BARI-2D-Studie, eine randomisierte Studie, die bei 2 368 Erkrankten 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% hatten eine koronare DreifäÙerkrankung und weniger als 20% hatten eine Beteiligung des proximalen RIVA. Während sich für die Revaskularisationsbehandlung insgesamt kein Vorteil zeigte, hatten die Bypass-Operierten im Gegensatz zur PCI ein signifikant geringeres Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (69,5% vs. 77,6%; $p = 0,001$) [371].

Zwei randomisierte Studien bestätigen den Vorteil der Operation gegenüber der PCI bei Menschen mit Diabetes. In der CARDIA-Studie wurden 510 Patient*innen randomisiert für Bypass-OP oder PCI (mit BMS oder DES) [372]. Der primäre Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall) wurde nach einem Jahr bei 10,5% in der Bypass-Gruppe und bei 13,0% 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 Erkrankte mit Diabetes randomisiert (Bypass-OP oder PCI mit DES). Der primäre Endpunkt wurde nach fünf Jahren (Tod, MI, Schlaganfall) von 18,7% in der Bypass-Gruppe und 26,6% 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%; $p = 0,03$) [373]. Die Mortalitätsunterschiede weiten sich zum Ende der Studie weiter zugunsten der Bypass-Chirurgie aus; ein Phänomen, das auch in anderen Studien zu beobachten ist [367,372].

Die Analyse der Daten von Menschen mit Diabetes 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 Reinterventionsrate und einem signifikant höheren Risiko für kardialen Tod in der PCI-Gruppe. Im Gegensatz zu Erkrankten ohne Diabetes war der Unterschied in der Revaskularisationsrate auch in der Gruppe der Erkrankten mit niedrigem SYNTAX-Score zu sehen (39,4% vs. 17,2%; $p = 0,006$) [374]. In der 10 Jahresnachbeobachtung nähern sich die Daten in Bezug auf die Todesfälle an (Tod zum 10 Jahreszeitpunkt, PCI vs. CABG; Menschen mit Diabetes 36,4% ($n = 80$) vs. 34,5% ($n = 72$); aHR 1,15 (95% KI 0,80; 1,65); Menschen ohne Diabetes 25,8% ($n = 168$) vs. 21,4% ($n = 140$); aHR 1,30 (95% KI 1,01; 1,66)) [375].

Weitere systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen, die die hier diskutierten Studien einschließen, zeigten eine Überlegenheit der Bypass-OP im Vergleich zu PCI [362,376,377].

8.4.4 Hauptstammstenose

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|--|-----------------|
| 8-10 bestätigt 2022 Patient*innen mit Hauptstammstenose und einem SYNTAX-Score ≤ 22 soll die PCI oder die Bypass-OP gleichermaßen angeboten werden. | ↑↑ |
| 8-11 modifiziert 2022 Patient*innen mit Hauptstammstenose und mäßig ausgeprägter MehrgefäÙerkrankung (SYNTAX-Score von 23 bis 32) soll primär die Bypass-OP, nachrangig eine PCI angeboten werden. | ↑↑ |
| 8-12 bestätigt 2022 Patient*innen mit Hauptstammstenose und MehrgefäÙerkrankung (SYNTAX-Score ≥ 33) soll die Bypass-OP angeboten werden. | ↑↑ |

Rationale

Aus der Evidenz lässt sich ein Überlebensvorteil der Bypass-OP bei hohem SYNTAX-Score ableiten. Bei geringerer Ausprägung wird die Evidenz inkonklusiv und bei einem Score von 22 und weniger spricht sie für die Gleichwertigkeit der Verfahren bei Hinweisen auf höhere Reinterventionsraten nach PCI. Dagegen abzuwägen ist die höhere Invasivität der Bypass-OP. Daraus formuliert die Leitliniengruppe die abgestuften Empfehlungen. Dabei ist die Evidenz insbesondere wegen inkonsistenter Ergebnisse und eingeschränkter Präzision nur gering.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und dort eingeschlossenen randomisierten Studien.

Evidenzbeschreibung

Für die Bypass-OP wurde in Metaanalysen eine Überlegenheit gegenüber medikamentöser Therapie bei Hauptstammstenose gezeigt (Mortalität: HR 0,32 (95% KI 0,15; 0,70)) [322]. Darauf beruht die prinzipielle Annahme der Indikation für die Bypass-OP bei Hauptstammstenose. Bezüglich Gleichwertigkeit der PCI liegen inkonsistente Ergebnisse vor: Eine Metaanalyse auf Individualdaten-Basis zur Gesamtmortalität sieht bei Patient*innen mit Hauptstammstenose und SYNTAX-Score von 33 und höher eine Unterlegenheit der PCI (HR 1,39 (95% KI 0,94; 2,06)), für mittlere und niedrigere SYNTAX-Scores sind die Effekte unklarer, die Nichtunterlegenheit ist insbesondere wegen der nach oben weit offenen Konfidenzintervalle unklar (SYNTAX-Score 23-32 HR 0,92 (95% KI 0,65; 1,30); $p = 0,65$ und SYNTAX-Score ≤ 22 HR 0,91 (95% KI 0,60; 1,36); $p = 0,64$) [323].

NOBLE zeigt für den primären Endpunkt MACCE nach fünf Jahren die Unterlegenheit der PCI (121/592 vs 80/592, AR 28% vs 18%; HR 1,51 (95% KI 1,13; 2,00); oberes Limit für Nichtunterlegenheit 1,35). Die Aussagekraft ist trotz der deutlichen Effektstärke und Präzision insbesondere wegen des hohen Verzerrungsrisikos eingeschränkt. [328]

Davon abweichende Ergebnisse zeigt EXCEL [330]: Hier war der primäre Endpunkt (Komposit aus Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt) nach fünf Jahren nicht signifikant (absolutes Risiko 22,0% (PCI) vs. 19,2% (CABG); OR 1,19 (95% KI 0,95, 1,50)), wobei die Ergebnisse im späteren Verlauf (nach ein bis fünf Jahren) signifikant zugunsten der Bypass-OP werden (HR 1,61 (95% KI 1,23; 2,12)). Zudem zeigen die Daten einen signifikanten Mortalitätsbenefit der Bypass-OP (Gesamtmortalität/sekundärer Endpunkt: absolutes Risiko 13,0% vs. 9,9%, OR 1,38 (95% KI 1,03; 1,85)). Auch hier ist die Aussagekraft wegen methodischer Limitationen eingeschränkt, unter anderem wegen Abweichungen vom Studienprotokoll in Bezug auf die Endpunktdefinition Myokardinfarkt.

Seitdem im CASS-Register erstmals gezeigt worden ist, 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 [378]. Frühere vergleichende Studien mit BMS haben keinen Vorteil für die PCI bei der Behandlung der Hauptstammstenose gegenüber der Bypass-OP gezeigt [379]. 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 Erkrankten haben zusätzlich zur Hauptstammstenose noch eine koronare Mehrgefäßerkrankung, sodass ohnehin eine Indikation zur Operation besteht (siehe Kapitel 8.4.2 Mehrgefäßerkrankung) [380–382].

Insbesondere bei weniger ausgeprägten Morphologien (isolierte Hauptstammstenose, Ostium- und Schaftstenosen) zeigen sich vergleichbar gute Ergebnisse für die PCI im Vergleich zur Bypass-Operation. In der PRECOMBAT-Studie wurden 600 von insgesamt 1 454 gescreenten Patient*innen mit Hauptstammstenose für PCI (mit DES der ersten Generation) oder Bypass-OP randomisiert [381]. Der mittlere SYNTAX-Score war mit 25 deutlich niedriger als in der SYNTAX-Studie (30), der Euroscore mit im Mittel 2,7 (vs. 3,8 in SYNTAX) ebenfalls deutlich niedriger. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall, erneute Revaskularisation) war nach einem Jahr bei 6,7% in der Bypass-Gruppe und bei 8,7% in der PCI Gruppe erreicht ($p = 0,37$). Der kombinierte Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall) war mit 4,0% vs. 3,3% ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,66$). Auch nach zwei Jahren fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse für die beiden Gruppen. Interessanterweise war die Schlaganfallrate in Kontrast zu SYNTAX ebenfalls nicht unterschiedlich (0,7% vs. 0,4%) und damit insgesamt wesentlich niedriger als in der SYNTAX-Studie. In der Subgruppenanalyse mit Hauptstammstenose und Dreifgefäßerkrankung fand sich bezüglich MACCE analog zu SYNTAX ein Vorteil für die Bypass-OP ($p = 0,01$).

In einer Studie mit 201 Erkrankten 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 non-Inferiority), hauptsächlich aufgrund der höheren Revaskularisationsrate in der PCI-Gruppe [383].

In der SYNTAX-Studie wurden insgesamt 705 Teilnehmende mit Hauptstammstenose randomisiert [335,363]. 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%; $p = 0,11$) [335]. Da die Hauptstammstenose zwar eine prädefinierte Gruppe innerhalb der SYNTAX-Studie darstellt, aber Nichtunterlegenheit für die PCI bei der Auswertung der gesamten Kohorte nicht erreicht wurde, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse allenfalls als Hypothesen-generierend zu behandeln.

Eine Metaanalyse (einschließlich der drei oben genannten Studien [363,381,383] und einem weiteren RCT mit 105 Teilnehmenden [384]) hat die Ein-Jahres-Ergebnisse in insgesamt 1 611 gepoolten Datensätzen analysiert [385]. 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) [355,362,386–389]. Zum Beispiel zeigt eine Analyse von insgesamt 16 randomisierten und nicht randomisierten Studien bei 5 674 Erkrankten mit Hauptstammstenose eine erhöhte MACCE-Rate für PCI aufgrund erhöhter Revaskularisationsnotwendigkeit nach einem Jahr (OR 1,6; $p < 0,0001$) [388]. 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 [389].

Im Delta-Register wurden die Daten von 2 775 Erkrankten mit Hauptstammstenose untersucht, die entweder mit PCI (mit DES) oder chirurgisch behandelt wurden. Trotz eines signifikant höheren Anteils von Erkrankten mit Mehrgefäßkrankung in der Bypass-OP-Gruppe zeigte sich bezüglich des kombinierten Endpunkts 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 Bypass-Chirurgie. 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 [211].

Die Bewertung der Studien zur Revaskularisation der Hauptstammstenose wird dadurch erschwert, dass 1) die Teilnehmenden häufig aufgrund einer rein visuell $> 50\%$ eingeschätzten Stenose eingeschlossen wurden, ohne dass eine objektive Quantifizierung oder ein Ischämienachweis erbracht werden musste und dass 2) 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. Bei hohem Operationsrisiko oder einfacher Stenosemorphologie (geringe Restenoserate) stellt die PCI eine sinnvolle Alternative dar.

8.4.5 Zusammenfassung: Empfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung

Zusammenfassend zeigt sich für die ausgeprägteren Formen der KHK (Mehrfäßkrankung, hoher SYNTAX-Score (www.syntaxscore.org) ein Vorteil der Bypass-Chirurgie 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 des langfristigen (vier Jahre) Mortalitätsrisikos [390]. 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 | ↑↑ | ↑↑ | [358,359] |
| 8-8 | 1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose | ↑ | ↑↑ | Expertenkonsens |
| 8-8 | 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≤ 22 | ↑↑ | ↑↑ | [354,362] |
| 8-8 | 2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≥ 23 | ↑↑ | ↑ | [354,362] |
| 8-8 | 3-GE SyS ≤ 22 | ↑↑ | ↑ | [354,363] |
| 8-8 | 3-GE SyS ≥ 23 | ↑↑ | nicht empfohlen | [354,362,363] |
| 8-9 | 2- oder 3-GE und Diabetes mellitus | ↑↑ | nicht empfohlen | [362,372,374,377] |
| 8-10 | HSS und SyS ≤ 22 | ↑↑ | ↑↑ | [335,362,363,381,385] |
| 8-11 | HSS und SyS 23 bis 32 | ↑↑ | ↑ | [335,362,363,385,388,389] |
| 8-12 | HSS SyS ≥ 33 | ↑↑ | nicht empfohlen | [335,362,363,381] |

* die Empfehlungen setzen voraus, dass die Indikation für eine Revaskularisation gestellt wurde und Patient*innen vorher mit den Entscheidungshilfen über Therapieziel der Revaskularisation beraten wurden (vgl. Abbildung 4 und Empfehlungen 8-1 bis 8-5).
RIVA= Ramus interventrikularis anterior, GE = Gefäßkrankung, SyS = Syntax-Score, HSS= Hauptstammstenose.

9 Rehabilitation (2019)

| 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 [391]. 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 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie 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 72 h 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“. [392]

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. [393]

9.2.2 Indikationen zur Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| <p>9-5</p> <p>Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation soll nach</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ST-Hebungsinfarkt (STEMI); ▪ Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI); ▪ koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) <p>empfohlen werden.</p> | <p>↑↑</p> |
| <p>9-6</p> <p>Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation sollte in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil; ▪ bei besonderer psychosozialer Risikokonstellation (z. B. Depressivität); ▪ bei besonderem Schulungsbedarf; ▪ bei Problemen mit der Adhärenz (bezüglich Medikation oder Verhaltensumstellung). | <p>↑</p> |
| <p>9-7</p> <p>Die Entscheidung, ob die Phase-II-Rehabilitation ambulant oder stationär erfolgt, sollte medizinische und psychosoziale Gesichtspunkte, den Wunsch des Patienten und die Verfügbarkeit von geeigneten Rehabilitationseinrichtungen berücksichtigen.</p> | <p>↑</p> |

Der CROS-Review [394] 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. [394]

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. [157])

9.2.3 Inhalte der Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

| Empfehlungen/Statements | Empfehlungsgrad |
|---|-----------------|
| 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 RCTs mit 7 691 Patienten, Follow-up median 24 Monate) fand in einer Subgruppenanalyse bei kardiovaskulär erkrankten Patienten einen signifikanten Effekt auf die Gesamt mortalität, 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)) [395]. 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 (siehe Kapitel 7 Medikamentöse Therapie) und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention (einschließlich körperlichem Training) (siehe Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie). 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 [396]. 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 |
|---|-----------------|
| <p>9-13</p> <p>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.</p> | <p>↑↑↑</p> |
| <p>9-14</p> <p>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.</p> | <p>↑↑↑</p> |
| <p>9-15</p> <p>Eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) sollte in folgenden Fällen empfohlen werden, soweit kein akutmedizinischer Handlungsbedarf besteht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei limitierender Symptomatik trotz Standardtherapie; ▪ bei ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil; ▪ bei ausgeprägter psychosozialer Problematik; ▪ bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit. | <p>↑</p> |

Ein Cochrane-Review untersuchte den Effekt trainingsbasierter Interventionen von median sechs Monaten Dauer auf kardiovaskuläre Endpunkte. Die 63 eingeschlossenen RCTs 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. [159]

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 RCTs, 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 [397]. 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 (vgl. oben [395]).

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 (siehe Kapitel 6.2 Training und Bewegung).

10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung (2019)

| 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, andere Fachärzte, Akutkrankenhaus/Fachklinik sowie stationärer und ambulanter Rehabilitation (siehe Kapitel 9 Rehabilitation (2019)). 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 [398,399]. 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) [9] | 12 |
| Tabelle 2: | Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [28] | 14 |
| Tabelle 3: | Ursachen des Brustschmerzes | 17 |
| Tabelle 4: | Hilfreiche Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK als Ursache von Brustschmerzen (hausärztliche Versorgungsebene) bei Patienten mit und ohne vorbekannte KHK | 20 |
| Tabelle 5: | Marburger Herz-Score – Kriterien und Bewertung [34]..... | 21 |
| Tabelle 6: | Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerz-Symptomatik (siehe Abbildung 3) | 21 |
| Tabelle 7: | Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren..... | 29 |
| Tabelle 8: | Übersicht geeigneter Fragen und Instrumente zur psychosozialen Diagnostik..... | 32 |
| Tabelle 9: | Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [30]) | 33 |
| Tabelle 10: | Übersicht der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei KHK..... | 36 |
| Tabelle 11: | Prinzipien der effektiven Gesprächsführung | 42 |
| Tabelle 12: | Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen | 43 |
| Tabelle 13: | Risikoklassifizierung | 44 |
| Tabelle 14: | Beispiele für die Intensität körperlicher Aktivität (modifiziert nach [26])..... | 46 |
| Tabelle 15: | Zusammensetzung einer gesunden Ernährung | 47 |
| Tabelle 16: | Beratungsstrategie der 5 bzw. 6 As | 52 |
| Tabelle 17: | Beratungsprozedur nach dem ABC-Modell..... | 52 |
| Tabelle 18: | Übersicht Statindosierungen | 61 |
| Tabelle 19: | Übersicht über die Effektstärken für den Endpunkt Gesamtmortalität | 79 |
| Tabelle 20: | Übersicht Revaskularisationsempfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung | 90 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013, ICD-10) [27]..... | 14 |
| Abbildung 2: Einteilung der Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [29]..... | 15 |
| Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen | 18 |
| Abbildung 4: Revaskularisation und Vorlauf-Diagnostik bei stabiler KHK (Erstpräsentation)..... | 75 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Ausschrift |
|-----------|---|
| ACC | American College of Cardiology |
| ACCF | American College of Cardiology Foundation |
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzyme |
| ACS | Acute coronary syndrome/Akutes Koronarsyndrom |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AHA | American Heart Association |
| AHB | Anschlussheilbehandlung |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AP | Angina Pectoris |
| AR | Anschlussrehabilitation |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| ASE | American Society of Echocardiography |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| AT | Angiotensin |
| AVK | Arterielle Verschlusskrankheit |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| ÄZQ | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin |
| BÄK | Bundesärztekammer |
| BMI | Body Mass Index |
| BMS | Bare Metal Stents |
| BWS | Brustwirbelsäule |
| Bypass-OP | Bypassoperation |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society |
| CK | Creatininkinase |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| 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 |

| Abkürzung | Ausschrift |
|---------------|--|
| DGPR | Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e. V. |
| DGRW | Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. |
| DGTHG | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie |
| DKPM | Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin |
| 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 |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LGE | Late-Gadolinium-Enhancement |

| Abkürzung | Ausschrift |
|-----------|---|
| LoE | Level of Evidence |
| LR | Likelihoodratio/Wahrscheinlichkeitsverhältnis |
| LV | Linksvertikalär |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVF | Linksvertikaläre Funktion |
| MACCE | Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events/schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen |
| MACE | Major Adverse Cardiac Event/schwere kardiale Komplikationen |
| MHS | Marburger Herz-Score |
| MI | Myokardinfarkt |
| MIDCAB | Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass/minimal invasive Bypass-OP |
| MR- | Magnetresonanz- |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MSCT | Mehrschicht-Spiral-Computertomographie |
| NCEP | National Cholesterol Education Program |
| NICE | The National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | Number Needed to Harm |
| NNT | Number Needed to Treat |
| NSTEMI | Nicht-ST-Segment-Elevation Myocardial infarction/Nicht-ST-Hebungsinfarkt |
| NVL | Nationale VersorgungsLeitlinie |
| OAK | Oralen Antikoagulation |
| paA | Partielle antagonistische Aktivität |
| pAVK | periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | Percutaneous Coronary Intervention/Perkutane Koronarintervention |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PPI | Protonenpumpeninhibitoren |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RCT | Randomized Controlled Trial/Randomisiert kontrollierte Studie |
| RIVA | Ramus interventricularis Anterior |
| RR | Relatives Risiko |
| SAQ | Seattle Angina Questionnaire |
| SCCT | Society of Cardiovascular Computed Tomography |
| SCMR | Society for Cardiovascular Magnetic Resonance |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SPECT | Single Photon Emission Computed Tomography/Single-Photonen-Emissionstomographie |

| Abkürzung | Ausschrift |
|-----------|---|
| STEMI | ST-Segment-Elevation myocardial infarction/ST-Hebungsinfarkt |
| SVR | Sachverständigenrat |
| SyS | SYNTAX-Score |
| Tc | Technetium |
| TIA | Transitorische Ischämische Attacke |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| VF | Ventricular Flutter/Kammerflattern |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein |
| VT | Ventrikuläre Tachykardie oder Ventricular Fibrillation/Kammerflimmern |
| WPW | Wolff-Parkinson-White-Syndrom |
| ZOK | Zero-order-Kinetik/Freisetzungskinetik 1. Ordnung |

Glossar

- 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.
-

Patientenblätter und Entscheidungshilfen

Die NVL Chronische KHK stellt für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen evidenzbasierte Materialien in allgemeinverständlicher Sprache bereit. Diese auf den Empfehlungen der NVL beruhenden Patientenblätter und Entscheidungshilfen sollen die behandelnden Ärzt*innen in der Beratung der Patient*innen unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen:

- Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?
- Entscheidungen gemeinsam besprechen
- Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind
- Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten
- Entscheidungshilfe: 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?

Die Patientenblätter und Entscheidungshilfen sind abrufbar unter www.leitlinien.de/themen/khk/patientenblaetter bzw. per Klick auf die folgenden Abbildungen (es erfolgt eine Weiterleitung auf unsere Seite Patienten-Information.de).

Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?

Thumbnail of the patient leaflet titled "Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?". It features the NVL logo and a photograph of a doctor and a patient. The text discusses the importance of investigations for coronary artery disease, the types of investigations available, and the role of the patient in decision-making.

Entscheidungen gemeinsam besprechen

Thumbnail of the patient leaflet titled "Entscheidungen gemeinsam besprechen". It features the NVL logo and a photograph of a doctor and a patient. The text emphasizes the importance of shared decision-making between the patient and the doctor, providing tips on how to prepare for the consultation and how to discuss options.

Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind

Koronare Herzkrankheit

Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind

Zu den Ursachen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zählen neben Bluthochdruck, Blau- und Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus, Übergewicht und Entzündungsprozessen, vor allem Lebensstilfaktoren, wie Ernährung und Bewegung. Ein gesunder Lebensstil, der sich auf eine gesunde Ernährung und regelmäßige Bewegung konzentriert, ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung und kann die Symptome der KHK lindern und das Fortschreiten der Erkrankung verzögern.

Ernährung bei KHK – was ist gesund?

Es gibt keine Wundermittel, aber eine ausgewogene Ernährung ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung bei KHK.

Wann ist Bewegung gut für mich?

Wann ein ärztlicher Rat notwendig ist, hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Bei einer stabilen KHK kann eine regelmäßige Bewegung von etwa 150 Minuten pro Woche empfohlen werden. Bei einer instabilen KHK ist eine ärztliche Beratung vor Beginn der Bewegung erforderlich.

Wann ist Bewegung gut für mich?

Wann ein ärztlicher Rat notwendig ist, hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Bei einer stabilen KHK kann eine regelmäßige Bewegung von etwa 150 Minuten pro Woche empfohlen werden. Bei einer instabilen KHK ist eine ärztliche Beratung vor Beginn der Bewegung erforderlich.

Warum es hilft, auf Rauchen zu verzichten

Koronare Herzkrankheit

Warum es hilft, auf Rauchen zu verzichten

Das Rauchen von Tabak ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Das Rauchen von Tabak erhöht das Risiko für die Entwicklung einer KHK um das Doppelte bis Dreifache. Das Rauchen von Tabak ist auch ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können.

Aufhören ist nicht einfach – was kann das helfen?

Das Aufhören mit dem Rauchen ist ein wichtiger Schritt bei der Behandlung einer KHK. Es kann das Risiko für die Entwicklung einer KHK um das Doppelte bis Dreifache senken. Es kann auch das Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können, senken.

Warum ist Rauchen schädlich bei KHK?

Das Rauchen von Tabak ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer KHK. Das Rauchen von Tabak erhöht das Risiko für die Entwicklung einer KHK um das Doppelte bis Dreifache. Das Rauchen von Tabak ist auch ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können.

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

Koronare Herzkrankheit

Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?

Die Entscheidung, ob eine Herzkatheter-Untersuchung (HKT) durchgeführt werden sollte, hängt von der Schwere der Symptome und dem Risiko für die Entwicklung einer KHK ab. Eine HKT kann dazu beitragen, die Ursache der Symptome zu identifizieren und die Behandlung zu planen.

Wann ist eine Herzkatheter-Untersuchung sinnvoll?

Die Entscheidung, ob eine HKT durchgeführt werden sollte, hängt von der Schwere der Symptome und dem Risiko für die Entwicklung einer KHK ab. Eine HKT kann dazu beitragen, die Ursache der Symptome zu identifizieren und die Behandlung zu planen.

Wann hilft eine Bypass-Operation?

Die Entscheidung, ob eine Bypass-Operation durchgeführt werden sollte, hängt von der Schwere der Erkrankung und dem Risiko für die Entwicklung einer KHK ab. Eine Bypass-Operation kann dazu beitragen, das Risiko für die Entwicklung einer KHK zu senken.

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

Koronare Herzkrankheit

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

Die Entscheidung, ob ein Stent eingesetzt werden sollte, hängt von der Schwere der Erkrankung und dem Risiko für die Entwicklung einer KHK ab. Ein Stent kann dazu beitragen, das Risiko für die Entwicklung einer KHK zu senken.

| Wann ist ein Stent sinnvoll? | Wann ist ein Stent nicht sinnvoll? |
|---|---|
| Bei einer KHK mit einer Stenose von > 50% im Bereich des Herzmuskels. | Bei einer KHK mit einer Stenose von < 50% im Bereich des Herzmuskels. |
| Bei einer KHK mit einer Stenose von > 50% im Bereich des Herzmuskels, die zu einer Herzinsuffizienz führt. | Bei einer KHK mit einer Stenose von < 50% im Bereich des Herzmuskels, die nicht zu einer Herzinsuffizienz führt. |
| Bei einer KHK mit einer Stenose von > 50% im Bereich des Herzmuskels, die zu einer Herzinsuffizienz führt, die durch eine Bypass-Operation nicht behandelt werden kann. | Bei einer KHK mit einer Stenose von < 50% im Bereich des Herzmuskels, die nicht zu einer Herzinsuffizienz führt, die durch eine Bypass-Operation nicht behandelt werden kann. |

Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße – Stent oder Bypass?

Koronare Herzkrankheit – Verengte Herzkranzgefäße: Stent oder Bypass?

Die Entscheidung, ob ein Stent eingesetzt werden sollte, hängt von der Schwere der Erkrankung und dem Risiko für die Entwicklung einer KHK ab. Ein Stent kann dazu beitragen, das Risiko für die Entwicklung einer KHK zu senken.

| Wann ist ein Stent sinnvoll? | Wann ist ein Stent nicht sinnvoll? |
|---|---|
| Bei einer KHK mit einer Stenose von > 50% im Bereich des Herzmuskels. | Bei einer KHK mit einer Stenose von < 50% im Bereich des Herzmuskels. |
| Bei einer KHK mit einer Stenose von > 50% im Bereich des Herzmuskels, die zu einer Herzinsuffizienz führt. | Bei einer KHK mit einer Stenose von < 50% im Bereich des Herzmuskels, die nicht zu einer Herzinsuffizienz führt. |
| Bei einer KHK mit einer Stenose von > 50% im Bereich des Herzmuskels, die zu einer Herzinsuffizienz führt, die durch eine Bypass-Operation nicht behandelt werden kann. | Bei einer KHK mit einer Stenose von < 50% im Bereich des Herzmuskels, die nicht zu einer Herzinsuffizienz führt, die durch eine Bypass-Operation nicht behandelt werden kann. |

Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?

Koronare Herzkrankheit

Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?

Statine sind Medikamente, die das Risiko für die Entwicklung einer KHK senken können. Sie können auch das Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können, senken.

Wann sind Statine?

Statine sind Medikamente, die das Risiko für die Entwicklung einer KHK senken können. Sie können auch das Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können, senken.

Statine Statine

Statine sind Medikamente, die das Risiko für die Entwicklung einer KHK senken können. Sie können auch das Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können, senken.

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, 5. Auflage. Version 1. 2019 [cited: 2019-04-11]. DOI: 10.6101/AZQ/000441. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000441>.
2. 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>.
3. 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.
4. 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>.
5. 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.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(33):A-2154-5.
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. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2005; 99(8):468–519.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2019-09-05]. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, Version 6.0. 2022 [cited: 2022-09-14]. DOI: 10.6101/AZQ/000490. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000490>.
12. 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>.
13. 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>.
14. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
15. 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>.
16. Kopp IB, Selbmann HK, Koller M. Konsensfindung 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>.
17. 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.
18. 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.000000000000134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249585>.
19. 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>.
20. 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/>.
21. 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-streckenhebung-nste-acs-version-2015/>.

22. 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 Patients 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. Ludt S, Angelow A, Baum E, et al. S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: Registernummer 053-024, Version 2017-11_1. 2017 (DEGAM-Leitlinie; 19) [cited: 2018-06-11]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024l_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2017-11_1.pdf.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 1976 [cited: 2014-09-09]. http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading_of_Angina.pdf.
30. 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/ehs296. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996286>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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/ehs236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873419>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. 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>.

43. 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.
44. 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>.
45. 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>.
46. 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>.
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.

62. 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/ejehocard/jeq031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435783>.
63. 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>.
64. 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>.
65. 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>.
66. Trappe HJ, Lollgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000; 89(9):821–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077695>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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>.
70. 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>.
71. 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/ejehocard/jen175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579481>.
72. 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>.
73. 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>.
74. 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>.
75. 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/031-006f_S1_Myokard_Perfusions-Szintigraphie_2012-05_01.pdf.
76. 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>.
77. 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>.
78. 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>.
79. 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>.
80. 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>.
81. 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>.
82. 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>.
83. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, et al. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Rofo* 2012; 184(4):345–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426867>.

84. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3(3):190–204. DOI: 10.1016/j.jcct.2009.03.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409872>.
85. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011; 5(4):198–224. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.06.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723512>.
86. 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>.
87. 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.
88. Gorenai V, Schonermack 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>.
89. Ballmoos MW von, Haring B, Juillerat P, et al. Meta-analysis: Diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. *Ann Intern Med* 2011; 154(6):413–20. DOI: 10.1059/0003-4819-154-6-201103150-00007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403076>.
90. 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>.
91. Nielsen LH, Ortner N, Norgaard BL, et al. The diagnostic accuracy and outcomes after coronary computed tomography angiography vs. conventional functional testing in patients with stable angina pectoris: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15(9):961–71. DOI: 10.1093/ehjci/jeu027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618659>.
92. 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>.
93. 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.
94. 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.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>.
98. 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.
99. 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.
100. 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>.
101. 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>.
102. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27(23):2763–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082208>.

103. 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>.
104. 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>.
105. 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>.
106. 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>.
107. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.
114. 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>.
115. 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>.
116. 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>.
117. 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>.
118. 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>.
119. 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>.
120. 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>.
121. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. 2014 [cited: 2019-10-02]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028I_S3_Angstst%C3%B6rungen_2014-05-abgelaufen.pdf.
122. 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: 2019-03-07]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-010I_S3_Posttraumatische_Belastungsstörung_2012-abgelaufen.pdf.
123. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006 (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; 1).

124. 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>.
125. New York University School of Medicine (NYU). International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). 2015 [cited: 2019-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01471522>.
126. 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>.
127. 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>.
128. 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>.
129. 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>.
130. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2011.
131. 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>.
132. 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>.
133. 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>.
134. 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>.
135. 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>.
136. Siegrist J, Broer M, Junge A. PLC. Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Göttingen: Hogrefe; 1995.
137. 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/ehz295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907142>.
138. 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>.
139. 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>.
140. 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>.
141. 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>.
142. 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>.
143. Loh A, Simon D, Kriston L, et al. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen - Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(21):A-1483-8.
144. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). § 630e Aufklärungspflichten. In: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), editor. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB); 2017.
145. 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>.
146. Härter M, Loh A, Spies C. Gemeinsam entscheiden-erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2005.
147. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 18.10.2015. 2015 [cited: 2017-10-17]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.
148. Sänger 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>.
149. 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.

150. 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>.
151. 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>.
152. 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.
153. 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>.
154. Martin LR, M DR, editors. *The Oxford handbook of health communication, behavior change, and treatment adherence*. New York: Oxford Univ. Pr; 2014.
155. 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>.
156. 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>.
157. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (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.
158. 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>.
159. 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>.
160. 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>.
161. 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: 2019-10-01]. <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.
162. 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>.
163. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100(2):126–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3920711>.
164. 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>.
165. 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>.
166. 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>.
167. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Gohlke H, Gielen S, et al. ESC Pocketguideline Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen. 2012 [cited: 2016-08-30]. http://leitlinien.dgk.org/files/PL_Pr%C3%A4vention_Internet_13.pdf.
168. 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>.
169. 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>.
170. 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>.
171. 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/NEJMra054035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611951>.
172. 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>.

173. 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>.
174. 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>.
175. 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>.
176. 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>.
177. 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>.
178. 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>.
179. 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>.
180. 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>.
181. 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>.
182. 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>.
183. 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>.
184. 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>.
185. 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>.
186. 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>.
187. 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>.
188. 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>.
189. 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/076-0011_S3-Leitlinie_Alkohol_2016-02.pdf.
190. 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>.
191. 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>.
192. 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>.
193. 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>.
194. 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>.

195. 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>.
196. 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 Tabakkonsum: Registernummer 076-006, Version 2015-02. 2014 [cited: 2021-06-23]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>.
197. 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>.
198. 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>.
199. 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.
200. 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>.
201. 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>.
202. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD002902. DOI: 10.1002/14651858.CD002902.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28452408>.
203. 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>.
204. 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>.
205. 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>.
206. 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>.
207. 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>.
208. 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>.
209. 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>.
210. 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>.
211. 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>.
212. 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>.
213. 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>.
214. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to body-weight and dose: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392(10145):387–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017552>.
215. 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>.

216. 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>.
217. 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>.
218. 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>.
219. 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>.
220. 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: 2019-02-20]. http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.
221. 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>.
222. 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>.
223. 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>.
224. 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>.
225. 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>.
226. 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>.
227. 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>.
228. 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>.
229. 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>.
230. 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>.
231. 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>.
232. 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>.
233. 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>.
234. 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>.
235. 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.
236. 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/2013/201301021.pdf>.
237. 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>.

238. 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>.
239. 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>.
240. 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>.
241. 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>.
242. 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>.
243. 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>.
244. 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>.
245. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:89–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172>.
246. 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>.
247. 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>.
248. 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>.
249. 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>.
250. 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>.
251. 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>.
252. Smith SC, Grundy SM. 2013 ACC/AHA guideline recommends fixed-dose strategies instead of targeted goals to lower blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(6):601–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1159. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104531>.
253. 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>.
254. 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>.
255. 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>.
256. 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>.
257. 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>.
258. 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>.

259. 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>.
260. 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>.
261. 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>.
262. 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>.
263. Laufs U. LDL-Senkung mit PCSK9-Hemmern: Was sagen die Leitlinien. *Connexi* 2017(6):54–7.
264. 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>.
265. Catapano AL, Graham I, Backer G de, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567407>.
266. 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>.
267. 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>.
268. 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>.
269. 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>.
270. 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>.
271. 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>.
272. 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>.
273. 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>.
274. 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>.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403574>.
279. 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>.
280. 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>.
281. 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>.

282. 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>.
283. 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>.
284. 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>.
285. 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>.
286. 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>.
287. 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>.
288. 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>.
289. 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>.
290. 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>.
291. 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>.
292. 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>.
293. 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>.
294. 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>.
295. 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>.
296. 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>.
297. 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>.
298. 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>.
299. Di Pasquale P, Alessi V, Barberi O, et al. The combination ace-inhibitors plus canrenate 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>.
300. 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>.
301. 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>.
302. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al. Effects of canrenate 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>.
303. 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>.
304. 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>.
305. 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.
306. 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.
307. 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>.
308. 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>.
309. 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>.
310. 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>.
311. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD001841. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588327>.
312. 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>.
313. 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>.
314. 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>.
315. 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.
316. 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>.
317. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit. Abschlussbericht. Auftrag: D15-02. Version: 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 462) [cited: 2020-04-02]. https://www.iqwig.de/download/D15-02_Abschlussbericht_Messung-der-fraktionellen-Flussreserve-bei-koronarer-Herzkrankheit.pdf.
318. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402085>.
319. 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>.
320. Gorenou V, Schonermark MP, Hagen A. Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris. 2011 (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 115) [cited: 2018-11-22].
321. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374(16):1511–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1602001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040723>.
322. 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>.
323. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018; 391(10124):939–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29478841>.
324. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation* 2021; 143(8):790–804. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047987. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33267610>.
325. Deutsche Herzstiftung, editor. Deutscher Herzbericht 2020: 32. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt: Deutsche Herzstiftung; 2021.
326. European Society of Cardiology. Cardiovascular Realities 2019. 2019 [cited: 2021-03-05]. <https://www.flipsnack.com/Escar-dio/esc-cardiovascular-realities-2019/full-view.html>.

327. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: Meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019; 40(2):180–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy812. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30596995>.
328. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): A prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 388(10061):2743–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810312>.
329. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; 375(23):2223–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797291>.
330. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1820–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1909406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562798>.
331. Park S-J, Ahn J-M, Kim Y-H, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015; 372(13):1204–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1415447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25774645>.
332. Ahn J-M, Roh J-H, Kim Y-H, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20):2198–206. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25787197>.
333. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(16):2039–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427580>.
334. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014; 35(40):2821–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849105>.
335. 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>.
336. Thuijs DJ, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019; 394(10206):1325–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31997-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31488373>.
337. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(6):629–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30428398>.
338. Brandão SM, Hueb W, Ju YT, et al. Utility and quality-adjusted life-years in coronary artery disease: Five-year follow-up of the MASS II trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(50):e9113. DOI: 10.1097/MD.00000000000009113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29390308>.
339. Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkróbka I, et al. Left Main Stenting in Comparison With Surgical Revascularization: 10-Year Outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(4):318–27. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.10.044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26892080>.
340. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, et al. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(1 Pt A):30–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.08.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499302>.
341. Howlett JG, Stebbins A, Petrie MC, et al. CABG Improves Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: 10-Year Follow-Up of the STICH Trial. *JACC Heart Fail* 2019; 7(10):878–87. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.04.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31521682>.
342. Won H, Her AY, Kim BK, et al. Percutaneous Coronary Intervention Is More Beneficial Than Optimal Medical Therapy in Elderly Patients with Angina Pectoris. *Yonsei Med J* 2016; 57(2):382–7. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847290>.
343. Bruyne B de, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1208–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176289>.
344. Fearon WF, Nishi T, Bruyne B de, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137(5):480–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097450>.
345. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NH, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018; 379(3):250–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1803538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785878>.
346. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J* 2018; 39(26):2484–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy220. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29722796>.
347. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10115):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103656>.

348. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382(15):1395–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227755>.
349. 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>.
350. 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>.
351. 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>.
352. 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>.
353. 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>.
354. 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>.
355. 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>.
356. 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>.
357. 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/ehd059. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425523>.
358. 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>.
359. 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>.
360. 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>.
361. 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>.
362. 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>.
363. 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 SYN-TAX trial. *Lancet* 2013; 381(9867):629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439102>.
364. 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>.
365. 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>.
366. 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>.
367. 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>.
368. 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>.

369. 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>.
370. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
371. 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>.
372. 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>.
373. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(25):2375–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1211585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121323>.
374. 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>.
375. Wang R, Serruys PW, Gao C, et al. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2021; 43(1):56–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34405232>.
376. 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>.
377. 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>.
378. 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>.
379. 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>.
380. 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>.
381. 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>.
382. 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>.
383. 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>.
384. 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>.
385. 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>.
386. 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>.
387. 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>.
388. 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>.
389. 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>.
390. 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>.
391. 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>.
392. 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.
393. 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>.
394. 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>.
395. 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>.
396. 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>.
397. 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>.
398. 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>.
399. 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>.

Versionsnummer: 6.0

Erstveröffentlichung: 02/2006

Überarbeitung von: 09/2022

Nächste Überprüfung geplant: 09/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online