



# Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

**Bundesärztekammer**

**Kassenärztliche Bundesvereinigung**

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften**

**Nationale VersorgungsLeitlinie**

## **Chronische KHK**

**Kapitel 11:**

**Modul Medikamentöse Therapie**

**Konsultationsfassung**

Version 1.0  
31. März 2011

aktualisiertes Kapitel 11 der 1. Auflage der Langfassung  
der NVL Chronische KHK von Juni 2006

AWMF-Register:Nr.: nvl-004

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

Wichtiger Hinweis:

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

© **äzq**

## HERAUSGEBER

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

### sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft (Akdae) <http://www.akdae.de>
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin  
und Familienmedizin e. V. (DEGAM) <http://www.degam.de>
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.  
(DGIM) <http://www.dgim.de>
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz-  
und Kreislaufforschung e. V. (DGK) <http://www.dgk.org>
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und  
Rehabilitation von Herz- und  
Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR) <http://www.dgpr.de>
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und  
Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) <http://www.dgthg.de>
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische  
Medizin (DKPM) <http://www.dkpm.de/>
- Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG) <http://www.drg.de/>

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

## REDAKTION UND PFLEGE

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



## KORRESPONDENZ

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

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

## GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

**Dieses Leitlinien-Modul wurde am tt.mm.jjjj durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis tt.mm.jjjj gültig.**

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

## FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK wird mit folgenden Komponenten publiziert:

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

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms  
<http://www.versorgungsleitlinien.de>.

## BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Kapitel 11: Medikamentöse Therapie, 2. Auflage. Version X.X, [cited: tt.mm.jjjj]. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>

## AUTOREN

**Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen\***

Deutsche Röntgengesellschaft

**Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff\***

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

**Prof. Dr. med. Christian Hamm\***

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

**Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen\***

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

**Prof. Dr. med. Ulrich Laufs\***

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

**Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab\***

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

**Prof. Dr. med. Karl Werdan\***

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

**Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski\***

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

## BETEILIGTE

**Prof. Dr. med. Jochen Cremer**

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

**PD Dr. med. Hilmar Dörge**

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

**Prof. Dr. med. Eckart Fleck**

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

**Jörg Haasenritter**

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

**Dr. med. Christoph Klein**

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

**Prof. Dr. med. Brigitte Osswald**

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

**Prof. Dr. med. Sigmund Silber**

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

**Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe**

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

**Prof. Dr. med. Petra Thürmann**

ad personam

**Prof. Dr. med. Ina Kopp**

Moderation – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

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

**Thomas Langer**

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

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

Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien –  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

\* Stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

**Besonderer Hinweis:**

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

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

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einführung</b> .....	<b>7</b>
<b>II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich</b> .....	<b>8</b>
Begründung .....	8
Zielsetzung und Fragestellung.....	8
Adressaten und Anwendungsbereich .....	8
<b>III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen</b> .....	<b>9</b>
Recherche und Auswahl der Quell-Leitlinien.....	9
Adaptation der Quell-Leitlinien.....	10
Aktualisierungsverfahren .....	10
Evidenzklassifizierung und Ableitung der Empfehlungen/Konsensusverfahren .....	11
<b>IV. Verwendete Abkürzungen</b> .....	<b>15</b>
<b>A. Empfehlungen und Statements</b> .....	<b>16</b>
<b>11. Medikamentöse Therapie</b> .....	<b>17</b>
Prognoseverbessernde Therapie .....	17
Thrombozytenaggregationshemmer .....	17
Kombinierte Antikoagulation .....	17
Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“ .....	17
Lipidsenker .....	18
Betarezeptorenblocker .....	18
Hemmer des RAA-Systems .....	19
Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris .....	19
Betarezeptorenblocker .....	19
Kalziumkanalblocker .....	19
Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung.....	19
Weitere Maßnahmen .....	20
Gripeschutzimpfung .....	20
Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis .....	20
<b>H. Hintergrund und Evidenz</b> .....	<b>21</b>
<b>H 11 Medikamentöse Therapie</b> .....	<b>22</b>
H 11.1 Prognoseverbessernde Therapie.....	22
H 11.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer .....	22
H 11.1.2 Lipidsenker .....	29
H 11.1.3 Betarezeptorenblocker .....	37
H 11.1.4 Hemmer des RAA-Systems .....	44
H 11.2 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris.....	48
H 11.2.1 Betarezeptorenblocker .....	48
H 11.2.2 Kalziumkanalblocker .....	48
H 11.2.3. Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung.....	50
H 11.3 Weitere Maßnahmen.....	55
H 11.3.1 Gripeschutzimpfung .....	55

H 11.3.2 Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis .....	55
<b>Algorithmusverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>58</b>
Anhang 1: Thrombozytenaggregationshemmer .....	59
Anhang 2: Lipidsenker .....	62
Anhang 3: Betarezeptorenblocker .....	65
Anhang 4: ACE-Hemmer .....	67
Anhang 5: AT1-Rezeptorantagonisten .....	69
Anhang 6: Kalziumkanalblocker .....	71
Anhang 7: Nitrate .....	73
Anhang 8: weitere Koronartherapeutika .....	75
<b>Glossar .....</b>	<b>77</b>
<b>Literatur .....</b>	<b>80</b>

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

## 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 inhaltliche Eckpunkte für ein Modul Pharmakotherapie zur 2. Auflage der Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK konsentiert.

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

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

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport beschrieben [1]. Zusätzlich wird zu jeder NVL ein eigener Leitlinien-Report erstellt (verfügbar unter <http://www.versorgungsleitlinien.de>).

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um das Modul Medikamentöse Therapie der Chronischen KHK entsprechend der 2. Auflage des Kapitels 11 der Nationalen VersorgungsLeitlinie **Chronische KHK**.

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

- I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungseckpunkte und graduierten Empfehlungen;
- II. NVL-Langfassung, sie enthält zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben;
- III. NVL-Leitlinien-Report;
- IV. NVL-PatientenLeitlinie;
- V. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für die Ärztin/den Arzt.

**Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es:**

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

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

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss von Ärztinnen/Ärzten unter Berücksichtigung der bei einzelnen Patientinnen/Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

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

## II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich

Nationale VersorgungsLeitlinien sind evidenzbasierte ärztliche Entscheidungshilfen für die strukturierte medizinische Versorgung im deutschen Gesundheitssystem.

### Begründung

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 Menschen mit KHK. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation - dies entspricht dem Ziel der NVL Chronische KHK.

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

### Zielsetzung und Fragestellung

Dieses Modul Medikamentöse Therapie/Kapitel 11 der 2. Auflage der NVL Chronische KHK gibt spezifische Empfehlungen zu unterschiedlichen Aspekten der Pharmakotherapie bei Menschen mit chronischer KHK.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK insgesamt stellt die Versorgung von Menschen mit dieser Erkrankung anhand des aktuellen Standes der evidenzbasierten Medizin dar. Sie richtet sich an Ärztinnen/Ärzte sowie Angehörige nichtärztlicher Berufsgruppen, die an der Versorgung dieser Menschen in allen Sektoren beteiligt sind.

Erkrankte und deren Angehörige werden durch eine speziell für sie erstellte PatientenLeitlinie ebenfalls angesprochen.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK insgesamt strebt die breite Berücksichtigung der Empfehlungen zu folgenden Punkten an:

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

Die Revision der neben der Pharmakotherapie genannten Themenschwerpunkte wird ebenfalls in modularer Form erfolgen und ist bereits in Arbeit. Dabei wird die 2. Auflage der Leitlinie vor allem zu folgenden Fragen Stellung Aktualisierungen vornehmen:

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

## Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patientinnen/Patienten und ihr persönliches Umfeld, und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

**NVL** richten sich weiterhin explizit

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

## III. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [1] und internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [8] entsprechend, entschloss sich die Leitlinien-Gruppe bei der Erstellung der NVL Chronische KHK Evidenzdarlegungen nationaler und internationaler evidenzbasierter Leitlinien zu berücksichtigen. Einschlusskriterium für Leitlinien war deren methodische Qualität. Die Empfehlungen internationaler Leitlinien müssen zusätzlich auf die Versorgungsituation im deutschen Gesundheitssystem übertragbar sein.

### Recherche und Auswahl der Quell-Leitlinien

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

Von der NVL-Gruppe wurden die Qualitätskriterien des Clearingverfahrens als Qualitätsmerkmale akzeptiert, welche eine Leitlinie erfüllen sollte, um als Quell-Leitlinie dienen zu können. Besonderer Wert wurde dabei auf eine systematische Entwicklung und nachvollziehbare Evidenzbasierung der abgegebenen Empfehlungen gelegt. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Bewertungen entschied sich die Leitlinien-Gruppe für folgende Quell-Leitlinien:

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

## Adaptation der Quell-Leitlinien

Die Methodik der Adaptation orientierte sich an der Vorgehensweise z.B. der New Zealand Guidelines Group von 2001 zur Adaptation nationaler Leitlinien [17] und an weiteren Projekten zur Leitlinien Adaptation [18-20].

Entsprechend den inhaltlichen Anforderungen der einzelnen Kapitel der NVL Chronische KHK wurden die aufgeführten Leitlinien als Quell- und Referenz-Leitlinien verwendet. Wenn möglich, wurde eine Gegenüberstellung der Empfehlungen und der begründenden Literatur in Form einer Leitlinien-Synopse erstellt. Wenn erforderlich, wurde eine zusätzliche Literaturrecherche und Auswertung der Literatur vorgenommen. Einzelne Kapitel wurden vollständig neu erstellt.

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

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

## Aktualisierungsverfahren

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

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

## Wartungsverfahren

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

Unter einem Wartungssignal haben wir folgende Information verstanden:

- neue Erkenntnislage (neue Empfehlung für oder gegen umgehend erforderlich)

- Widerspruch zu einer bestehenden Empfehlung (umgehender Handlungsbedarf - Änderung einer bestehenden Empfehlung)

Die Eingrenzung der zu sichtenden Studienzahl erfolgte durch:

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

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

### Aktualisierung der Quell-Leitlinien

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

- 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina [9]

### Erfassung des Aktualisierungsbedarfes

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

### Evidenzklassifizierung und Ableitung der Empfehlungen/Konsensusverfahren

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

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

Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network zur Graduierung der Evidenz [21] angewendet (<http://www.sign.ac.uk/>).

Tabelle 1: Evidenzklassifizierung der NVL KHK

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

Die in der vorliegenden NVL verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [1], an der Einteilung nach GRADE [10; 11]. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
<b>A</b>	<b>starke Empfehlung</b>	<b>soll</b>	<b>positiv</b>
			⇓⇓
		<b>soll nicht</b>	<b>negativ</b>
			⇓⇓
<b>B</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>sollte</b>	<b>positiv</b>
			⇓
		<b>sollte nicht</b>	<b>negativ</b>
			⇓
<b>0</b>	<b>offen</b>	<b>kann</b>	↔

In der Regel sollte der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad bestimmen. Eine mittlere Evidenz sollte demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad führen. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt neben der zugrunde liegenden Evidenz aber auch:

- ethische Verpflichtungen;

- klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien;
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe;
- Präferenzen der Patienten und
- die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

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

**Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Gruppe im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vor.**

Dementsprechend wurde ein mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess [12-14] moderiert von Frau Prof. Kopp (AWMF) oder Herrn Prof. Ollenschläger (ÄZQ) durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertretungen der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Die Ergebnisse der Abstimmungsverfahren wurden unmittelbar nach dem jeweiligen Termin dem gesamten Expertenkreis zur Verfügung gestellt.

**Der Ablauf erfolgte in sechs Schritten:**

- stille Durchsicht des Leitlinien-Manuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Moderatorin/den Moderator, dabei Redebeiträge nur zur Klarstellung;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungsgrade und der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein „starker Konsens“ erzielt werden konnte;
- endgültige Abstimmung.

**Tabelle 3: Themen des strukturierten Konsensverfahrens**

Kapitel	Moderation	Datum	Ort
09 Invasive Diagnostik: Indikation n, 11 Medikamentöse Therapie, 13 Rehabilitation	Frau Prof. Kopp (AWMF)	22.03.2005	Frankfurt a.M.
7 Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren 10 Risikofaktoren-Management, Prävention 14 Hausärztliche Langzeitbetreuung 15 Versorgungscoordination	PD Dr.rer.physiol. H. Sitter (AWMF) in Vertretung für Frau PD Dr. Kopp	17.05.2005	Frankfurt a.M.
7 Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren 12 Revaskularisationstherapie 15 Versorgungscoordination	Frau Prof. Kopp (AWMF)	04.07.2005	Berlin

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

Die Empfehlungen des Moduls Medikamentöse Therapie/Kapitel 11 der 2. Auflage NVL Chronische KHK wurden im formalen Delphi-Verfahren konsentiert. Ein Delphi-Verfahren umfasst mehrere schriftliche Befragungsrunden, wobei nach jeder Runde die Antworten zusammengefasst und den

Teilnehmenden erneut zugesandt werden [13]. Im Vorfeld wurden während einer Telefonkonferenz am 22.12.2010 die Empfehlungsformulierungen für die schriftliche Abstimmung verabschiedet. Der Zeitraum für die schriftliche Abstimmung lag zwischen 14.01. und 08.02.2011. Die Vertretungen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (DKPM) enthielten sich der Stimme, da sie am Entwicklungsprozess des Moduls/Kapitels gar nicht bzw. nur kurz vor Abschluss beteiligt waren. Von 34 Empfehlungen wurden 29 im „starken Konsens“ und fünf im „Konsens“ verabschiedet.

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

## IV. Verwendete Abkürzungen

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

## A. Empfehlungen und Statements

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

Zu den Kapiteln 1 bis 10 sowie 12 bis 16 gelten derzeit die Empfehlungen der 1. Auflage – siehe Langfassung der 1. Auflage der NVL Chronische KHK unter <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk>.

## 11. Medikamentöse Therapie

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

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

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	
	positiv	negativ
<b>11-30</b> Der If-Ionenkanalblocker Ivabradin kann zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Therapie mit Betarezeptorenblockern eingesetzt werden.	↔	
<b>11-31</b> Das Piperazinderivat Ranolazin kann alternativ zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern eingesetzt werden. Ranolazin kann – bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Betarezeptorenblocker – in Kombination mit diesen eingesetzt werden.	↔	
<b>Weitere Maßnahmen</b>		
<b>Gripeschutzimpfung</b>		
<b>11-32</b> Bei Patientinnen/Patienten mit symptomatischer KHK sollte die jährliche Gripeschutzimpfung durchgeführt werden.	↑	
<b>Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis</b>		
<b>11-33</b> Eine Hormontherapie soll zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht angewendet werden.		↑↑
<b>11-34</b> Chelattherapie, Phytotherapie und Vitaminsupplementierung sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.		↑↑

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

## H. Hintergrund und Evidenz

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

1 Zu den Kapiteln 1 bis 10 sowie 12 bis 16 gelten derzeit die Ausführungen der 1. Auflage – siehe  
2 Langfassung der 1. Auflage der NVL Chronische KHK unter  
3 <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk>.

## 4 H 11. Medikamentöse Therapie

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

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

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

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

### 23 H 11.1 Prognoseverbessernde Therapie

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

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

#### 28 H 11.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer

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

##### 32 H 11.1.1.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

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

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

37 Evidenz: ASS (75-325 mg/Tag) reduziert bei Patientinnen/Patienten mit hohem kardiovaskulären  
38 Risiko oder stabiler Angina pectoris das Risiko nichttödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie  
39 der vaskulären und der gesamten Mortalität um etwa ein Drittel [15-22].

40 Einer Metaanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von ASS (75 – 100 mg/Tag) zur Prävention von  
41 Gefäßerkrankungen zufolge, erzielt die Therapie mit ASS verglichen mit Placebo eine absolute  
42 Risikoreduktion von 1,5 % pro Jahr für das Auftreten ernsthafter Gefäßereignisse (Herzinfarkt,  
43 Schlaganfall, Tod durch Gefäßerkrankungen) im allgemeinen (6,7 vs. 8,2 % pro Jahr,  $p < 0,0001$ ),  
44 sowie von 1,0 % pro Jahr speziell für das Auftreten von Koronareignissen (4,3 vs. 5,3 % pro Jahr,  
45  $p < 0,001$ ). Insgesamt wird das Nutzen-Schaden-Verhältnis bezüglich der Prävention bei Personen

1 nach Myokardinfarkt (sechs Studien) sowie Schlaganfall oder transitorisch-ischämischen Attacken  
 2 (zehn Studien) als positiv eingeschätzt [23].

3 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der ASS-Wirkung

4 Obwohl sich in der primärpräventiven Wirkung von ASS (kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität,  
 5 Myokardinfarkt) frappierende Unterschiede bei Frauen und Männern zeigen (keine statistisch  
 6 signifikante Risikoreduktion bei Frauen) [24], ist die Effektivität von ASS in der Sekundärprävention  
 7 von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zwischen den Geschlechtern vergleichbar [25; 26].

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

8 Besonderheiten:

9 Durch eine Erhöhung der Dosis über 100 mg/Tag, lässt sich die präventive Wirkung nicht verbessern;  
 10 allerdings steigt das Risiko für Nebenwirkungen [27].

11 **H 11.1.1.2 Clopidogrel**

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

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

17 Evidenz: Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS in der Monotherapie zur  
 18 Sekundärprophylaxe bei stabiler KHK wurde in einer vergleichenden Nutzenbewertung von sechs  
 19 Studien (1996-2005) untersucht [28]. Dem Bericht zufolge ist für die Anwendung von Clopidogrel bei  
 20 KHK (ohne gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen peripheren arteriellen  
 21 Verschlusskrankheit) ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen. Weiterhin wurde eine spezielle  
 22 vergleichende Nutzenbewertung eines Wechsels auf Clopidogrel versus Fortführung einer  
 23 bestehenden ASS-Therapie zur Sekundärprophylaxe nach unerwünschtem Ereignis (insbesondere  
 24 ein thromboembolisches Ereignis oder eine schwerwiegende Blutung) unter der Behandlung mit ASS  
 25 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele durchgeführt. Die Umstellung der Behandlung nach  
 26 beiden Ereignissen ergab keine Hinweise für einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Bei  
 27 vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS liegen Hinweise dafür vor, dass die  
 28 Behandlung mit niedrig dosiertem ASS bei zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers einen  
 29 höheren patientenrelevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung von ASS auf Clopidogrel  
 30 [28].

31 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Clopidogrelwirkung

32 Trotz bekannter Unterschiede der Stärke der clopidogrelinduzierten Plättchenhemmung [29] ergeben  
 33 sich aus den großen Clopidogrelstudien keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in  
 34 Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse [30-32].

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

35 Besonderheiten: Die Indikation für Clopidogrel nach akutem Koronarsyndrom und nach Angioplastie  
 36 wird im Kapitel 12 „Revaskularisation“ beschrieben.

37

38 **H 11.1.1.3 Clopidogrel-Generika**

39 Substanzbeschreibung: Im Original-Präparat liegt Clopidogrel als Hydrogensulfat-Salz vor. Mittlerweile  
 40 sind mehrere Präparate verfügbar, die Clopidogrel als Besilat- oder Hydrochlorid-Salz enthalten und

1 die auch für die gleichen Indikationen zugelassen sind wie das Originalpräparat. Die  
2 Wirkstoffabsorption der Clopidogrelsalze unterliegt im Gastrointestinaltrakt einem passiven Transfer,  
3 der unter anderem durch die Ionisierung und durch die Lipidlöslichkeit des Moleküls bestimmt ist.  
4 Grundsätzlich kann der Salztyp eine Rolle bei der Ionisierung und somit der  
5 Absorptionsgeschwindigkeit, der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik der Clopidogrelsalze  
6 spielen.

7 Anwendungsgebiete: siehe Abschnitt Clopidogrel

8 Evidenz: In einer kleinen Studie an jungen gesunden Menschen fand sich im direkten Vergleich kein  
9 Unterschied bei der Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel, wenn es als  
10 Hydrogensulfat- oder Besilat-Salz gegeben wurde [33]. Es liegen jedoch keine Untersuchungen mit  
11 Bezug auf vaskuläre Surrogatparameter oder klinische Endpunkte sowie bei relevanten  
12 Patientengruppen (Frauen, ältere Menschen, Personen mit KHK) für die Besilate und Hydrochloride  
13 vor [34; 35]. Daher kann die Austauschbarkeit der verschiedenen Clopidogrelsalze in Bezug auf die  
14 Wirksamkeit nicht beurteilt werden.

### 15 H 11.1.1.5 Prasugrel

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

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

21 Evidenz: In vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw.  
22 Erhaltungsdosis wurde eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation  
23 erreicht. (z.B. [36])

24 Besonderheiten: Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel  
25 aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden [37]. Personen  $\geq 75$   
26 Jahre haben eine größere Empfindlichkeit gegenüber Blutungen und eine höhere Exposition mit dem  
27 aktiven Metaboliten von Prasugrel. Daher wird die Anwendung bei Menschen dieser Altersgruppe  
28 nicht empfohlen. Bei Personen  $< 60$  kg Körpergewicht ist eine Halbierung der Dosis erforderlich. Die  
29 therapeutische Erfahrung mit Prasugrel bei Menschen mit Nierenfunktionsstörung oder  
30 Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Bei Patientinnen/Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall  
31 oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte sowie mit schweren  
32 Leberfunktionsstörungen ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.

### 33 H 11.1.1.6 Ticagrelor

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

38 Evidenz: In einer großen ( $n = 18\ 624$ ) multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie  
39 untersucht [38] und seit Januar 2011 zugelassen ist der Wirkstoff Ticagrelor [39]. Nach zwölf Monaten  
40 scheint Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel die Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkte  
41 (5,9 vs. 6,9 %) und vaskulärer Todesfälle (4,0 vs. 5,1 %)) bei Patientinnen/Patienten mit akutem  
42 Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne ST-Hebung (siehe Glossar) signifikant zu senken. Schwere  
43 Blutungen waren unter beiden Medikamenten insgesamt gleich häufig, allerdings erhöhte Ticagrelor  
44 das Risiko für nicht interventionsassoziierte Blutungen [38]. Vergleichende Studien bei  
45 Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK liegen bisher nicht vor.

47 Besonderheiten: Ticagrelor muss 2x täglich eingenommen werden. Als UAW können Dyspnoe und  
48 ventrikuläre Pausen auftreten. Bei Zustand nach hämorrhagischem Schlaganfall und bei bereits  
49 moderat eingeschränkter Leberfunktion ist die Anwendung kontraindiziert.

#### 1 H 11.1.1.4 Ticlopidin

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

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

7 Evidenz: Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit hinsichtlich Senkung von Mortalität und  
8 Reinsulthäufigkeit bei Personen mit TIA bzw. Schlaganfall [40; 41]. Vergleichende Studien bei  
9 Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK liegen bisher nicht vor.

10 Besonderheiten: Weil Ticlopidin gegenüber Clopidogrel häufiger Neutropenien bzw. Leukozytosen  
11 auslöst (0,1 vs. 0,9 %; Clopidogrel vs. Ticlopidin) weist es nach der derzeitigen Studienlage Nachteile  
12 auf [42]. Es ist aufgrund dieser schwerwiegenden unerwünschten Wirkung als Reservemedikament zu  
13 betrachten, das nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommt.

#### 14 H 11.1.1.7 Zusammenfassung

15 Patientinnen/Patienten mit einer stabilen Angina pectoris sollten lebenslang mit einem  
16 Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. ASS  
17 stellt aufgrund der guten Belege zur Wirksamkeit, der langjährigen Erfahrung und auch hinsichtlich der  
18 geringen Kosten die Substanz der ersten Wahl für die Sekundärprävention kardiovaskulärer  
19 Ereignisse dar. Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit einer ASS-Gabe wird die Behandlung  
20 mit Clopidogrel empfohlen. Prasugrel ist nur in Kombination mit ASS bei Personen mit akutem  
21 Koronarsyndrom und PCI zugelassen. Bei akutem Koronarsyndrom sollten insbesondere Prasugrel  
22 und Ticagrelor erst nach Vorliegen eines stratifizierten Therapiekonzeptes im Sinne einer PCI oder  
23 koronaren Therapie verabreicht werden, d. h. wenn eine chirurgische Koronarrevaskularisation nicht  
24 angestrebt wird. Für den Fall einer Bypassoperation wäre sonst mit einem unverträglich hohen  
25 Blutungsrisiko zu rechnen (besonders bei Prasugrel mit irreversibler Rezeptorbindung) oder die  
26 Operation müsste um fünf bis sieben Tage verschoben werden.

#### 27 H 11.1.1.8 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

28 Bei Patientinnen/Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI) mit koronarer Stentimplantation  
29 ist zur Verhinderung von akuten, subakuten oder späten Stentthrombosen die kombinierte Gabe von  
30 ASS und einem Thienopyridin (duale Thrombozytenaggregationshemmung) notwendig [32; 43]. Die  
31 Dauer der dualen Therapie ist abhängig vom verwendeten Stenttyp sowie von der klinischen  
32 Manifestation der Erkrankung. Sie beträgt beim „Drug Eluting Stent“ (DES) in der Regel zwölf Monate  
33 [44], beim „Bare Metal Stent“ (BMS) in der Regel vier Wochen, bei stabiler koronarer Herzerkrankung  
34 in der Regel vier Wochen und beim akuten Koronarsyndrom mindestens neun, in der Regel bis zwölf  
35 Monate (siehe Kapitel 12 „Revaskularisation“).

#### 36 Interaktion von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren

37 Die am häufigsten befürchtete Komplikation der dualen Thrombozytenaggregationshemmung sind  
38 gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allen Dingen Blutungen. Durch PPI als Begleitmedikation zur  
39 dualen Thrombozytenaggregationshemmung verringert sich das Risiko für gastrointestinale Blutungen  
40 [45]. Aus den Ergebnissen retrospektiver Studien ergab sich der Verdacht, dass PPI die Wirkung von  
41 Clopidogrel schwächen und dadurch die Herzinfarktinzidenz um das Dreifache erhöht ist [46]. Andere  
42 Studien und Register haben diesen Verdacht nicht bestätigt. Belastbare prospektive Daten liegen  
43 nicht vor [47]. Für Pantoprazol und andere PPI (ausser Omeprazol) gibt es keine Hinweise für eine  
44 Interaktion. Diese Kombinationen sollten daher bei Bestehen einer Indikation für PPI nachzeitigem  
45 Kenntnisstand bevorzugt eingesetzt werden [48-55].

#### 46 H 11.1.1.9 Kombinierte Antikoagulation

47 Liegt bei Patientinnen/Patienten mit KHK eine Indikation zur oralen Antikoagulation (OAC) vor,  
48 müssen der Nutzen und die Gefahren der Kombination von oralen Antikoagulantien und der  
49 zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und/oder Clopidogrel abgewogen werden  
50 (duale oder Triple-Therapie). Das Blutungsrisiko steigt mit jedem zusätzlichen Wirkstoff, der die  
51 Blutgerinnung beeinflusst [56].

52

## 1 Prävention thromboembolischer Ereignisse

2 Zu der Frage, ob ASS zusätzlich zur OAC im Vergleich zu alleinigen OAC die Prognose bessert,  
 3 liegen eine Metaanalyse [57] und eine darin nicht berücksichtigte neuere Studie vor. Die Metaanalyse  
 4 von zehn Studien mit insgesamt 4 180 Patientinnen/Patienten zeigt eine Reduktion arterieller  
 5 Thromboembolien (offenbar auch Myokardinfarkte eingeschlossen – OR 0,66; 95 % CI 0,52 – 0,84).  
 6 Eine Subgruppenanalyse konnte diesen Effekt allerdings nur bei Personen mit künstlichen  
 7 Herzklappen, nicht jedoch bei Vorhofflimmern nachweisen. Unterschiede in der Sterblichkeit fanden  
 8 sich nicht, Patientinnen/Patienten mit der Kombination erlitten häufiger Blutungen. In der WARIS II  
 9 Studie konnte die Kombination von Warfarin und ASS gegenüber Warfarin alleine den kombinierten  
 10 Endpunkt (Tod, Reinfarkt, ischämischer Schlaganfall) nicht signifikant vermindern (15 % vs. 16,7 %  
 11 RR 0,87 95 % CI 0,71 – 1,08; p = 0,20); pro Studienarm wurden 1 200 Personen nachverfolgt [58].

## 12 Chronisch stabile KHK

13 Die Ergebnisse einer Metaanalyse zeigten eine Überlegenheit intensiver OAC (INR 2,8 – 4,8) bei  
 14 Personen mit KHK gegenüber Placebo bzw. einer Nichtbehandlung (Zielkriterien: kardiale Ereignisse,  
 15 thromboembolische Komplikationen) [59]. Daraus ist die Empfehlung abgeleitet, in dieser Situation  
 16 zusätzlich zur OAC keine Thrombozytenaggregationshemmung durchzuführen.

## 17 Empfehlungen für Personen mit KHK und Indikation zur Antikoagulation

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

## 18 H 11.1.1.10 Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“

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

### 25 KHK nach Stentimplantation

26 Die Problematik der potentiellen Indikation zur Triple-Therapie betrifft etwa 5 % aller  
 27 Patientinnen/Patienten nach PCI-Stent [60]. Am häufigsten besteht diese Konstellation bei Personen  
 28 mit Vorhofflimmern.

29 Die Beobachtungsergebnisse aus zwölf unabhängigen Kohorten aus den Jahren 2004 bis 2008 sind  
 30 in eine systematische Übersichtsarbeit mit Einschluss von 3 413 Personen mit oraler Antikoagulation  
 31 nach PCI-Stent eingeflossen [61]. Während in allen Studien Blutungen erfasst worden sind, sind  
 32 Endpunkte zur Wirksamkeit (Vermeidung von Thromboembolien, Stentthrombosen, kardiovaskulären  
 33 Ereignissen) nur in acht Studien dokumentiert. Die aggregierte Inzidenz für schwere Blutungen unter  
 34 Triple-Therapie lag nach 30 Tagen Beobachtungszeit bei 4,6 % und stieg nach zwölf Monaten und  
 35 mehr auf 10,6 % an. Stentthrombosen waren unter Triple-Therapie im Vergleich zur dualen  
 36 Plättchenhemmung oder der Kombination von oraler Antikoagulation und ASS am seltensten. Von der  
 37 Autorengruppe der Übersichtsarbeit [61] ist die Prävention von Thromboembolien und  
 38 kardiovaskulären Ereignissen unter der Kombination von oraler Antikoagulation und lediglich einem  
 39 Plättchenhemmer als nicht ausreichend eingeschätzt worden.

40 Zwei der bis dato publizierten Studien erfüllen die Kriterien einer prospektiv durchgeführten (Register)-  
 41 Studie: die WAR-STENT- [62] sowie die STENTICO-Studie, wobei nur letztere  
 42 Nachbeobachtungsdaten zur Fragestellung von Nutzen (Verhinderung thromboembolischer Ereignisse)  
 43 und Risiko (Blutungen) der Triple-Therapie publiziert hat. In dieser französischen Registerstudie [63]  
 44 waren 359 Patientinnen/Patienten mit vorbestehender oraler Antikoagulation nach koronarer  
 45 Stentimplantation eingeschlossen. Das Follow-up betrug zwölf Monate. Bei 234 Personen wurde die  
 46 orale Antikoagulation periinterventionell ausgesetzt (im Mittel 22 ± 31 Tage), bei 125 Personen die

1 orale Antikoagulation weitergeführt. In der Gruppe mit unterbrochener Antikoagulation traten in 3 %  
2 Schlaganfälle auf, in der Gruppe mit fortgesetzter Antikoagulation in 0,8 %; diese Differenz war  
3 statistisch nicht signifikant. Schwere und moderate Blutungen (nach GUSTO-Kriterien, siehe Glossar)  
4 traten in der Gruppe ohne Unterbrechung der oralen Antikoagulation signifikant häufiger auf (6,4 vs.  
5 2,1 %). Aus den Ergebnissen wird abgeleitet, dass Unterbrechungen der Antikoagulationstherapie das  
6 Blutungsrisiko senken, aber das Risiko für thromboembolische Ereignisse steigern können. Ein  
7 weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass sich beim Vergleich der Angiographiemethoden (A.  
8 femoralis oder A. radialis) ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Blutungsrisiko für die  
9 Radialisangiographie darstellte.

10 Basierend auf der – allerdings unzureichenden – Datenlage scheint die Triple-Therapie den besten  
11 Schutz vor Thromboembolien und kardiovaskulären Ereignissen um den Preis eines erhöhten Risikos  
12 für schwere Blutungskomplikationen zu bieten. Die kombinierte Anwendung von Clopidogrel und  
13 Vitamin-K-Antagonist sowie aller drei Wirkstoffe sollte demnach nur nach gründlicher individueller  
14 Erfassung des Blutungs- und Thromboserisikos (siehe auch Kapitel 12 „Revaskularisation“)  
15 durchgeführt werden. Die Wahl der Therapiestrategie wird zusätzlich durch das individuelle  
16 Stentthromboserisiko beeinflusst. Dieses ist wiederum von klinischen aber auch angiographischen  
17 Faktoren abhängig (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

18 **Tabelle 4: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [64]**

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

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

24 Bei unzureichender Datenlage werden in den jeweiligen Leitlinien der internationalen  
25 Fachgesellschaften unterschiedliche Strategien empfohlen. Aktuelle Empfehlungen sind in einem  
26 Konsensusdokument der European Society of Cardiology formuliert [60; 65]. Unter Einbeziehung  
27 dieses Konsensusdokuments können folgende Empfehlungen zur PCI und der assoziierten  
28 antikoagulativen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur  
29 oralen Antikoagulation (Triple-Therapie)<sup>1</sup> gegeben werden:

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

1  
 2 **Empfehlungen für Personen mit KHK nach Stentimplantation und Indikation zur**  
 3 **Antikoagulation**

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

4  
 5 **KHK nach akutem Koronarsyndrom**

6 Nach einem akuten Koronarsyndrom besteht für ein Jahr ein erhöhtes Risiko weiterer kardialer  
 7 Ereignisse. Für diese Zeit lässt sich die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich  
 8 zur OAC rechtfertigen. Eine Metaanalyse zum indirekten Vergleich von ASS und Clopidogrel sowie  
 9 ASS und Warfarin kommt zu dem Schluss, dass nach einem akuten Koronarsyndrom im Vergleich zu  
 10 ASS alleine beide Maßnahmen vergleichbar in Bezug auf die Verhütung von Gefäßkomplikationen  
 11 sind [66].

12 **KHK nach Myokardinfarkt**

13 Im Rahmen einer dänischen Registerstudie konnten die Daten von 40 812 Personen (mindestens 30  
 14 Jahre alt), welche aufgrund eines Myokardinfarktes erstmals stationär behandelt worden waren,  
 15 nachbeobachtet werden. Die Patientinnen/Patienten wurden mit Monotherapie (ASS oder Clopidogrel  
 16 oder Vitamin-K-Antagonist), dualer Therapie (ASS und Clopidogrel, ASS und Vitamin-K-Antagonist,  
 17 Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist) oder Triple-Therapie behandelt (alle drei Wirkstoffe). Das  
 18 Blutungsrisiko der Herzinfarktpatienten stieg mit der Anzahl der antithrombotischen Wirkstoffe,  
 19 insbesondere Clopidogrel. Die „numbers needed to harm“ (NNH) lagen bei 81,2 für ASS und  
 20 Clopidogrel, bei 45,5 für ASS und Vitamin-K-Antagonist, bei 15,2 für Clopidogrel und Vitamin-K-  
 21 Antagonist sowie bei 12,5 für die Triple-Therapie [67].

22 In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie zeigte sich die Wirkung der  
 23 alleinigen OAC bei Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt überlegen [68].

1 Unter Einbeziehung des Konsensusdokuments der European Society of Cardiology [60; 65] können  
 2 folgende Empfehlungen für die Situation nach akutem Koronarsyndrom und der assoziierten  
 3 antikoagulativen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur  
 4 oralen Antikoagulation (Triple-Therapie)<sup>1</sup> gegeben werden:

5  
 6 **Empfehlungen für Personen nach akutem Koronarsyndrom und Indikation zur Antikoagulation**

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

7 **H 11.1.2 Lipidsenker**

8 LDL-Cholesterin und Triglyzeride sowie erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel stellen unabhängige  
 9 kardiovaskuläre Risikofaktoren dar (PROCAHA [69; 70]. Epidemiologische Studien und Register  
 10 zeigen übereinstimmend ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit steigendem LDL-  
 11 Cholesterin. Dabei verhält sich die Beziehung log-linear, d. h. die positive Assoziation ist bei höheren  
 12 Serumkonzentrationen steiler und flacht bei niedrigeren Konzentrationen (z. B. LDL < 100 mg/dl) ab  
 13 [71].

14 Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie sind Lebensstiländerungen (siehe auch Kapitel 10). Hier  
 15 stehen körperliche Aktivität, Tabakkarenz und eine adäquate Kalorienaufnahme im Vordergrund. Bei  
 16 erhöhten Triglyzeriden kommt darüber hinaus der Alkoholkarenz eine besondere Bedeutung zu.  
 17 Während erhöhte Triglyzerid- und niedrige HDL-Konzentrationen in relevantem Ausmaß durch Sport,  
 18 Alkohol- und Kalorienreduktion gesenkt werden, wird das LDL-C nur gering beeinflusst. Hauptsächlich  
 19 dessen Senkung steht jedoch im stärksten Zusammenhang mit verminderten kardiovaskulären  
 20 Risiken [72]. Insbesondere bei Patientinnen/Patienten mit familiären Hypercholesterinämien und stark  
 21 erhöhten LDL-Serumkonzentrationen ist der Einsatz von Lebensstilmaßnahmen allein zur LDL-  
 22 Senkung nicht ausreichend.

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

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

1

## 2 H 11.1.2.1 Statine

3 Substanzbeschreibung: Statine hemmen kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese,  
4 die HMG-CoA-Reduktase. Im Hepatozyten führt dies zu einer Hochregulation des LDL-Rezeptors und  
5 damit zu einer vermehrten LDL-Aufnahme aus dem Blut. Der LDL-Spiegel sinkt dosisabhängig um bis  
6 zu 50 %. Die Triglyceride können ebenfalls leicht abfallen. Das HDL-Cholesterin kann geringgradig  
7 (bis zu 10 %) ansteigen. [73]

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

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

17 Die absolute Risikoreduktion (oder „number needed to treat“) hängt vom Ausgangsrisiko für  
18 kardiovaskuläre Ereignisse ab. Patientinnen/Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit  
19 gehören grundsätzlich zur Hochrisikogruppe, bei der substanzielle Effekte zu erwarten sind (absolute  
20 Risikoreduktion kardialer Ereignisse von 10 – 15 % in zehn Jahren) [74]. Für jede absolute Absenkung  
21 des LDL-C um 25 mg/dL (0,65 mmol/L) ist eine relative Risikoreduktion kardialer Ereignisse von 10 –  
22 15 % zu erwarten [75]. Durch eine intensiviertere Therapie (höhere Dosierungen) kann eine erweiterte  
23 absolute Absenkung des LDL-C erreicht werden. Diese geht mit einer weiteren relativen  
24 Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse einher [76].

25 Während die Lipidsenkung den wichtigsten Wirkmechanismus darstellt, sind davon unabhängige  
26 sogenannte „pleiotrope“ Effekte nachgewiesen. Hierzu zählen insbesondere die Verbesserung der  
27 stickstoffmonoxidabhängigen Endothelfunktion, antioxidative und antiinflammatorische Effekte (CRP-  
28 Senkung). Die Untersuchung cholesterinunabhängiger Effekte bei Menschen ist jedoch durch die  
29 Tatsache erschwert, dass Statine auch bei niedrigen LDL-Ausgangswerten das Cholesterin weiter  
30 senken. Die „pleiotropen“ Effekte der Statine im Tierversuch sind dosisabhängig. Da sie genau wie die  
31 Hemmung der Cholesterinbildung durch die Hemmung der Mevalonatsynthese vermittelt werden, ist  
32 eine stärkere Lipidsenkung auch mit einer vermehrten „pleiotropen“ Wirkung assoziiert. Für die  
33 klinische Praxis bedeutet dies: die beobachteten „pleiotropen“ Effekte unterstützen die Empfehlung,  
34 Statine als Lipidsenker der ersten Wahl einzusetzen. (z. B. [77])

35 Eine lipidsenkende Therapie mit Statinen senkt bei stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität  
36 und Mortalität als auch die Gesamtmortalität. Statine vermindern Komplikationen der Arteriosklerose  
37 wie Schlaganfall [71; 73] und pAVK [80-82]. Hierbei handelt es sich um einen Klasseneffekt der  
38 Statine [83]. Folgende Statine haben sich in kontrollierten Langzeitstudien mit relevanten Zielkriterien  
39 als wirksam erwiesen: Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin.

40 Die relative Risikoreduktion von 25-30% gilt auch bei alten Menschen [84; 85]. Da hier das  
41 Ausgangsrisiko besonders hoch ist, sind entsprechend hohe absolute Risikoreduktionen zu erwarten.  
42 Allerdings ist im Einzelfall zu überlegen, wie weit die Prognose durch die Progression der  
43 Arteriosklerose bestimmt ist. Wenn hier andere Erkrankungen im Vordergrund stehen, sollte die  
44 Indikation für Statine und andere Medikamente zur Verbesserung der Prognose überdacht werden.

### 45 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Statinwirkung

46 Statine zeigen bei Frauen genauso gute sekundärpräventive Wirkungen (relative als auch absolute  
47 Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse) wie bei Männern [86; 87]. Im Gegensatz zum  
48 primärpräventiven Ansatz [88; 89], fehlt der Nachweis der Reduktion der Gesamtmortalität bei Frauen  
49 mit bereits bestehender KHK. Die Gesamtzahl der in RCTs untersuchten Frauen ist jedoch auch  
50 weitaus geringer als die der Männer. Befürchtungen einer erhöhten nichtkardialen Mortalität unter  
51 Lipidsenkern, insbesondere durch Karzinome, haben sich nicht bestätigt [86].

1

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

2

3 Bedeutung der Einnahmetreue von Statinen

4 Mehrere Registerstudien zeigen ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei  
 5 Patientinnen/Patienten mit KHK mit einer reduzierten Einnahmetreue für Statine im Vergleich zu  
 6 denen, die regelmäßig ein Statin einnehmen [90-93]

7 Wirksame Massnahmen zur Verbesserung der Einnahmetreue sind regelmäßiges Ansprechen der  
 8 Einnahmetreue durch Ärztinnen/Ärzte, Apothekerinnen/Apotheker und versorgende Personen sowie  
 9 Hilfsmittel zur Erleichterung der Medikamenten-Einnahme wie z.B. Wochenblister [94; 95].

10 Ausnahmen von der allgemeinen Indikation für Statine bei stabiler KHK

11 Alte Patientinnen/Patienten (> 73 Jahre) mit KHK und ischämischer Kardiomyopathie und  
 12 Patientinnen/Patienten mit Typ-2-Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz profitieren hinsichtlich  
 13 ihrer Gesamtsterblichkeit nicht mehr von dem Neubeginn einer Statintherapie [96-99].

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

20 Unverträglichkeit von Statinen

21 Die häufigste Nebenwirkung der Statine sind Muskelschmerzen. In einem systematischen Review  
 22 wurden die Inzidenzen der Myopathie mit 11, der Rhabdomyolyse mit 3,4 und der peripheren  
 23 Neuropathie mit 12 jeweils pro 100 000 Patientenjahre angegeben [100; 101]. Bei der  
 24 Erstverschreibung sind Patientinnen/Patienten über mögliche Muskelschmerzen aufzuklären,  
 25 einschließlich des sofortigen Absetzens und einer ärztlichen Wiedervorstellung. Eine regelmäßige  
 26 Kontrolle von Laborwerten zur Sicherheit des Medikamentes (Transaminasen [SGOT, SGPT],  
 27 Creatinkinase [CK]) ist nicht erforderlich. Diese sind allerdings bei entsprechenden Symptomen  
 28 sofort zu bestimmen.

29 Angesichts des großen Nutzens von Statinen sollte bei leichten Unverträglichkeitsbeschwerden oder  
 30 Wechselwirkungen eine Weiterführung der Behandlung versucht werden; zu diesem Zweck kommen  
 31 eine Reduzierung der Dosis oder die Umsetzung auf ein anderes Statin in Frage. Bei  
 32 Beschwerdefreiheit kann eine dauerhafte Erhöhung der CK auf das Drei- bis Fünffache des oberen  
 33 Normwerts toleriert werden. Allerdings sind hier regelmäßige Laborkontrollen erforderlich (z. B. im  
 34 Rahmen der DMP-Kontrolluntersuchungen). Im Rahmen des Gesamtrisikokonzepts ist bei KHK-  
 35 Patienten, die Statine auf Dauer nicht tolerieren, auf die anderen Interventionen zur Verbesserung der  
 36 Prognose besonders zu achten (Verhaltensänderungen, Thrombozytenhemmung, Blutdruckkontrolle).

1

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

2 **H 11.1.2.2 Umsetzung in der Praxis**

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

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

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

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

15 **Zielwertstrategie**

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

- 18 • dem globalen Risiko einer Patientin/eines Patienten  
 19 • der Höhe des LDL-Cholesterinausgangswertes  
 20 • der absoluten LDL-Cholesterinsenkung  
 21 • dem verwendeten Medikament

22 Die zugrundeliegende Evidenz dieser vier Einflussfaktoren ist unumstritten. Entsprechend profitieren  
 23 z.B. Personen mit KHK und familiärer LDL-Hypercholesterinämie von einer LDL-Senkung über die  
 24 sogenannte „Standarddosis“ eines Statins hinaus [76]. Im Extremfall sind Maßnahmen bis hin zur  
 25 Lipidapherese notwendig, um einen rapiden Progress der malignen Arteriosklerose zu kontrollieren.  
 26 Andererseits ist für Personen mit KHK und niedrigen LDL-C-Serumkonzentrationen eine niedrige  
 27 Statindosis ausreichend und vermindert das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im  
 28 Vergleich zu einer hohen Dosis. Um bei der individuellen Patientenbetreuung sowohl Unter- als auch  
 29 Übertherapien zu vermeiden, empfehlen die nationalen und internationalen kardiovaskulären  
 30 Fachgesellschaften nach Risiko abgestufte LDL-Zielwerte (z.B. DGK, DGIM, ESC, AHA, NCEP). Für  
 31 Patientinnen/Patienten mit KHK oder äquivalentem kardiovaskulären Risiko (z. B. Diabetes mellitus,  
 32 ischämischer Schlaganfall, symptomatische pAVK) wird eine Senkung des LDL < 100 mg/dl  
 33 empfohlen [102-105].

34 Ein prospektiver Vergleich der beiden Strategien liegt nicht vor und ist aufgrund des Aufwandes einer  
 35 solchen Studie auch nicht zu erwarten. Der LDL-Zielwert < 100 mg/dl stellt daher eine  
 36 Expertenempfehlung dar. Der Wert „100 mg/dl“ wird aus den großen Metaanalysen und den großen  
 37 Registern abgeleitet, die übereinstimmend eine eindeutige Korrelation einer stärkeren LDL-  
 38 Cholesterinsenkung mit einer größeren Risikoreduktion zeigen. Diese Beziehung gilt für alle  
 39 Altersgruppen einschließlich Personen > 75 Jahre [74; 90; 106]

1 Es liegen mehrere Studien vor, die Statine mit einer geringeren und mit einer stärkeren LDL-Senkung  
2 vergleichen (z. B. PROVE-IT [107], A-to-Z [108], TNT [109], ALLIANCE [110], REVERSAL [111],  
3 IDEAL [112]). Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass eine stärkere LDL-Senkung prinzipiell zu  
4 einer stärkeren Risikoreduktion führt. Allerdings vergleichen diese Studien LDL-Cholesterinwerte im  
5 Bereich < 80 mg mit Werten um 100 mg/dl, d. h. weit unterhalb des Zielwertes von 100 mg/dl.  
6 Aufgrund der log-linearen Bedeutung des Cholesterins für das kardiovaskuläre Risiko ist der absolute  
7 Gewinn einer LDL-Senkung z. B. von 100 auf 80 mg/dl kleiner als z. B. von 150 auf 130 mg/dl. Daher  
8 werden LDL-Cholesterinwerte < 80 mg/dl oder gar < 70 mg/dl ausdrücklich nicht als generelles  
9 Therapieziel für Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK empfohlen. Für die große Gruppe der  
10 Menschen mit stabiler KHK ist der absolute Vorteil einer aggressiveren Therapie im Vergleich zu einer  
11 „moderaten“ LDL-Senkung auf 100 mg/dl nur gering ausgeprägt und bisher nicht eindeutig belegt.  
12 Einzelne Personen mit hohem vaskulärem Risiko, insbesondere unter denen mit einer akuten  
13 Koronarsyndrom, können von einer früheren und aggressiveren LDL-Senkung auf < 80 mg/dl  
14 profitieren. Bei der Identifizierung von einzelnen Hochrisikopatienten besteht ein ärztlicher  
15 Ermessensspielraum. In Frage kommen zum Beispiel Personen mit rascher Progression einer  
16 symptomatischen Koronarsklerose unter Therapie oder hohem lipidbezogenem familiärem Risiko.

17 Die Strategie einer individuellen Statintherapie stellt in der Abwägung der Therapieziele das Prinzip  
18 einer optimalen Behandlung Einzelner über das Ziel einer kostengünstigen „Versorgung“ einer  
19 „Bevölkerung“. Aus dieser unterschiedlichen Gewichtung ergibt sich die unterschiedliche Interpretation  
20 der praktischen Umsetzung der vorliegenden Daten. Ein weiteres Grundprinzip der individuellen LDL-  
21 Behandlung ist die Betonung von Lebensstilmaßnahmen als obligate Basis jeder lipidsenkenden  
22 Pharmakotherapie, d. h. gemeinsam mit den Patientinnen/Patienten wird eine Reduktion der  
23 Medikamentendosis durch multimodale Lebensstiländerungen angestrebt. Entsprechend  
24 unterscheiden sich das prozedurale Prinzip und das ärztliche Grundverständnis der individuellen  
25 Titration fundamental von der Strategie der festen Dosis. Eine große Registerstudie zeigt, dass eine  
26 feste Dosis im Vergleich zur Titration zu einer deutlichen Reduktion der Einnahmetreue und  
27 vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führt [113]. Die individuelle Lipidtherapie hat  
28 sich im Alltag der hausärztlichen Versorgung bewährt und ist in der Regel unkomplizierter als das  
29 Erreichen von Blutdruck- oder Glukosezielen.

### 30 Praktische Empfehlungen zur Umsetzung der Titrationstrategie

- 31 1. Basistherapie bei KHK sind intensive Lebensstilmaßnahmen (siehe Kapitel 10) und die Gabe  
32 eines Statins, begründet durch eine überlegene Datenlage. Für Simvastatin liegen aus der  
33 HCS und der 4S-Studie [114, 115] gute Endpunktdaten vor, daher ist in Deutschland derzeit  
34 der Einsatz von generischem Simvastatin als lipidsenkende Substanz der ersten Wahl  
35 sinnvoll.
  - 36 2. Hilfestellungen zu einer verbesserten Einnahmetreue (siehe [116]) führen in vielen Fällen zu  
37 einer stärkeren LDL-Cholesterinsenkung als eine Erhöhung der Dosis.
  - 38 3. Bei unzureichender LDL-Senkung unter Simvastatin in voller Dosierung oder Unverträglichkeit  
39 der hohen Simvastatindosis kommt die Umstellung auf ein stärker LDL-senkendes Statin  
40 (Atorvastatin, Rosuvastatin) in Frage. Für beide Substanzen ist eine Reduktion von klinischen  
41 Endpunkten nachgewiesen.
  - 42 4. Bei unzureichender LDL-Senkung auch mit einem Statin in voller Dosierung oder bei  
43 Unverträglichkeit der hohen Statindosen kommt als dritte Stufe die Kombinationstherapie in  
44 Frage. Die Kombination Statin und Ezetimib führt zu einer starken synergistischen LDL-  
45 Senkung. Es ist jedoch unbekannt, ob diese Kombination klinische Ereignisse reduzieren  
46 kann. Nikotinsäurederivate oder Fibrate kommen als Kombinationspartner der Statine  
47 insbesondere in Frage, wenn eine HDL-Erhöhung und/oder eine Triglyzeridsenkung  
48 angestrebt werden.
- 49 In der Kombinationstherapie sind spezifische unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen  
50 sorgfältig zu beachten. Das individuelle Ausschöpfen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten  
51 ermöglicht in vielen Fällen auch bei schwerer LDL-Hypercholesterinämie die Vermeidung einer  
52 Lipidapherese. Ebenso wie für Mehrfachkombinationen existieren auch für die Lipidapherese keine  
53 suffizienten Studien mit klinischen Endpunkten. Insbesondere bei komplizierenden  
54 Begleiterkrankungen oder –medikationen kann eine Vorstellung der Betroffenen in einer  
55 spezialisierten Lipidambulanz sinnvoll sein.

1

## 2 Strategie der festen Dosis

3 Die bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit der Statine setzten überwiegend eine feste Dosis ein  
4 [76]. Bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Eine Titration mit  
5 Dosiserhöhung und Einsatz von zusätzlichen Medikamenten wurde lediglich in der CARE-Studie [117]  
6 geprüft. Interessanterweise wurde auch in den Hochdosisstudien jeweils eine feste Dosis (meist  
7 Atorvastation 80 mg/d) verabreicht. Eine Titrierung auf die heute propagierten Zielwerte wurde in  
8 keiner der kontrollierten Studien evaluiert. Damit ist die Evidenzbasierung der „Strategie der festen  
9 Dosis“ wesentlich stabiler.

10 Zahlreiche Untersuchungen haben eine Assoziation zwischen einem Absinken des Lipidspiegels und  
11 koronarpräventiver Wirkung unter der Behandlung gezeigt. Dabei dürften neben der biologischen  
12 Wirkung, die Einnahmetreue der Patientinnen/Patienten und andere Störgrößen eine Rolle spielen.  
13 Diese konnten in der Heart Protection Study [118], in welcher die Wirkung von Simvastatin auf ein  
14 Hochrisikokollektiv nachgewiesen wurde, kontrolliert werden. Alle Teilnehmenden haben vor der  
15 Randomisierung für 4-6 Wochen Simvastatin (40 mg/d) eingenommen, so dass ihr „Ansprechen“ auf  
16 die Behandlung im Sinne eines LDL-Abfalls bestimmt werden konnte. In der späteren  
17 Behandlungsphase unterschied sich die Gruppe mit deutlichem LDL-Abfall jedoch nicht von der ohne  
18 bzw. mit einem geringen Abfall in Bezug auf die relative Reduktion klinisch relevanter Endpunkte.  
19 Entsprechend schlagen die Autoren einer Metaanalyse die Revision von Leitlinien in Bezug auf die  
20 Zielwertstrategie vor [119].

21 Während für die früheren Studien Personen mit erhöhten Cholesterinwerten rekrutiert wurden (z.B. 4S  
22 initial > 213 mg/dl [114] oder WOS > 252 mg/dl [120]), waren bei den folgenden Studien immer  
23 niedrigere Schwellenwerte als Einschlusskriterium festgelegt. Bei der ASCOT-LLA-Studie schließlich  
24 galt für die Rekrutierung ausschließlich eine Obergrenze von 250 mg/dl Gesamtcholesterin [121].  
25 Trotzdem ergaben sich überall vergleichbare relative Effekte (relative Risikoreduktion). Auch in der  
26 skandinavischen 4S-Studie war der relative Therapieeffekt unabhängig vom LDL- und  
27 Gesamtcholesterinspiegel [115].

28 Die heute empfohlenen Zielwerte sind für einen großen Teil der Betroffenen nicht erreichbar. Selbst in  
29 den Hochdosisstudienarmen erreichen weniger als die Hälfte der Teilnehmenden das heute vielfach  
30 empfohlene LDL von 70 mg/dL [109]. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung.  
31 Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK in den USA nur zu  
32 18 % [122] bzw. 14 % [123] das Ziel von LDL < 100 mg/dL erreichen.

33 Die Titrationsstrategie ist komplex und aufwändig. Nicht nur müssen regelmäßig Laborwerte bestimmt,  
34 verschiedene Zielwerte berücksichtigt, die Dosierung angepasst, und zusätzliche Medikamente  
35 verschrieben werden. Es besteht eine große Zahl von Fehlermöglichkeiten, wie z. B. das Absetzen  
36 des Statins wenn das LDL „nicht anspricht“. Es gibt außerdem Hinweise, dass die Vermarktung des  
37 cholesterinsenkenden Ezetimib zu einer Substitution von Statinen geführt hat [124]. Die negativen  
38 Ergebnisse aktueller Studien zum Ezetimib lassen befürchten, dass Patientinnen/Patienten dadurch  
39 ein wirksames Medikament vorenthalten worden ist.

40 Die Studienlage zur Hochdosisbehandlung, die zur Unterstützung der Zielwertstrategie immer wieder  
41 erwähnt wird, ist uneinheitlich. In Bezug auf koronare Sterblichkeit und Myokardinfarkt zeigte die TNT-  
42 Studie [103] eine signifikante Überlegenheit der Hochdosis, nicht jedoch IDEAL [112] und PROVE-IT  
43 [107]. Durch eng gefasste Einschlusskriterien hat das Design vor allem der TNT-Studie  
44 experimentellen (anschaulichen) Charakter [125; 126]. Dieses an einem eng begrenzten  
45 Patienten segment dargestellte Ergebnis (NNT von 50 Personen in 5 Jahren) gibt deshalb keinen  
46 Hinweis über die Wirksamkeit der Zielwertstrategie insgesamt.

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

## 52 Praktische Empfehlungen zur Umsetzung der Strategie der festen Dosis

53 Folgende in großen Endpunktstudien auf ihre Wirksamkeit untersuchten Substanzen stehen in  
54 jeweiliger Tagesdosis zur Verfügung: Simvastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg,  
55 Lovastatin 40 mg. Wenn zusätzliche Substanzen (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher,

1 Cholesterinresorptionshemmer, Omega-3-Fettsäuren) zum Einsatz kommen, sollte entsprechend den  
2 Dosierungen in den Studien therapiert werden.

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

### 7 **H 11.1.2.3 Weitere Lipidsenker ohne ausreichend nachgewiesene** 8 **Prognoseverbesserung**

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

#### 13 **Fibrate**

14 Substanzbeschreibung: Fibrate wirken als Agonisten am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor;  
15 damit bewirken sie einen intrazellulären Abbau des LDL-Cholesterin und verringern die VLDL-  
16 Synthese. Fibrate vermindern die LDL-Konzentration nur gering, während sie das HDL-Cholesterin  
17 steigern und die Triglyzeride deutlich verringern.

18 Anwendungsgebiete: Fibrate stehen als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer  
19 nichtmedikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) bei schwerer  
20 Hypertriglyceridämie und gemischter Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht  
21 vertragen wird, zur Verfügung.

22 Evidenz: Die Studienlage in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte ist heterogen. Eine Metaanalyse  
23 [127] kommt zu dem Ergebnis, dass Fibrate koronare Ereignisse um 13 % vermindern. Allerdings  
24 konnte in zwei Studien (jeweils ohne [128] oder mit [129] gleichzeitiger Statineinnahme der  
25 Teilnehmenden) eine Überlegenheit von Fenofibrat über Placebo nicht nachgewiesen werden. Die  
26 älteren eingeschlossenen Studien weisen methodische Mängel auf.

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

#### 30 **Nikotinsäurederivate**

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

37 Anwendungsgebiete: Substanzen dieser Gruppe stehen zur Behandlung von  
38 Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Personen mit kombinierter Dyslipidämie (erhöhtes LDL-  
39 Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte) und bei Patienten mit  
40 primärer Hypercholesterinämie zur Verfügung. Ausser bei Statinunverträglichkeit sind sie nur in  
41 Kombination mit Statinen anzuwenden, wenn die cholesterinsenkende Wirkung einer  
42 Statinmonotherapie unzureichend ist.

43 Evidenz: Nachweise für die primärpräventive Wirksamkeit von Nikotinsäure fehlen. In der  
44 Sekundärprävention wurde im Rahmen des Coronary Drug Project (placebokontrollierte,  
45 multizentrische Studie zur Wirksamkeit von Lipidsenkern in der Sekundärprävention der KHK) eine  
46 Senkung nichttödlicher Myokardinfarkte (Niacin 8,9 %, Placebo 12,2 %, ARR 3,3 %, NNT 30 für  
47 6,5 Jahre) beobachtet [130; 131]. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität fand sich auch in  
48 anderen Studien, wobei allerdings weitere Lipidsenker als Kombinationspartner gegeben wurden [132;  
49 133]. Neuere publizierte klinische Studien untersuchten laborchemische oder andere  
50 Surrogatparameter [134-138]. Eindeutige Belege für eine günstige Beeinflussung der  
51 kardiovaskulären Mortalität oder Gesamtmortalität anhand placebokontrollierter klinischer Studien  
52 liegen nicht vor. Auch die positiven Ergebnisse einer Metaanalyse sind aufgrund methodischer Mängel  
53 (Heterogenität der eingeschlossenen Studien bzgl. der Endpunkte, Begleitmedikation,

1 Kontrollinterventionen) nicht für den Beleg der prognostischen Wirksamkeit von Nicotinsäure geeignet  
2 [139].

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

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

### 9 **Anionenaustauscher**

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

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

16 Evidenz: In kleineren Studien, die überdies zum Teil in Kombination der Anionenaustauscher  
17 Colestyramin oder Colestipol (in Deutschland seit 2007 nicht mehr im Handel) mit anderen  
18 Lipidsenkern durchgeführt wurden, fanden sich Verbesserungen arteriographischer und  
19 laborchemischer Befunde, jedoch keine konsistenten Ergebnisse zur Reduktion klinischer Ereignisse  
20 als primärem Endpunkt [132; 133; 140-142]. Eine ältere, einfach verblindete Studie mit über 2.000  
21 Patientinnen/Patienten und teils primär-, teils sekundärpräventiver Colestipolapplikation erbrachte  
22 Hinweise auf eine Senkung der koronaren Sterblichkeit unter dem Verum [143]. Für Colesevelam  
23 liegen placebokontrollierte Studien mit Endpunkten zu Surrogatparametern, nicht jedoch zu relevanten  
24 kardiovaskulären Endpunkten bei Personen mit Hypercholesterinämie vor [144-147].

25 Dosierung: In den Studien wurden Colestyramin und Colesevelam in einer jeweiligen Tagesdosis von  
26 16 g und 3,75 g auf ihre Wirksamkeit untersucht.

### 27 **Cholesterinresorptionshemmer**

28 Substanzbeschreibung: Ezetimib hemmt die enterale Resorption sowohl des alimentären als auch des  
29 biliären Cholesterins und senkt das LDL-Cholesterin. HDL-C und Triglyceride bleiben unbeeinflusst  
30 [148-153].

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

36 Evidenz: Während die Senkung von LDL-Cholesterin durch Ezetimib in Kombination mit Statinen gut  
37 belegt ist, liegen bislang keine belastbaren Daten über die klinische Wirksamkeit in Bezug auf  
38 kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vor [154; 155].

39 Besonderheiten: Eine Dosierung > 10 mg führt nicht zu einer stärkeren Cholesterinsenkung, da die  
40 hepatische Cholesterinsynthese aktiviert wird. Diese wiederum wird durch Statine gehemmt, hieraus  
41 ergibt sich in der Kombination beider Prinzipien ein synergistischer cholesterinsenkender Effekt [149;  
42 152; 156; 156-162].

### 43 **Omega-3-Fettsäuren**

44 Substanzbeschreibung: Omega-3-Fettsäuren senken insbesondere die Triglyzeridkonzentration. Der  
45 Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden [163].

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

48 Evidenz: Für Omega-3-Fettsäuren liegen mehrere publizierte klinische Studien sowie Metaanalysen  
49 und systematische Übersichten vor, die hinsichtlich der Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte  
50 einschließlich der Mortalität und Gesamtmortalität zu widersprüchlichen Ergebnissen gelangten [164-  
51 166]. Umfassende Analysen der Cochrane Collaboration, aber auch des englischen National  
52 Collaborating Centre for Primary Care kommen zu dem Schluss, dass die Datenlage eine Empfehlung

1 zur Behandlung von Patientinnen/Patienten mit oder ohne Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen  
2 nicht rechtfertigt [101; 167; 168]. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage wird der Einsatz von  
3 Omega-3-Fettsäuren zur Prävention von Arrhythmien nicht empfohlen [164]. In hoher Dosierung (2 –  
4 4 g) kommen Omega-3-Fettsäuren als Reserve-Medikament zur Senkung der Triglyceride in Frage.

5 Dosierung: In den Studien wurden Omega-3-Fettsäuren in Tagesdosierungen zwischen 0,4 und 7,0 g  
6 auf ihre Wirksamkeit untersucht [166].

### 7 **H 11.1.3 Betarezeptorenblocker**

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

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

15 Evidenz für die Therapie von KHK mit Hypertonie: Betarezeptorenblocker reduzieren bei  
16 Patientinnen/Patienten mit Hypertonie nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.  
17 [169-175].

18 Eine Metaanalyse [176] vereint die Ergebnisse aus 147 randomisierten, kontrollierten Studien zu  
19 Antihypertensiva (Thiaziddiuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten,  
20 Kalziumkanalblocker) zur Prävention der KHK. Untersucht wurde unter anderem die Frage, ob  
21 Betarezeptorenblocker ihre präventive Wirksamkeit bei Personen mit bereits bestehender KHK über  
22 eine Wirkung erreichen, welche über den blutdrucksenkenden Effekt hinausgeht. In 37 der  
23 eingeschlossenen Studien wurde die Wirksamkeit verschiedener Betarezeptorenblocker gegen  
24 Placebo oder gar keine Behandlung (fünf Studien) bei Personen mit KHK verglichen. In vier  
25 eingeschlossenen Studien wurde die Wirksamkeit der Betarezeptorenblocker im Vergleich zu anderen  
26 Antihypertensiva verglichen, wobei in den Kontrollgruppen jeweils andere als der zu untersuchende  
27 Wirkstoff zur Blutdrucksenkung verwendet werden konnten. Insgesamt können durch den Einsatz von  
28 Betarezeptorenblockern insbesondere ein bis zwei Jahre nach einem Herzinfarkt, erneute  
29 kardiovaskuläre Ereignisse doppelt so häufig im Vergleich zu anderen Antihypertensiva verhindert  
30 werden. Nach diesem Zeitraum ist die erzielte Risikoreduktion durch Hypertonieprophylaxe für alle  
31 Wirkstoffe ähnlich.

32 Evidenz für die Therapie von KHK nach Herzinfarkt: Unabhängig vom Blutdruck verbessern  
33 Betablocker die Prognose von Patientinnen/Patienten nach einem Myokardinfarkt, und zwar in Bezug  
34 auf Mortalität wie auch kardiovaskuläre Morbidität [177-182].

35 Für die Prävention bei Personen mit KHK nach akutem Myokardinfarkt wurden in den Studien die  
36 Substanzen Acebutolol, Alprenolol, Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol, Oxprenolol, Pindolol, Practolol,  
37 Propranolol, Sotalol und Timolol untersucht. Eine signifikante Reduktion der Mortalität ist allerdings nur  
38 für Propranolol (OR 0,71), Timolol (OR 0,59), Acebutolol (OR 0,49) und Metoprolol (OR 0,80)  
39 beschrieben worden [179]. Die Wirkstoffe Timolol und Acebutolol sind als Monopräparate für diese  
40 Indikation nicht mehr im Handel.

41 Evidenz für die Therapie von KHK mit Herzinsuffizienz: Betarezeptorenblocker senken die Mortalität  
42 von Patientinnen/Patienten mit Herzinsuffizienz [183; 184]. Bei diesen ist eine einschleichende  
43 Dosierung notwendig [185; 186]. Zum Einsatz sollten diejenigen Betarezeptorenblocker kommen,  
44 welche in randomisierten kontrollierten Studien hoher Qualität eine mortalitätssenkende Wirkung  
45 erzielt haben (nach [183]). In diesen Studien wurden folgende Wirkstoffe in den jeweiligen  
46 Tagesdosierungen verwendet: Metoprolol Succinat „ZOK-Galenik“ (initial: 12,5 – 25,0 mg, maximal:  
47 200 mg), Bisoprolol (initial: 1,25 mg, maximal: 10 mg), Carvedilol (initial: 2 mal 3,125 mg, maximal:  
48 2 mal 25 mg).

49 Evidenz für die antianginöse Therapie: Betarezeptorenblocker sind auch wirksam in der Prophylaxe  
50 der Angina pectoris (siehe Abschnitt B) und werden daher bei stabiler KHK und Hypertonie als  
51 Therapie der ersten Wahl angesehen [187].

52 Welcher Betarezeptorenblocker?

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

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

10 Für die Prävention bei Personen mit *KHK ohne akuten Myokardinfarkt* wurden die Substanzen  
11 Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol und Oxprenolol untersucht. Daten aus systematischen Auswertungen  
12 weisen jedoch darauf hin, dass die Hochdrucktherapie mit dem Betablocker Atenolol schlechter vor  
13 kardiovaskulären Komplikationen schützt als mit anderen Antihypertensiva [188]. In die Metaanalyse  
14 wurden vier Studien (n = 6 825) eingeschlossen, welche die Wirksamkeit von Atenolol im Vergleich zu  
15 Placebo untersuchten und fünf Studien (n = 17 671) zum Vergleich der Wirksamkeit von Atenolol mit  
16 anderen Antihypertensiva. Im Vergleich zu Placebo ergab sich nach einer mittleren Beobachtungszeit  
17 von 4,6 Jahren keine unterschiedliche Wirksamkeit in Bezug auf allgemeine Sterblichkeit,  
18 kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Myokardinfarkt. Im Vergleich mit anderen Antihypertensiva ergab  
19 sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren eine signifikant höhere Sterblichkeit unter  
20 der Atenololbehandlung. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit war tendenziell erhöht. Für die  
21 Blutdruckveränderungen in den Behandlungsarmen ergaben sich keine Unterschiede.

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

25 Beta-1-selektive Rezeptorenblocker sind bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Diabetes mellitus  
26 oder COPD nicht kontraindiziert, sondern für die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil  
27 [181; 186; 189-192].

#### 28 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Betarezeptorenblockerwirkung

29 Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik von Betarezeptorenblockern führen häufig zu einer  
30 höheren Arzneimittelexposition bei Frauen. Der beta-1-selektive Blocker Metoprolol wird überwiegend  
31 über CYP2D6 abgebaut. Da die Aktivität dieses Isoenzym bei Frauen niedriger ist als bei Männern,  
32 baut sich Metoprolol langsamer ab [193]. Darüber hinaus haben Frauen ein niedrigeres  
33 Verteilungsvolumen für Metoprolol. Nach einer standardisierten Tagesdosis von 100 mg weisen  
34 Frauen etwa 40 % höhere maximale Metoprololplasmakonzentrationen und eine etwa doppelt so hohe  
35 Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve auf als Männer [194]. Auch für andere  
36 nichtselektive Betarezeptorenblocker wie Propranolol (Abbau über CYP2D6 und CYP2C19) sind die  
37 Plasmaspiegel bei Frauen um etwa 80 % höher als bei Männern [195]. Dies bedeutet für Frauen  
38 deutlich stärkere Wirkungen in Bezug auf die Herzfrequenz- und Blutdrucksenkung. Gleichzeitig leiden  
39 Frauen unter der Therapie mit CYP2D6-metabolisierten Betarezeptorenblockern (Metoprolol,  
40 Propranolol, Carvedilol, Nebivolol) häufiger unter schwerwiegenden UAW. Für Betarezeptorenblocker  
41 die unabhängig von CYP2D6 abgebaut werden, konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede  
42 beobachtet werden [196].

43 Große Endpunktstudien zur Wirksamkeit von Betarezeptorenblockern nach Myokardinfarkt schlossen  
44 insgesamt zu wenige Frauen ein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen [197]. Den Ergebnissen einer  
45 Metaanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von Metoprolol nach Myokardinfarkt zufolge, wurden  
46 in Bezug auf die Sterblichkeit keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden [180].

47 Bei herzinsuffizienten Frauen ist die Untersuchungssituation zusätzlich durch den Einschluss älterer  
48 und kränkerer Frauen - im Vergleich zu den Männern - erschwert [197]. Aus einer gemeinsamen  
49 Analyse der Mortalitätsdaten von MERIT-HF, CIBIS II und COPERNICUS ergibt sich eine signifikante  
50 Reduktion bei den Frauen [198].

1 Tabelle 5: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien je nach klinischer Situation (nach [176; 177; 179] und eigene Berechnungen)

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt <sup>1</sup>
KHK	Taylor (401/285)	Oxprenolol (2 mal 40 mg)/ Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	4 Jahre: -3 %, -33 (-11 – 31)
KHK mit Hypertonie	INVEST (11 309/11 267)	Atenolol (50 mg)/ Kalziumkanalblocker	k.A.	k.A.	k.A.	2,7 Jahre: ARR ~0 (-0,5 – 0,5)
KHK nach akutem Myokardinfarkt, mit Hypertonie	Baber (355/365)	Propranolol (3 mal 40 mg)/ Placebo	9 Monate: -0,5 %, -204 (-22 – 29)	k.A.	9 Monate: 2,6 %, 38 (-105 – 16)	0,6 Jahre: 0,8 %, 132 (-24 – 18)
	Kaul (25/25)	Propranolol/ Placebo	6 Monate: ARR 0 % (-20 – 20)	k.A.	6 Monate: 16 %, 6 (-238 – 3)	0,5 Jahre: 12 %, 8 (-16 – 3)
KHK nach akutem Myokardinfarkt, mit Herzinsuffizienz	BHATRG <sup>2</sup> (1916/1921)	Propranolol hydrochlorid (180 bis 240 mg)/ Placebo	25 Monate: 2,6 %, 39 (-22 – 23)	25 Monate: 2,9 %, 34 (108 – 20) <sup>3</sup>	25 Monate: 0,9 %, 108 (-175 – 41)	2,1 Jahre: 2,5 %, 41 (322 – 22)
	Norwegian Multicenter Study <sup>4</sup> (945/939)	Timolol (2 mal 10 mg)/ Placebo	17 Monate: 4,6 %, 22 (46 – 14)	17 Monate: 8,9 %, 11 (18 – 8) <sup>5</sup>	17 Monate: 5,7 %, 18 (36 – 12)	1,4 Jahre: 9,3 %, 11 (18 – 8)
	EIS <sup>6</sup> (858/883)	Oxprenolol (2 mal 160 mg)/ Placebo	12 Monate: -1,6 %, -63 (-26 – 156)	k.A.	12 Monate: ARR ~0 % (-1,9 – 2)	1 Jahr: -2,8 %, -36 (-18 – 909)

<sup>1</sup> tödlicher oder nichttödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod (ohne "stille" Infarkte), Schlaganfälle (hämorrhagisch und ischämisch), neue Herzinsuffizienzdiagnose oder Exazerbation einer bekannten Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung oder Tod)

<sup>2</sup> 9,2 % Herzinsuffizienz

<sup>3</sup> KHK, Myokardinfarkt

<sup>4</sup> 33 % Herzinsuffizienz

<sup>5</sup> KHK, Myokardinfarkt

<sup>6</sup> 7,7 % Herzinsuffizienz

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt <sup>1</sup>
	Hansteen/Norwegian- <sup>2</sup> (278/282)	Propranolol (4 mal 40 mg)/ Placebo	1 Jahr: 4,1 %, 24 (-90 – 11)	k.A.	12 Monate: 1,7 %, 59 (-40 – 17)	1 Jahr: 8 %, 13 (61 – 7)
	Olsson/Rehnqvist 1983 <sup>2</sup> (154/147)	Metoprolol (2 mal 100 mg)/ Placebo	36 Monate: 4,9 %, 21 (-25 – 7)	k.A.	36 Monate 9,4 %, 11 (98 – 6)	3 Jahre: 13 %, 8 (31 – 4)
	LIT <sup>3</sup> (1195/1200)	Metoprolol (2 mal 100 mg)/ Placebo	18 Monate: 0,6 %, 181 (-64 – 37)	k.A.	k.A.	1,2 Jahre: 0,3 %, 308 (-111 – 64)
	Boissel 1990/APSI <sup>4</sup> (298/309)	Acebutolol (2 mal 200 mg)/ Placebo	319 Tage: 5,3 %, 19 (115 – 10)	k.A.	k.A.	1 Jahr: 0,3 %, 361 (-21 – 19)
	Capricorn (975/984)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/ Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	1,3 Jahre: 4,2 %, 24 (118 – 13)
	Australien and Swedish study/Pindolol Study <sup>5</sup> (263/266)	Pindolol (15 mg)/ Placebo	2 Jahre: 0,6 %, 179 (-17 – 14)	k.A.	2 Jahre: 0,3 %, 308 (-29 – 24)	2 Jahre: -2,1 %, -47 (-11 – 21)

<sup>1</sup> 5,9 % digitalisiert

<sup>2</sup> 24 % digitalisiert

<sup>3</sup> 2,1 % Herzinsuffizienz

<sup>4</sup> 49,5 % Herzinsuffizienz

<sup>5</sup> 61 % linksventrikuläre Dysfunktion

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt <sup>1</sup>
KHK nach akutem Myokardinfarkt	Julian (873/583)	Sotalol hydrochlorid (320 mg)/ Placebo	12 Monate: 1,6 %, 63 (-82 – 22)	1 Jahr: 3,3 %, 31 (§ – 15) <sup>1</sup>	12 Monate: 2,3 %, 44 (-250 – 21)	1 Jahr: 2,3 %, 43 (-250 – 19)
	Taylor (231/186)	Oxprenolol (2 mal 40 mg)/ Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	4 Jahre: 12 %, 8 (21 – 5)
	Yusuf <sup>2</sup> (11/11)	Atenolol (100 mg)/ Placebo	12 Monate: ARR 0 % (-3 – 3)	k.A.	k.A.	k.A.
	JBCMI (545/545)	Carvedilol, Bisoprolol, Atenolol, oder Metoprolol/ Kalziumkanalblocker	k.A.	k.A.	k.A.	2,8 Jahre: -3,3 %, -30 (-17 – -109)
KHK mit Herzinsuffizienz	MERIT-HF <sup>3</sup> (1990/2001)	Metoprolol succinat (100 mg)/ Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	1 Jahr: 5 %, 21 (36 – 14)
	CIBIS-2 <sup>4</sup> (1327/1320)	Bisoprolol (1,25 mg)/ Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	1,3 Jahre: 6 %, 18 (34 – 12)
	COPERNICUS <sup>5</sup> (1156/1133)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/ Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	0,9 Jahre: 7 %, 14 (26 – 10)

<sup>1</sup> KHK, Myokardinfarkt

<sup>2</sup> Anteil Herzinsuffizienz unklar

<sup>3</sup> 48,5 % Myokardinfarkt in Anamnese

<sup>4</sup> 50 % KHK

<sup>5</sup> Anteil KHK unklar

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichsgruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollintervention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt <sup>1</sup>
	ANZHFRCG <sup>1</sup> (208/207)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/ Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	1,6 Jahre: 5,4 %, 19 (-61 – 8)
Angina pectoris	TIBET [199] (226/232)	Atenolol (2 mal 50 mg) und Nifedepin (2 mal 40 mg)/ Nifedepin	2 Jahre: 0,8 %, 123 (-45 – 25)	2 Jahre: -1,8 %, -53 (-19 – 75) <sup>2</sup>	2 Jahre: 3,4 %, 30 (-152 – 13)	2 Jahre: 1,5 %, 65 (-27 – 15)
	ASIST [200] (152/154)	Atenolol (100 mg)/ Placebo	10,4 Monate: 1,9 %, 52 (-70 – 17)	10,4 Monate: 1,3 %, 79 (-31 – 17) <sup>3</sup>	10,4 Monate: 0,6 %, 158 (-34 – 23)	k.A.
	APSIS [201] (406/403)	Metoprolol (200 mg)/ Kalziumkanalblocker	3,4 Jahre: 0,6 %, 127 (-4 – 24)	3,4 Jahre: 2 %, 50 (-91 – 19) <sup>4</sup>	3,4 Jahre: -0,7 %, -140 (-29 – 49)	3,4 Jahre: -0,2 %, -60 (-22 – 24)

§ - negative Zahl  
 k.A. - keine Angabe

1

<sup>1</sup> Ausschlusskriterium: „primary myocardial or vascular disease“

<sup>2</sup> instabile Angina pectoris

<sup>3</sup> stationäre Behandlung der Angina pectoris

<sup>4</sup> nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Angiographie ohne Revaskularisation, instabile Angina pectoris)

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

### Dosierung nach Herzfrequenz

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

In einer prospektiv festgelegten Subgruppe von Personen mit einer Ruheherzfrequenz  $\geq 70$  Schläge/min ( $n = 5\,392$ ) der BEAUTIFUL-Studie ließ sich in zwei Jahren zwar nicht der primäre Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Rehospitalisierung wegen Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz) senken, wohl aber die Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt (HR 0,64;  $p = 0,001$ ) und die Notwendigkeit zur Koronarrevaskularisation (HR 0,70;  $p = 0,016$ ) [202]. In einer weiteren Subgruppe – Personen mit limitierender Angina pectoris (geringe, spürbare Einschränkung der körperlichen Aktivität, angenehm in Ruhe, aber (weniger als) alltägliche körperliche Aktivität endet in Fatigue, Herzrasen oder Dyspnoe),  $n = 1\,507$  – fand sich eine 24 %ige Senkung des primären Endpunktes von 12,0 vs. 15,5 % ( $p = 0,05$ ) und eine 42 %ige Reduktion der Hospitalisationen wegen Herzinfarkt (HR 0,58;  $p = 0,021$ ). Die Reduktion der Hospitalisationen wegen letalen und nichtletalen Herzinfarkten war für die Patientinnen/Patienten mit limitierender Angina pectoris und einer Ruheherzfrequenz  $\geq 70$  Schläge/min mit 73 % besonders ausgeprägt (HR 0,27;  $p = 0,002$ ) [203]. Ob sich mit Ivabradin in einer Subgruppe von Patientinnen/Patienten mit einer Herzfrequenz  $\geq 70$  Schläge/min eine Verbesserung der Prognose erzielen lässt, ist Gegenstand einer laufenden Studie.

In der SHIFT-Studie (RCT: Therapie der Herzinsuffizienz mit Ivabradin; 68 % ischämische Herzinsuffizienzursache; EF  $\leq 35$  %; [204]) konnte bei 6 558 Personen mit Herzinsuffizienz und einer Ruheherzfrequenz  $\geq 70$  min eine klare Korrelation von Ruheherzfrequenz und 2-Jahres-Letalität aufgezeigt werden [205]. In der Placebogruppe ( $n = 3\,290$ ) fand sich in der Quintile mit der höchsten Herzfrequenz ( $\geq 87$ /min) eine 2,34-fach höhere Sterblichkeit als in der Quintile mit der niedrigsten Herzfrequenz ( $70 < 72$ /min) (HR 2,34; 95%CI 1,84 – 2,98;  $p < 0,0001$ ). Das Risiko, den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod und Rehospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) zu erreichen, nahm für jede Zunahme einer Herzschlagrate um einen Schlag um 3 % und um 16 % für eine Zunahme der Herzschlagrate um fünf Schläge zu. In der Ivabradin-Gruppe gab es eine direkte Korrelation von erzielter Herzfrequenzsenkung an Tag 28 und nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen: unter 60 Schlägen/min lag die Ereignisrate des primären Endpunktes um 17,4 % (95%CI 15,3 – 19,6) niedriger als bei höheren Herzfrequenzen. Die Wirkung des Ivabradin war dabei auf die Senkung der Herzfrequenz zurückzuführen, da nach Adjustierung auf die Herzfrequenzrate an Tag 28 der Behandlungseffekt neutralisiert wurde (HR 0,95; 0,85 – 1,06;  $p = 0,352$ ).

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	
	positiv	negativ
<b>11-21</b> Die Dosierung kann für Personen nach aktuellem Herzinfarkt so titriert werden, dass eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf < 70 Schläge pro Minute (Sinusrhythmus) erreicht wird.	↔	

## H 11.1.4 Hemmer des RAA-Systems

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

### H 11.1.4.1 ACE-Hemmer

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

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

**Evidenz:** Die Evidenz zu diesen häufigen Indikationen ist unumstritten [173; 206-212]. Lediglich zur Detailfrage, ob bei der kleinen Patientengruppe mit hohem Risiko (z. B. Personen mit KHK) OHNE eine Hypertonie bzw. eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion durch ACE-Hemmer eine prognoseverbessernde Wirkung gegeben ist, besteht eine Diskussion. Dazu liegen insgesamt fünf placebokontrollierte Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten vor.

Der ACE-Hemmer Ramipril senkte in der HOPE-Studie (n = 9 297) die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patientinnen/Patienten mit vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus und einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Eine Herzinsuffizienz oder früher nachgewiesene Einschränkung der LV-Funktion war ein Ausschlusskriterium; eine systematische Messung der LV-Funktion erfolgte jedoch nicht (z.B. durch Echokardiografie). Die Ausgangsblutdruckwerte betragen 139/79 mmHg [213].

Diese Ergebnisse wurden von der EUROPA-Studie (n = 13 655) bei Menschen mit geringerem Risiko unterstützt. Durch die Behandlung mit Perindopril konnte die Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Herzstillstand) signifikant gesenkt werden. Die Anteile älterer Patientinnen/Patienten, derer mit Diabetes mellitus, Hypertonie oder Schlaganfall in der Vorgeschichte waren geringer als in der HOPE-Studie; der Ausgangsblutdruck betrug 137/82 mmHg. Auch fand kein systematischer Ausschluss von LV-Funktionsstörungen statt [214].

Patientinnen/Patienten mit noch geringerem Risiko wurden in der PEACE-Studie [215] untersucht (n = 8 290). Das Risiko der Interventionsgruppe lag niedriger als das Risiko der Placebogruppe in EUROPA und HOPE. Die Anwendung des ACE-Hemmers Trandolapril zeigte im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Inzidenz der primären Endpunkte (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation). Hier wurden nur Personen mit nachgewiesener KHK rekrutiert, bei denen zuvor eine LV-Funktionsstörung ausgeschlossen worden war. Der Ausgangsblutdruck betrug 133/78 mmHg.

Auch in der CAMELOT-Studie [216], (n = 1 991) wurden Personen mit koronarangiografisch dokumentierter KHK rekrutiert, bei denen zuvor eine linksventrikuläre Funktionsstörung ausgeschlossen worden war. Der Ausgangsblutdruck betrug 129/77. Enalapril (n = 673) zeigte einen Trend jedoch keine klinisch signifikanten Wirkungsunterschiede in Bezug auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo.

Ebenfalls negativ verlief die QUIET-Studie (n = 1 750), welche die Wirkung von Quinapril an Personen mit koronarangiografisch nachgewiesener KHK untersuchte [217]. Auch hier führte eine LV-Funktionsstörung zum Ausschluss; der Ausgangsblutdruck betrug 123/74 mmHg. Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht in Bezug auf ischämische Ereignisse.

### Geschlechtsspezifische Unterschiede in der ACE-Hemmer-Wirkung

In einem HTA-Bericht zur Untersuchung des Zusammenhangs der Behandlung mit ACE-Hemmern und Gesamt mortalität und zur Frage, ob sich für diesen Zusammenhang statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Geschlechts ergeben, wurden geschlechtsbezogene Daten aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien (CONSENSUS, SAVE, zwei SOLVD-Studien, SMILE, TRACE, AIRE) eingeschlossen [211]. Für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ergibt sich ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil im Vergleich zu Männern. Im Unterschied dazu scheinen Frauen mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (n = 1 294) nicht von einer Therapie mit ACE-Hemmern zu profitieren, obwohl dieser für die Männer belegt werden konnte. Eine spätere ACE-Hemmer-Studie, die Personen mit linksventrikulären Funktionsstörungen einschloss (EUROPA), zeigte für Frauen (14.5 % der Stichprobe) ebenfalls keinen signifikanten Nutzen in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse im Gegensatz zu Männern [214]. Bei den Studien zur Untersuchung der Effekte bei Personen ohne linksventrikuläre Funktionsstörungen zeigten sich keine signifikanten Vorteile im Vergleich zu Placebo wie auch bei den Männern (PEACE, CAMELOT, QUIET). Im Gegenzug zeigte eine australische Blutdruckstudie eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei Männern, aber nicht bei Frauen, trotz vergleichbarer Blutdrucksenkungen [210]. Eingeschlossen waren Personen mit Hypertonie und einem mittleren Alter von 72 Jahren.

Da Östrogene ACE hemmen, können sie eine endogene Bremse des Systems darstellen [218-221]. Die bisherigen Studien sind jedoch nicht geeignet, die klinische Relevanz dieses Effektes definitiv zu beantworten [222]. Der häufigste Nebeneffekt der ACE-Hemmer - Husten - war jedoch in allen Studien bei Frauen häufiger als bei Männern [223-225].

Evidenzbewertung: Auf der Basis der HOPE- und EUROPA-Studien ist ein Effekt der ACE-Hemmer unabhängig von ihrer blutdruck- und nachlastsenkenden Wirkung postuliert worden. Dass dieses Ergebnis in den übrigen Studien nicht repliziert werden konnte, kann mit dem systematischen Ausschluss von Personen mit LV-Funktionsstörungen in PEACE, CAMELOT und QUIET zusammenhängen. Außerdem waren bei den letztgenannten Studien die Ausgangsblutdruckwerte höher. Eine HOPE-Substudie konnte mit Langzeitblutdruckmessungen zeigen, dass sich unter Ramipril das 24-h-Blutdruckprofil deutlicher änderte als dies durch konventionelle Blutdruckmessungen nahegelegt worden war [226].

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

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

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

Bei systolischer Herzinsuffizienz wird zunächst die Titration von ACE-Hemmern und ergänzend die Gabe von Betarezeptorenblockern empfohlen. Es empfiehlt sich jedoch - wegen initial nicht unerheblicher Nebenwirkungen - bei tachykarden Patientinnen/Patienten mit einem Betarezeptorenblocker vor einem ACE-Hemmer zu beginnen [186].

### H 11.1.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten

**Substanzbeschreibung:** AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane) sind Hemmstoffe, welche spezifisch am Subtyp 1 des Angiotensin-II-Rezeptors wirken. Sie entfalten die gleichen Effekte wie ACE-Hemmer, lösen jedoch weniger UAW aus, weil sie den Abbau von Kininen nicht hemmen [73].

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

**Evidenz:** In der ONTARGET-Studie [227] wurde an insgesamt 25 620 Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko ohne hypertensive Ausgangsblutdruckwerte untersucht, ob der AT1-Rezeptorantagonist Telmisartan hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz dem ACE-Hemmer Ramipril nicht unterlegen oder sogar überlegen ist. Außerdem wurde die Wirksamkeit einer Kombination von Ramipril und Telmisartan gegenüber der Therapie mit Ramipril geprüft. Die untersuchten Personen waren entweder vaskulär erkrankt oder hatten Diabetes mellitus mit Endorganschäden aber ohne Herzinsuffizienz. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten zeigte sich Telmisartan gegenüber Ramipril nicht unterlegen. Daher kann Telmisartan bei Unverträglichkeit von Ramipril zur Verbesserung der Prognose eingesetzt werden. Die Analyse der Nebenwirkungen ergab Hinweise auf einen Vorteil von Telmisartan hinsichtlich des Auftretens von Husten (ARR 3,1 %), hypotensiven Symptomen ohne Synkopen (ARR 1 %) und Angioödemem (ARR 0,2 %). Die Kombination von Telmisartan und Ramipril führte zu keinen Vorteilen gegenüber der Therapie mit Ramipril, jedoch zu Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen: hypotensive Symptome und Synkopen (ARR 3,1 % und 0,1 %), Diarrhoe (ARR 0,4 %) und Nierenfunktionseinschränkung (ARR 0,4 %). Bei Personen mit hohem vaskulärem Risiko sollten ACE-Hemmer daher nicht mit AT1-Rezeptorantagonisten kombiniert werden. Etwa 27 % der untersuchten Personen waren Frauen. Hinweise auf eine geschlechterabhängige Wirksamkeit ergaben sich im Rahmen von Subgruppenanalysen nicht.

In der HIJ-CREATE-Studie [228] wurde die Effektivität der Langzeitanwendung (4,2 Jahre) des AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan (n = 1 024) im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie ohne AT1-Rezeptorantagonisten (n = 1 025) in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, kardial bedingte Krankenhausbetreuung/Revaskularisation) bei Personen mit KHK und Hypertonie untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Evidenzbewertung:** Es liegen für AT1-Rezeptorantagonisten keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit vor [186]. Da die aktuellen Tagestherapiekosten für AT1-Rezeptorantagonisten deutlich über denen der ACE-Hemmer liegen, gehören diese bei stabiler KHK nicht zu den Arzneimitteln der ersten Wahl.

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

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

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

#### Renininhibitoren

**Substanzbeschreibung:** Aliskiren ist ein oraler Renininhibitor [73]. Durch die Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt und verhindert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I. Die Spiegel von Angiotensin II und Aldosteron fallen ab. Kompensatorisch nimmt die Reninkonzentration zu, die Reninaktivität sinkt jedoch im Gegensatz zur Behandlung mit ACE-Hemmern und AT-II-Blockern. Ob dies mehr ist, als ein theoretischer Vorteil, ist bislang nicht belegt. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Aliskiren ist mit 24 Stunden relativ lang.

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

Evidenz: Die Wirksamkeit von Aliskiren wurde in einer Reihe von doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien bei Personen mit Hypertonie untersucht [229-240].

Der direkte Vergleich mit anderen Antihypertensiva zeigte, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in der Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie mit demjenigen von Sartanen [234], ACE-Hemmern [230; 231; 235; 237], Betablockern [232] oder Hydrochlorothiazid-Diuretika (HCTZ) [233; 236] vergleichbar ist.

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

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

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

## H 11.2 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris

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

### H 11.2.1 Betarezeptorenblocker

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

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

**Evidenz:** Sie haben sich in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt als prognostisch günstig erwiesen (siehe Abschnitt „A3. Betarezeptorenblocker“).

**Evidenzbewertung:** Obwohl speziell für Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris keine entsprechenden Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei KHK akzeptiert [169-175; 177; 180; 181; 189; 190; 241-245].

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

**Besonderheiten:** Beta-1-selektive Rezeptorenblocker ohne partielle antagonistische (paA) bzw. intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) sollten bei dieser Indikation bevorzugt eingesetzt werden (z. B. Bisoprolol, Metoprolol). Diese sind auch bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder COPD nicht kontraindiziert, sondern für die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil [181; 186; 189-192].

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

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

### H 11.2.2 Kalziumkanalblocker

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

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

**Evidenz:** Zur Frage der Wirksamkeit und Sicherheit lang wirksamer Kalziumkanalblocker liegen mehrere Metaanalysen vor [176; 246; 247]. In eine Metaanalyse wurden 15 Studien mit Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen [247]. Insgesamt wurden die Effekte der Behandlung von 23 451 Personen unter KKB gegen die von 7 992 Personen unter Placebo und 16 251 Personen unter anderen Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker) über einen Zeitraum von 1 – 4,9 Jahre verglichen. In zwölf Studien wurde die

Wirksamkeit von Dihydropyridin-KKBs (Nifedepin retard, Amlodipin, Nisoldipin, Felodipin) und in fünf Studien die von Nichtdihydropyridinen (Verapamil, Mibefradil) untersucht. Mibefradil ist zwischenzeitlich vom Markt genommen.

Aus dieser Metaanalyse können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

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

#### Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kalziumkanalblockerwirkung

Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine erhöhte „in-vivo-clearance“ für Verapamil [248] aber auch für Nifedipin [249], welche CYP3A4-Substrate sind, festgestellt. Ob diese pharmakokinetischen Unterschiede einen relevanten Einfluss auf die klinischen Effekte hat, kann anhand der Endpunktstudien nicht abschließend geklärt werden. Während Frauen im Vergleich zu Männern in einigen Studien signifikant größere Vorteile in Bezug auf die Blutdrucksenkung [250] und auch die Infarktraten hatten [251], zeigte sich in anderen Studien kein geschlechtsbezogener Unterschied [252-256].

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

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

Bei koronarer Herzkrankheit und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz sollten Kalziumkanalblocker vermieden werden [257-263]. Kalziumkanalblocker mit kurzer und mittellanger Wirksamkeit (Nifedipin-Typ, Verapamil-Typ, Diltiazem) sind bei Herzinsuffizienz kontraindiziert, da sie mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind. Nur bei Amlodipin zeigten sich keine negativen Effekte unter dieser Therapie, allerdings bei Personen die größtenteils keine Betarezeptorenblocker einnahmen [264] (zitiert nach [259]). Bestehende Therapien mit diesen Kalziumkanalblockern sollten bei Diagnostizierung einer chronischen Herzinsuffizienz beendet werden. In Ausnahmen können Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz sowie einer begleitenden arteriellen Hypertonie langsam anflutende Dihydropyridine (z. B. Amlodipin) zur Blutdruckeinstellung bzw. zur Therapie der Angina-pectoris-Beschwerden erhalten.

Kalziumantagonisten sind wirksam bei der symptomatischen Behandlung einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina) [265]. Hier können als einzige Ausnahme auch einmal rasch freisetzen- de Arzneiformen von Nifedepin eingesetzt werden [73].

## H 11.2.3. Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung

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

### H 11.2.3.1 Nitrate

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

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

Evidenz: In sublingualer Applikation haben sich Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat als wirksam zur Kupierung eines Angina pectoris-Anfalls erwiesen. Langwirkende Nitrate verbessern die Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris [266-277]. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Nitrate liegen nicht vor.

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

Besonderheiten: Schnellwirkende Nitrate sind Mittel der ersten Wahl zur Anfallskupierung. Langwirkende Nitrate sind für die Prophylaxe von Angina pectoris-Anfällen wie Kalziumantagonisten als Therapeutika der zweiten Wahl anzusehen. Sie können bei Kontraindikationen für Betarezeptorenblocker sowie bei unzureichender antianginöser Wirkung einer Monotherapie mit Betarezeptorenblockern in Kombination mit diesen eingesetzt werden. Es besteht eine synergistische antianginöse Wirkung in Kombination mit Betarezeptorenblockern. Der Effekt von Nitratpflastern ist nur für eine intermittierende Applikation belegt. Der Nitratoleranz muss durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem nitratfreien Intervall von 8-12 Stunden begegnet werden. In der Nitratpause bleiben kurzwirkende Nitrate wirksam [272; 273; 278-284].

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

Aufgrund der gemeinsamen Pathogenese besteht bei vielen Patienten mit erektiler Dysfunktion eine KHK. Hier sollte eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos erfolgen (Anamnese, ggf. Belastungsuntersuchung). Umgekehrt sollte die Anamnese von Patienten mit v. a. KHK die Abklärung einer erektilen Dysfunktion einschließen [285]. Die Interaktion von Nitraten mit Phosphodiesterase-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen.

Molsidomin (Stickstoffmonoxid-donator) hat eine den Nitraten vergleichbare antianginöse Wirkung, ist jedoch nicht zur Kupierung eines akuten Angina pectoris-Anfalls geeignet. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Molsidomin liegen nicht vor [73].

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

### H 11.2.3.2 If-Ionenkanalblocker (Ivabradin)

Substanzbeschreibung: Ivabradin hemmt den so genannten Schrittmacherkanal (If-Kanal, siehe Glossar). Die antiischämische Wirkung von Ivabradin wird mit der Senkung der Herzfrequenz erklärt: Der Sauerstoffverbrauch des Myokards wird reduziert, die diastolische Koronarperfusion verlängert [286-289].

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

#### Studien zum Vergleich mit Placebo

Bei 360 Patientinnen/Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie [290] untersucht, ob die Anwendung von Ivabradin (2,5, 5, 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo effektiv ist in Bezug auf die Dauer bis zum Beginn der ST-Senkung (1 mm) sowie der belastungsinduzierten Angina pectoris-Symptome am Fahrradergometer zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration. Nach 14 Tagen verlängerte sich die Dauer bis zum Beginn der ST-Senkung (1 mm) in den Gruppen mit 5 und 10 mg Ivabradin signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. Die Dauer bis zum Beginn der belastungsinduzierten Angina pectoris-Symptome war in der Gruppe mit 10 mg Ivabradin signifikant verlängert. Es liegen aus der Studie lediglich Ergebnisse aus der „per protocol“-Analyse vor (n = 257). Enthalten sind Personen, welche bis zum Ende der Studie ohne bedeutende Verstöße gegen das Studienprotokoll teilgenommen haben.

#### Studien zum Vergleich mit anderen antianginös wirksamen Medikamenten

In einer doppelblinden Studie wurden 939 Patientinnen/Patienten randomisiert zur Untersuchung der Effektivität von 7,5 mg bzw. 10 mg Ivabradin zweimal täglich im Vergleich zu 100 mg Atenolol. Gemessen wurden Veränderungen der Belastungstestdauer am Laufband (Bruce Protokoll) zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration [291]. Nach 16 Wochen Therapie verlängerte sich die Dauer der Belastungstests unter beiden Wirkstoffen. Im Vergleich mit Atenolol ergibt sich eine signifikante Nichtunterlegenheit zugunsten von Ivabradin (Verlängerung um 10,3 sek bei 7,5 mg bzw. 15,7 sek bei 10 mg). Angina pectoris-Anfälle waren unter beiden Wirkstoffen reduziert. Die anti-anginöse Wirksamkeit von Ivabradin ist vergleichbar mit der des Betarezeptorenblockers Atenolol.

#### Studien mit Ivabradin als Zusatz zu anderen antianginös wirksamen Medikamenten

Bei 10 917 Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 40 %) wurde Ivabradin zusätzlich zu optimaler Basistherapie (94 % ASS oder Antikoagulanzen, 74 % Statine, 90 % ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten) eingesetzt, wobei 86,9% der Gruppe Betablocker erhielten. Primäres Studienziel (BEAUTIFUL) war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen akuten Myokardinfarktes oder Hospitalisierung wegen neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der Ivabradin-Gruppe gegenüber Placebo im primären kombinierten Endpunkt (RR Ivabradin vs. Placebo: 1,00; p = 0,945) [202].

In einer weiteren Studie an 889 Patientinnen/Patienten (ASSOCIATE) mit chronischer, stabiler Angina pectoris wurde Ivabradin (7,5 mg) zusätzlich zu einmal täglich Atenolol 50 mg im Vergleich zu Placebo eingesetzt [292]. Primäres Studienziel waren Veränderungen der Belastungstestdauer am Laufband (Bruce Protokoll). Ivabradin zeigte zusätzliche Wirksamkeit bei der Dauer (Verlängerung Ivabradin vs Placebo: 24,3 sek vs. 17 sek; p = 0,001) und allen weiteren Belastungstestparametern (p = 0,001 für alle) zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration (12 Stunden nach der Einnahme). Für die Reduktion von Angina pectoris-Anfällen ergaben sich keine Vorteile zugunsten von Ivabradin. Sie waren in beiden Gruppen reduziert.

#### Studien zur prognoseverbessernden Therapie

In der BEAUTIFUL-Studie konnte an 11 000 Personen mit KHK, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer Herzfrequenz  $\geq 60$ /min für Ivabradin gegenüber Placebo keine Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden [202].

Evidenzbewertung: Für Ivabradin konnte kein Zusatznutzen gegenüber Betarezeptorenblockern belegt werden. Es handelt sich um ein Reservepräparat, das zur Senkung der Herzfrequenz (siehe Kapitel 10 Abschnitt Herzfrequenz) nur eingesetzt werden sollte, wenn Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker nicht in Frage kommen [73]. Der Nachweis positiver Langzeiteffekte in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität steht jedoch für Ivabradin noch aus.

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

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

### H 11.2.3.3 Piperazinderivate (Ranolazin)

Substanzbeschreibung: Ranolazin hemmt den späten Natriumeinstrom in die kardialen Zellen. Dadurch wird die intrazelluläre Natriumakkumulation reduziert und infolgedessen die intrazelluläre Calciumüberladung verringert. Die Wirkung ähnelt der von Kalziumkanalblockern, ohne jedoch auf Blutdruck und Herzfrequenz einen Einfluss zu haben. Es übt keinen direkten Effekt auf den Vasotonus der KoronargefäÙe aus [293].

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

#### Studien mit Ranolazin als Monotherapie im Vergleich mit Placebo

In einer vierarmigen randomisiert-kontrollierten Studie (MARISA, n = 191) wurde der Nutzen von Ranolazin in den Dosen 500 mg/2 x Tag, 1000 mg/2 x Tag und 1500 mg/2 x Tag gegenüber Placebo hinsichtlich der Belastungsdauer (Laufband) in einem 4 x 1 Woche „cross-over“ Design untersucht. Für alle Dosierungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Ranolazin gegenüber Placebo (23,8 s, 33,7 s, 45,9s für 500, 1000, bzw. 1500 mg), wobei sich ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zeigte. Die Untersuchung sekundärer Endpunkte ergab Hinweise auf einen Vorteil von Ranolazin in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris und die Zeit bis zur Senkung des 1 mm ST-Segmentes [294; 295].

#### Studien mit Ranolazin als Monotherapie im Vergleich mit anderen antianginös wirksamen Medikamenten

Zu dieser Fragestellung konnten keine Studien identifiziert werden.

#### Studien mit Ranolazin als Zusatz zu anderen antianginös wirksamen Medikamenten („add-on“) im Vergleich zu Placebo

Im Rahmen einer dreiarmligen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (CARISA, n = 823) wurde der Nutzen von Ranolazin als „add-on“ zu Atenolol (50 mg), Amlodipin (5 mg) oder Diltiazem (180 mg) untersucht. Weitere Koronarmittel wie Nitrate, Betarezeptorenblocker und Kalziumantagonisten durften nicht eingesetzt werden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 16 Wochen zeigte sich für die Dosierungen 750 mg/2 x Tag und 1000 mg/2 x Tag ein signifikanter Vorteil für Ranolazin in Bezug auf die Belastungsdauer auf dem Laufband (primärer Endpunkt) von 23,7 s (750 mg/2 x Tag) bzw. 24 s (1000 mg/2 x Tag) [294; 296].

In einer weiteren Studie (ERIKA, n=565) wurde der Nutzen von Ranolazin (1000 mg/2 x Tag) als „add-on“ zu einer Therapie mit Amlodipin 10 mg und Nitraten in einer zweiarmligen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht [294; 297]. Andere Koronarmittel waren nicht erlaubt. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von sechs Wochen zeigte sich gegenüber Placebo ein signifikanter Vorteil von 0,4 Angina-Episoden/Woche (primärer Endpunkt) zugunsten von Ranolazin.

Studien mit Ranolazin zur prognoseverbessernden Therapie

Ranolazin zeigte im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie (n = 6.560) bei Personen mit akutem Koronarsyndrom nach 348 Tagen Nachbeobachtung keinen Vorteil in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder wiederkehrende Ischämie (primärer Endpunkt) [294; 298]. Bei den sekundären Sicherheitsendpunkten (Tod, Hospitalisierung und symptomatische Arrhythmien) zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede.

Evidenzbewertung: Eine Prognoseverbesserung bei KHK ist für Ranolazin weder als Alternative zu den etablierten Wirkstoffen noch als Ergänzungstherapie zu diesen durch valide Studien nachgewiesen. Vorteile von Ranolazin im Vergleich zu Placebo oder ergänzend zu anderen Koronartherapeutika sind bezüglich Belastungsdauer und Abnahme von Angina pectoris-Anfällen belegt.

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

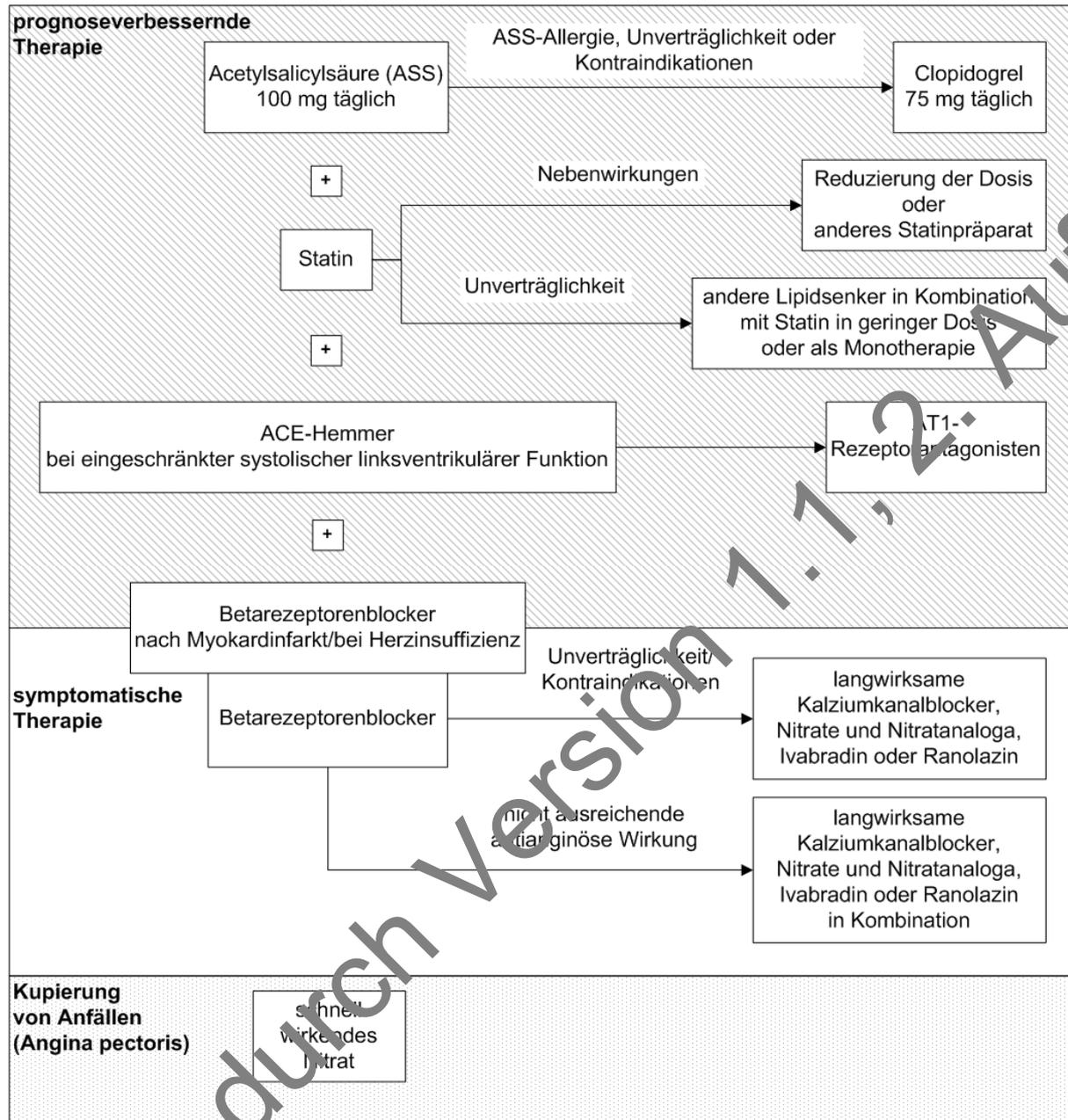
Besonderheiten: Ranolazin ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz und signifikanter Leberfunktionsstörung. Personen mit Untergewicht und Herzinsuffizienz bedürfen einer sorgfältigen Überwachung [293]. Eine Auswertung aller vier Ranolazin Studien hinsichtlich einer unterschiedlichen Wirksamkeit zwischen den Geschlechtern kommt zu dem Schluss, dass Frauen in den Studien zwar unterrepräsentiert sind, es aber keinen Hinweis auf eine generelle Unwirksamkeit von Ranolazin bei Frauen gibt [299].

**H 11.2.3.4 Zusammenfassung**

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

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

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



Algorithmus 1: medikamentöse Therapie bei stabiler KHK

## H 11.3 Weitere Maßnahmen

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

### H 11.3.1 Gripeschutzimpfung

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

Die Cochrane-Recherchen bis zum Jahr 2008 ergaben zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Gripeschutzimpfung im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung in Bezug auf die Prävention koronarer Ereignisse [300]. Von insgesamt 778 Personen sind 39 aus kardiovaskulärer Ursache verstorben und 35 erlitten einen Herzinfarkt. Die Arbeitsgruppe zieht den Schluss, dass trotz der signifikanten Ergebnisse der Studien die Daten zu gering sind, um als Wirksamkeitsnachweis zu gelten.

Die STIKO empfiehlt die Influenzaimmunisierung für Personen  $\geq 60$  Jahre und für Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge chronischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen [301].

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

### H 11.3.2 Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis

Berichte über kardioprotektive Wirkungen der Hormontherapie entstammen nicht-intervenierenden Studien. Kontrollierte Studien sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention erbrachten einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Für eine Hormontherapie mit Östrogenen als Monotherapie ist die Women's Health Initiative (WHI) die umfangreichste kontrollierte Studie, die daher auch im Wesentlichen die Ergebnisse der Metaanalysen bestimmt. Hier konnte kein positiver Einfluss gezeigt werden. Die Studie wurde wegen erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen. Daher wird die Hormontherapie zur Prävention der KHK nicht empfohlen [302].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	
	positiv	negativ
<b>11-33</b> Eine Hormontherapie soll zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht angewendet werden.		↑↑

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

- Chelattherapie [303]
- Phytotherapie [304]
- Vitaminsupplementierung [305; 306]

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	
	positiv	negativ
<b>11-34</b> Chelattherapie, Phytotherapie und Vitaminsupplementierung sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.		↑↑↑

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

- Homöopathie;
- Sauerstofftherapie.

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

## Algorithmusverzeichnis

Algorithmus 1: medikamentöse Therapie bei stabiler KHK.....	54
---	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzgraduierung der NVL KHK.....	12
Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation).....	12
Tabelle 3: Themen des strukturierten Konsensverfahrens .....	13
Tabelle 4: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [46].....	27
Tabelle 5: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien je nach klinischer Situation (nach [155; 156; 158] und eigene Berechnungen) .....	39

Ersetzt durch Version 1.1.2. Aufl.

## Anhang

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

## Anhang 1: Thrombozytenaggregationshemmer

Wirksamkeitsnachweis 	Kontraindikationen 		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Acetylsalicylsäure</u> (ASS) reduziert bei Patientinnen/Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko oder stabiler Angina pectoris das Risiko nichttödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vaskulären und der gesamten Mortalität um etwa ein Drittel.</li> <li>• für die Anwendung von <u>Clopidogrel</u> bei KHK ist im Vergleich zu ASS kein Zusatznutzen nachgewiesen</li> <li>• durch <u>Prasugrel</u> im Vergleich mit Clopidogrel schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht</li> <li>• durch <u>Ticagrelor</u> im Vergleich mit Clopidogrel signifikant stärkere Senkung kardiovaskulärer Ereignisse bei Personen mit ACS</li> <li>• Wirksamkeit von <u>Ticlopidin</u> hinsichtlich Senkung der Mortalität und Reinsulthäufigkeit bei Personen mit TIA bzw. Schlaganfall belegt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen</li> <li>• akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen</li> <li>• Acetylsalicylsäure (ASS)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- wenn in Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde;</li> <li>- krankhaft erhöhte Blutungsneigung;</li> <li>- schwere nicht eingestellte Herzinsuffizienz;</li> <li>- Kombination mit Methotrexat 15mg oder mehr pro Woche;</li> <li>- letzte 3 Monate der Schwangerschaft</li> </ul> </li> <li>• Prasugrel             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese</li> </ul> </li> <li>• Ticagrelor             <ul style="list-style-type: none"> <li>- intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte</li> <li>- mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen</li> <li>- gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir)</li> </ul> </li> <li>• Ticlopidin             <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei bestehenden oder aus der Anamnese hervorgehenden Blutbildveränderungen, wie z.B. Neutropenie, Agranulozytose oder Thrombozytopenie</li> </ul> </li> </ul>		
<th data-bbox="188 1025 592 1104">Kommunikation mit Patientinnen/Patienten </th> <td data-bbox="842 1384 1246 1912"> <th data-bbox="842 1384 1246 1462">Dosierung </th> </td>	Kommunikation mit Patientinnen/Patienten 	<th data-bbox="842 1384 1246 1462">Dosierung </th>	Dosierung 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziele und Nutzen der Therapie</li> <li>• ASS nicht auf nüchternen Magen einnehmen, sondern nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo)</li> </ul> </li> <li>• Clopidogrel unabhängig von Mahlzeiten einnehmen</li> <li>• Prasugrel: Einnahme der Aufsättigungsdosis im nüchternen Zustand bietet die schnellste Möglichkeit des Einsetzens der Wirkung, ansonsten zum Essen oder unabhängig von Mahlzeiten</li> <li>• Ticagrelor zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen             <ul style="list-style-type: none"> <li>- regelmäßig und so lange wie verordnet einnehmen</li> </ul> </li> <li>• Um die möglichen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe von Ticlopidin zu vermeiden bzw. zu vermindern, soll die Tagesdosis auf jeden Fall nur auf zwei Dosen verteilt zu zwei Hauptmahlzeiten (nach der Hälfte des Essens) eingenommen werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylsäure (ASS)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-mal 100 mg</li> </ul> </li> <li>• Clopidogrel             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-mal täglich 75 mg</li> </ul> </li> <li>• Prasugrel (in Kombination mit ASS)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- einzelne Aufsättigungsdosis: 60 mg</li> <li>- Erhaltungsdosis: 1-mal täglich 10 mg</li> </ul> </li> <li>• Ticagrelor (in Kombination mit ASS)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- einzelne Initialdosis 180 mg</li> <li>- Erhaltungsdosis: 2-mal täglich 90 mg</li> </ul> </li> <li>• Ticlopidin (bei Unverträglichkeit gegenüber ASS)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-mal täglich 250 mg</li> </ul> </li> </ul>		

Interaktionen		Nebenwirkungen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• andere Hemmstoffe der Hämostase (z. B. Antikoagulantien, Heparine, jeweils andere Thrombozytenaggregationshemmer: Verstärkung der Wirkung inkl. erhöhtem Blutungsrisiko</li> <li>• Acetylsalicylsäure (ASS)           <ul style="list-style-type: none"> <li>- systemische Glukokortikoide (mit Ausnahme von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Morbus Addison) oder bei Alkoholkonsum: Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht</li> <li>- Antidiabetika: Blutzuckerspiegel kann sinken</li> <li>- Methotrexat: reduzierte Methotrexat-Clearance, erhöhtes Toxizitätsrisiko</li> <li>- Valproinsäure: Steigerung der (freien Fraktion der) Valproinsäurekonzentration</li> <li>- ACE-Hemmer bzw. Diuretika (Dosierungen <math>\geq 3</math> g ASS/Tag): Abschwächung der Wirkung</li> <li>- Ibuprofen: Blutplättchenaggregation gehemmt</li> </ul> </li> <li>• Clopidogrel           <ul style="list-style-type: none"> <li>- nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR): vermehrter okkultur gastrointestinaler Blutverlust</li> <li>- Protonenpumpeninhibitoren (PPI): können Therapieerfolg beeinträchtigen, Vor- und Nachteile einzelner PPIs derzeit unklar</li> </ul> </li> <li>• Prasugrel           <ul style="list-style-type: none"> <li>- nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR): erhöhtes Blutungsrisiko</li> <li>- ausschließlich über CYP2B6 metabolisierte Arzneimittel mit gleichzeitig geringer therapeutischer Breite (z. B. Cyclophosphamid, Efavirenz)</li> </ul> </li> <li>• Ticagrelor           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arzneimittel, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (Simvastatin, Atiorvastatin): erhöhte Konzentration</li> <li>- P-glykoprotein(P-gp) Substrate (einschließlich Digoxin, Cyclosporin): erhöhte Konzentration</li> <li>- Diltiazem: erhöhte Ticagrelorkonzentration</li> <li>- potenten P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin): erhöhen möglicherweise die Ticagrelorkonzentration</li> </ul> </li> <li>• Ticlopidin           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cimetidin: Ticlopidin-Plasmakonzentrationen signifikant erhöht</li> <li>- Theophyllin: Wirkung erhöht (Dosierung anpassen)</li> <li>- Phenazon: Wirkung erhöht (Dosierung anpassen)</li> <li>- Antazida: Wirkung von Ticlopidin geschwächt</li> <li>- Ciclosporin: Wirkung geschwächt (Dosierung anpassen)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylsäure (ASS)           <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig: Magen-Darm-Beschwerden (Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen)</li> <li>- gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen)</li> </ul> </li> <li>• Clopidogrel           <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig: Hämatome, Epistaxis, Gastrointestinale Blutungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Blutergüsse, Blutung an Punktionsstellen</li> <li>- gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel/Benommenheit, Augenblutungen, Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni, Gastritis, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Flatulenz, Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura), Hämaturie</li> </ul> </li> <li>• Prasugrel           <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig: Anämie, Hämatome, Epistaxis, Gastrointestinale Blutungen, Hautausschlag, Ekchymose, Hämaturie, Hämatom/Blutung an Punktionsstellen</li> <li>- gelegentlich: Augenblutungen, Bluthusten, Retroperitoneale Hämorrhagie, Rektale Hämorrhagie, Blutstuhl, Zahnfleischbluten, Blutung nach Eingriff</li> </ul> </li> <li>• Ticagrelor           <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig: Dyspnoe, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Subkutane oder dermale Blutungen, blaue Flecken, Blutungen bei Verletzungen</li> <li>- gelegentlich: intrakranielle Blutungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Augenblutungen, Hämoptyse, Hämatemese, Blutungen gastrointestinaler Geschwüre, hämorrhoidale Blutungen, Gastritis, Blutungen im Mundraum, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Hautausschlag, Juckreiz, Harnwegsblutungen, Vaginale Blutungen, Blutungen (nach Eingriffen)</li> </ul> </li> <li>• Ticlopidin           <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig: gastrointestinale Störungen (wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen)</li> <li>- gelegentlich: hämorrhagische Nebenwirkungen (wie Ekchymosen, Epistaxis, Hämaturie, sowie gastrointestinale Blutungen), Schwindel, Kopfschmerzen bzw. Schmerzen anderer Lokalisation sowie Asthenie oder Anorexie, allergischen Hautreaktionen (wie Exantheme, Pruritus oder Urtikaria)</li> </ul> </li> </ul>	

## Praktischer Rat



- Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.
- Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.
- bei Thrombolysebehandlung aufmerksam auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen achten
- bei Notwendigkeit gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen und ASS, sollte ASS-Einnahme mindestens 30 min vor oder 8 Std. nach Ibuprofen-Einnahme erfolgen
- zur Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen (vor allen Dingen Blutungen) PPI wirksam, H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker weniger, Antazida nicht effektiv
  - Hinweise auf Interaktion (ausser Omeprazol) liegen nicht vor
- Prasugrel und Ticagrelor nur in Kombination mit ASS zugelassen
- wenn Digoxin zusammen mit Ticagrelor gegeben wird, engmaschige klinische und laborchemische Überwachung empfohlen
- unter Clopidogrel und Ticlopidin regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig
- Ticlopidin als Reservemedikament bei Unverträglichkeit gegenüber ASS

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

## Anhang 2: Lipidsenker

Wirksamkeitsnachweis	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• positiver Effekt der <u>Statine</u> auf Morbidität und Mortalität in zahlreichen randomisierten kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen               <ul style="list-style-type: none"> <li>- konstante relative Risikoreduktion in verschiedenen Subgruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, anderen Risikofaktoren und Vorerkrankungen sowie Cholesterinausgangswerten</li> </ul> </li> <li>• Studienlage für die Effektivität der <u>Fibrate</u> in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte heterogen</li> <li>• eindeutige Belege für die günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch <u>Nikotinsäurederivate</u> liegen nicht vor</li> <li>• eindeutige Belege für die günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch <u>Anionenaustauscher</u> liegen nicht vor</li> <li>• Senkung von LDL-Cholesterin durch <u>Cholesterinresorptionshemmer</u> (Ezetimib) in Kombination mit Statin gut belegt, keine belastbaren Daten zur klinischen Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</li> <li>• Studienlage für die Effektivität der <u>Omega-3-Fettsäuren</u> in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte widersprüchlich</li> </ul>	

Kommunikation mit Patientinnen/Patienten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziele und Nutzen der Therapie               <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe Einnahmetreue mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verbunden</li> </ul> </li> <li>• bei Muskelschmerzen und dunkel verfärbtem Urin Ärztin/Arzt informieren und Therapie absetzen</li> <li>• Lovastatin, Simvastatin/Nikotinsäure möglichst abends einnehmen</li> <li>• Simvastatin nicht zusammen mit Grapefruitsaft</li> <li>• Nikotinsäure nicht zusammen mit Alkohol oder heißen Getränken einnehmen: kann Nebenwirkungen (Flush, Juckreiz) verstärken.</li> <li>• Anionenaustauscher mit einer Mahlzeit und mit Flüssigkeit einnehmen</li> <li>• Omega-3-Fettsäuren unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise Trinkwasser) unmittelbar vor den Mahlzeiten einnehmen</li> </ul>	

Kontraindikationen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einem der sonstigen Bestandteile</li> <li>• Schwangerschaft, Stillzeit</li> <li>• Statine               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktive Lebererkrankungen, persistierend erhöhte Transaminasen, cholestatiche Störungen, bekannte Myopathien</li> </ul> </li> <li>• Fibrate               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheiten der Gallenblase, Gallenwege, Pankreas, Lebererkrankungen, nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Stoffwechselstörungen, photoallergische/toxische Reaktionen unter Fibraten in Anamnese, gleichzeitige Gabe von Repaglinid, nicht mit Statinen kombinieren (Muskelschädigung)</li> </ul> </li> <li>• Nikotinsäure, Xantinolnicotinat               <ul style="list-style-type: none"> <li>- bedeutsame Leberfunktionsstörungen, akute Magengeschwüre, arterielle Blutungen, Geschwür im Magen-Darm-Bereich (gastrointestinales Ulcus), Herz-Kreislauf-Insuffizienz (nach frischem Herzinfarkt, bei dekompensierter Herzinsuffizienz, akuten Blutungen, schwerer Hypotonie)</li> <li>- nicht mit Substanzen, die eine Gefäßerweiterung bewirken</li> </ul> </li> <li>• Anionenaustauscher               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darmverschluss, Gallengangverlegung</li> </ul> </li> <li>• Cholesterinresorptionshemmer               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lebererkrankungen, Myopathie, Stoffwechselstörungen, unklare Transaminasenerhöhung</li> </ul> </li> <li>• Omega-3-Fettsäuren               <ul style="list-style-type: none"> <li>- akute und subakute Pankreatitis, akute Pankreasnekrose, akute bis chronische Leberintoxikationen, Leberzirrhose jeder Herkunft, akute bis chronische Gallenblasenentzündung, Gallenblasenempyem, Störungen der Fettverdauung bzw. Fettemulgierung im Dünndarm durch Erkrankung der Gallenblase und/oder der Bauchspeicheldrüse, Gerinnungsstörungen</li> </ul> </li> </ul>	

Dosierung																																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatin, Fenofibrat: Dosisreduktion bei Nieren- und Leberinsuffizienz</li> <li>• Bezafibrat: Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz</li> <li>• Nikotinsäure: mit einer niedrigen Dosis beginnen, danach Dosis stufenweise steigern               <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach anfänglicher Titration auf 1000 mg nicht um mehr als 500 mg innerhalb von vier Wochen steigern</li> </ul> </li> <li>• Xantinolnicotinat: anfangs höher dosiert anwenden, bei normalisierten/stabilisierten Laborwerten reicht mittlere Tagesdosis</li> <li>• Anionenaustauscher: mit einschleichender Dosierung beginnen, erforderliche Dosiserhöhungen schrittweise mit regelmäßiger Überprüfung der Lipidwerte</li> </ul>																																														
<p><b>Tabelle A2-1:</b>  <b>Start- und Zieldosen der empfohlenen Lipidsenker für die Behandlung der chronischen KHK</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>mittlere Tagesdosis</th> <th>maximale Tagesdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atorvastatin</td> <td>10-20 mg</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>Lovastatin</td> <td>20-80 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Pravastatin</td> <td>20-40 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Rosuvastatin</td> <td>20 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Simvastatin</td> <td>20-40 mg</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>Bezafibrat</td> <td>3mal 20 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fenofibrat</td> <td>300 mg</td> <td>initial auch 400 mg bis Stabilisierung der Blutfette</td> </tr> <tr> <td>Gemfibrozil</td> <td>900-1200 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Nicotinsäure</td> <td>2mal 500 mg</td> <td>2mal 1000 mg</td> </tr> <tr> <td>Xantinolnicotinat</td> <td>2mal 1 g</td> <td>4mal 1 g</td> </tr> <tr> <td>Colesevelam</td> <td>6mal 625 mg</td> <td>7mal 625 mg</td> </tr> <tr> <td>Colestyramin</td> <td>1-4mal 4 g</td> <td>6mal 4 g</td> </tr> <tr> <td>Ezetimib</td> <td>10 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fischöl</td> <td>2mal 5-10 g</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	maximale Tagesdosis	Atorvastatin	10-20 mg	80 mg	Lovastatin	20-80 mg	-	Pravastatin	20-40 mg	-	Rosuvastatin	20 mg	-	Simvastatin	20-40 mg	80 mg	Bezafibrat	3mal 20 mg	-	Fenofibrat	300 mg	initial auch 400 mg bis Stabilisierung der Blutfette	Gemfibrozil	900-1200 mg	-	Nicotinsäure	2mal 500 mg	2mal 1000 mg	Xantinolnicotinat	2mal 1 g	4mal 1 g	Colesevelam	6mal 625 mg	7mal 625 mg	Colestyramin	1-4mal 4 g	6mal 4 g	Ezetimib	10 mg	-	Fischöl	2mal 5-10 g	-
Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	maximale Tagesdosis																																												
Atorvastatin	10-20 mg	80 mg																																												
Lovastatin	20-80 mg	-																																												
Pravastatin	20-40 mg	-																																												
Rosuvastatin	20 mg	-																																												
Simvastatin	20-40 mg	80 mg																																												
Bezafibrat	3mal 20 mg	-																																												
Fenofibrat	300 mg	initial auch 400 mg bis Stabilisierung der Blutfette																																												
Gemfibrozil	900-1200 mg	-																																												
Nicotinsäure	2mal 500 mg	2mal 1000 mg																																												
Xantinolnicotinat	2mal 1 g	4mal 1 g																																												
Colesevelam	6mal 625 mg	7mal 625 mg																																												
Colestyramin	1-4mal 4 g	6mal 4 g																																												
Ezetimib	10 mg	-																																												
Fischöl	2mal 5-10 g	-																																												
Interaktionen																																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pravastatin               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamente, die ebenfalls über CYP450-System verstoffwechselt werden: Vorteile für Pravastatin</li> <li>- Ciclosporin, Erythromycin, Gemfibrozil: Myopathie</li> </ul> </li> </ul>																																														

- Atorvastatin/Lovastatin/Simvastatin
  - CYP3A4-Hemmer: Abbau von Simvastatin als auch anderer CYP3A4-Nutzer (z. B. Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, SSRI-Antidepressiva, Verapamil, Diltiazem, Phenprocoumon, Digoxin) verzögert
  - CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Barbiturate): Wirkungsabschwächung
- Fibrate
  - Antikoagulanzen (oral), Antidiabetika (auch Insulin): Wirkung verstärkt
  - Bezafibrat/Gemfibrozil und Colestyramin: Resorption von Bezafibrat beeinträchtigt
  - Fenofibrat und Ciclosporin: Einschränkung der Nierenfunktion
  - Gemfibrozil und Rosiglitazon: erhöhte Rosiglitazonexposition
  - Gemfibrozil und Bexaroten: erhebliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Bexaroten (Kombination vermeiden!)
- Nikotinsäure(derivate)
  - Antikoagulanzen: Abnahme der Thrombozytenzahl, Antieg der Protrombinzeit
  - Ganglienblocker (z. B. transdermales Nikotin, Nitrate, Kalziumkanalblocker, antiadrenerge Substanzen): bltdrucksenkende Wirkung verstärkt
  - falsch positive Ergebnisse bei einigen fluorometrischen Katecholamin-Bestimmungen in Plasma oder Urin und auf kupfersaure Sulfatlösung (Benedict'sches Reagenz) bei Glukose-Tests im Urin
  - Statin: Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse erhöht
- Anionenaustauscher
  - orale Antikoagulation, Levothyroxin, orale Kontrazeptiva, Ciclosporin, Glibenclamid/Repaglinid, Ursodeoxycholsäure: Konzentration verringert
  - Arzneimittel, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (z. B. Digitoxin, orale Antikoagulanzen, Östrogene), stark beeinflusst
- Cholesterinresorptionshemmer
  - Colestyramin: mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib verkleinert
  - Ciclosporin: mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib vergrößert
  - Cumarin-Antikoagulanzen/Fluindion: INR-Erhöhung möglich
  - Fenofibrat: Risiko einer Gallenerkrankung/Cholelithiasis
- Omega-3-Fettsäuren
  - Antikoagulanzenwirkung verstärkt

<b>Nebenwirkungen<sup>1</sup></b>		<p>Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statine           <ul style="list-style-type: none"> <li>- leichtere gastrointestinale Störungen</li> <li>- (reversibler) Anstieg der Transaminasen und Kreatinkinase</li> <li>- Muskelschmerzen, Myopathie mit Rhabdomyolyse und Gefahr eines akuten Nierenversagens (Crush-Niere durch Myoglobin)</li> <li>- allergische Reaktionen</li> <li>- Sehstörungen (reversible hintere schalentrübung der Augenlinse), Schlafstörungen, Geschmackstörungen, neurologische Symptome</li> </ul> </li> <li>• Fibrate           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunsyndrom mit Fieber, Myopathie, Kopf- und Gelenkschmerzen (grippeähnliches Syndrom) mit Myositis</li> <li>- Schwindel, Kopfschmerzen, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Ekzem, Ausschlag, Müdigkeit</li> </ul> </li> <li>• Anionenaustauscher           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstipation, Übelkeit, Völlegefühl, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Brechreiz, Blähungen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Stuhlanomalien, erhöhte Serumtriglyceride, Kopfschmerzen</li> </ul> </li> <li>• Nikotinsäure(derivate)           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Flush (Wärmegefühl, Rötung, Juckreiz, Kribbeln), Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Juckreiz, Exantheme, Hautausschlag</li> </ul> </li> <li>• Cholesterinresorptionshemmer           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ezetimib-Monotherapie häufig mit Bauchschmerzen, Diarrhoe, Flatulenz, Fatigue</li> <li>- Kombination von Ezetimib mit verschiedenen Statinen: Erhöhungen der ALT und/oder AST, Kopfschmerzen, Myalgie</li> </ul> </li> <li>• Fischölpräparate           <ul style="list-style-type: none"> <li>- gelegentlich bei höherer Dosierung Brechreiz, Aufstoßen (Geruch oder Geschmack nach Fisch)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Nebenwirkungen unter Statinen sollte durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.</li> <li>• Bei Unverträglichkeit von Statinen kann zur Lipidsenkung ein anderes Medikament in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer).</li> <li>• Atorvastatin/Lovastatin/Simvastatin/Rosuvastatin: besondere Aufmerksamkeit bei gleichzeitiger Antikoagulation erforderlich</li> <li>• bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat/Gemfibrozil zwischen der Einnahme beider Arzneimittel Abstand von mindestens 2 Stunden einhalten</li> <li>• bei gleichzeitiger Anwendung von Nikotinsäure(derivaten) und Antikoagulanzen, Prothrombinzeit und Thrombozytenzahl engmaschig kontrollieren</li> <li>• bei gleichzeitiger Einnahme von Nikotinsäure und Statinen Verordnungshinweise für das Statin beachten</li> <li>• Anionenaustauscher binden andere oral eingenommene Arzneimittel (Levothyroxin/orale Kontrazeptiva/Ciclosporin/Glibenclamid/Repaglinid/ Ursodeoxycholsäure) und sind getrennt anzuwenden (mindestens vier Stunden Abstand)</li> <li>• bei gleichzeitiger Einnahme von Anionenaustauschern gerinnungshemmende Therapie engmaschig überwachen</li> <li>• wenn unter Anionenaustauschern ein potenziell toxisches Arzneimittel (wie z. B. Digitoxin) auf die entsprechende Erhaltungsdosis titriert wurde, kann rasches Absetzen zu einer lebensbedrohlichen Situation führen</li> <li>• bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib bei Personen mit Niereninsuffizienz Behandlung vorsichtig einleiten und Ciclosporin-Konzentration überwachen</li> <li>• bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib und Cumarin-Antikoagulanzen/Fluindion: INR überwachen</li> </ul>
<b>Praktischer Rat</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.</li> <li>• Alle Patientinnen/Patienten mit koronärer</li> </ul>		

<sup>1</sup> die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

## Anhang 3: Betarezeptorenblocker

Wirksamkeitsnachweis	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Hypertonie Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität</li> <li>• unabhängig vom Blutdruck Verbesserung der Prognose nach Herzinfarkt</li> <li>• Senkung der Mortalität bei Herzinsuffizienz</li> <li>• wirksam bei Angina pectoris-Symptomatik</li> </ul>	

Kommunikation mit Patientinnen/Patienten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziele und Nutzen der Therapie</li> <li>• bei Komorbidität Diabetes mellitus: Gefahr einer Abschwächung/Maskierung der Symptome des hypoglykämischen Schocks</li> <li>• Gefahr des Rebound-Phänomens</li> <li>• Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen</li> <li>• Celiprolol: gleichzeitige Einnahme von Zitrusfruchtsäften vermeiden</li> </ul>	

Kontraindikationen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einem der sonstigen Bestandteile</li> <li>• manifeste/akute Herzinsuffizienz</li> <li>• kardiogener Schock</li> <li>• AV-Block 2. oder 3. Grades</li> <li>• Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)</li> <li>• sinuatrialem Block</li> <li>• Bradykardie</li> <li>• Hypotonie</li> <li>• metabolische Azidose</li> <li>• bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)</li> <li>• Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen</li> <li>• gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme: MAO-B-Hemmstoffe)</li> <li>• Leberfunktionsstörungen</li> <li>• vasoplastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina)</li> <li>• relativ: COPD, arterielle Verschlusskrankheit, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Psoriasis</li> </ul>	

Dosierung		
<b>Tabelle A3-1:            Tagesdosen der zugelassenen            Betarezeptorenblocker für KHK/Angina pectoris            (alphab. Reihenfolge)</b>		
Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	max. Tagesdosis
Bisoprolol	2,5-5 mg	10 mg
Carvedilol	50 mg	100 mg
Metoprolol	50-100 mg	200 mg
Propranolol	120 mg	160-240 mg

Interaktionen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidiabetika: Maskierung einer Hypoglykämie möglich</li> <li>• NSMRI-Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung</li> <li>• Antiarrhythmika, Narkotika: kardiodepressive Wirkung verstärkt</li> <li>• Cimetidin, Lidocain, Chlorpromazin: Verstärkung der Betarezeptoren-blockierenden Wirkung</li> <li>• Clonidin, Alpha-Methyldopa, Herzglykoside: verstärkte negativ- chrono- und domotrope Wirkung</li> <li>• nichtsteroidale Antiphlogistika: blutdrucksenkende Wirkung geschwächt</li> <li>• Monoaminoxidasehemmer, Sympathomimetika: beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich</li> <li>• Bisoprolol               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sultoprid: erhöhtes Risiko ventrikulärer Anämie</li> <li>- Cholinesterasehemmer: Verstärkung einer Bradykardie</li> <li>- Ergotamin-Derivate: Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen</li> <li>- Beta-Symphomimetika: Wirkungsabschwächung beider Substanzen</li> <li>- Baclofen, Amifostin: erhöhte blutdrucksenkende Aktivität</li> </ul> </li> <li>• Carvedilol               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydralazin, Alkohol: systemische Verfügbarkeit von Carvedilol erhöht</li> <li>- Ciclosporin: Plasmaspiegel von Ciclosporin erhöht</li> </ul> </li> </ul>	

<b>Nebenwirkungen<sup>1</sup></b>		<p>Gabe von Kalziumkanalblockern des Verapamil- und Diltiazemtyp</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gefahr der Abschwächung/Maskierung der Symptome des hypoglykämischen Schocks bei beta-1-selektiven Blockern geringer als unter Beta-1 und 2-Blockern</li> <li>• wegen Gefahr des Rebound-Phänomens (Tachykardien, Blutdruckanstieg, Zittern, vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerz) betablocker nicht abrupt absetzen</li> <li>• Absetzen vor Operationen nicht erforderlich</li> </ul>
-----------------------------------	--	---

<b>Praktischer Rat</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).</li> <li>• Die Dosierung kann für Personen nach akutem Herzinfarkt so titriert werden, dass eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf &lt;math&gt;\leq 70&lt;/math&gt; Schläge pro Minute (Sinusrhythmus) erreicht wird.</li> <li>• Patientinnen/Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat).</li> <li>• Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten Betablocker als blutdrucksenkendes Medikament der ersten Wahl angewendet werden, da eine günstige sekundärpräventive Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos und gegebenenfalls der KHK Symptomatik zu erwarten ist.</li> <li>• Beta-2-Rezeptorenblocker sollen zur Verminderung von Angina pectoris-Symptomen und/oder dadurch zur Verbesserung der Belastungstoleranz angewendet werden. Sie sind wegen der gleichzeitigen Prognoseverbesserung Medikament der ersten Wahl.</li> <li>• sorgfältige Überwachung bei gleichzeitiger</li> </ul>	

<sup>1</sup> die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

## Anhang 4: ACE-Hemmer

**Wirksamkeitsnachweis**

- bei KHK und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Herzinsuffizienz) auch bei niedrigen Ausgangsblutdruckwerten Vorteil in Bezug auf klinische Ereignisse belegt
- bei KHK und normalem bzw. gut eingestelltem Blutdruck und ungestörter LV-Funktion keine zusätzliche Verbesserung der Prognose

**Kommunikation mit Patientinnen/Patienten**

- Ziele und Nutzen der Therapie
- Dauer bis zum spürbaren Wirkeintritt (Symptomverbesserung) kann einige Wochen bis Monate dauern.
- Erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (Husten, Schwindel/symptomatische Hypotension).

**Kontraindikationen**

- Angioödem oder andere Hypersensitivitätsreaktionen auf ACE-Hemmer in der Anamnese
- beidseitige Nierenarterienstenose
- einseitige Nierenarterienstenose bei Einzelniere
- Serum-Kalium > 5,5 mmol/l
- chronische Niereninsuffizienz mit GFR < 30 ml/Min.
- hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
- Herzklappenstenosen
- Schwangerschaft
- symptomatische Hypotension

**Dosierung**

- Nach Möglichkeit Dosis auf die jeweils höchste, in randomisierten Studien ermittelte Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis schrittweise steigern.
- Für höhere Dosierungen konnten verminderte Hospitalisierungsraten gegenüber niedrigen Dosierungen gezeigt werden. Der Effekt auf die Mortalität war dagegen nicht konsistent dosisabhängig.
- Bei einer Vorbehandlung mit einem Diuretikum oder bei sonstigem Salz- und Volumenmangel

- sollte die Initialdosis vorsichtig gewählt werden.
- Grundsätzlich sollten vor dem Start einer ACE-Hemmer Therapie die aktuellen Fachinformationen konsultiert werden.
  - Bei Niereninsuffizienz muss die Dosierung der ACE-Hemmer angepasst werden.

**Tabelle A4-1:**  
**Start- und Zieldosen der zugelassenen ACE-Hemmer für Herzinsuffizienztherapie (alphab. Reihenfolge)**

ACE-Hemmer	Startdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Benazepril	1mal 2,5	2mal 5-10
Captopril*	3mal 6,25	3mal 25-50
Enalapril*	1mal 2,5	2mal 10-20
Fosinopril	1mal 10**	1mal 20
Lisinopril*	1mal 2,5	1mal 35
Perindopril	1mal 2	1mal 4
Quinapril	2mal 2,5	1mal 10-20
Ramipril (Cave: Einstellung nur stationär)	2mal 2,5***	2mal 5 oder 1mal 10
Trandolapril* (nur nach Myokardinfarkt)	1mal 0,5 (1. Tag), 1 x 1 (2. Tag)	1mal 4

**Interaktionen**

- Salzrestriktion und Diuretika: blutdrucksenkender Effekt von ACE-Hemmern erhöht
- NSAR: erhöhtes Risiko einer Nierenfunktionsreduktion mit Hyperkaliämie
- Antidiabetika: verstärkte Blutzuckersenkung

**Nebenwirkungen**

- **Hypotonie:** insbesondere bei dehydrierten Patientinnen/Patienten
  - nach Erstgabe Überwachung für 2-6 Std. (je nach Halbwertszeit).
- Keine Erstgabe bei systolischem Blutdruck < 90 mmHg. Bei asymptomatischer Hypotonie

\* Für diese Substanzen liegen Studien vor, in denen das tatsächliche Überleben von Patienten vergleichend untersucht wurde (Verwendung mortalitätsbezogener Endpunkte).  
 \*\* Bei Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel Startdosis auf 5 mg/d reduzieren.  
 \*\*\* Bei Flüssigkeitsmangel mit niedrigster Startdosis, d. h. 2 x 1,25 beginnen.

sind systolische Blutdruckwerte < 90 mmHg während der Therapie akzeptabel. Bei symptomatischer Hypotonie evtl. zunächst andere Vasodilanzien und Antihypertensiva absetzen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren, bevor die ACE-Hemmerdosis vermindert werden muss.

- **Husten:** etwa 5-10 % der Patientinnen/Patienten (bei asiatischer Herkunft häufiger) leiden unter ACE-Hemmer-Husten.
- **Kreatininanstieg:** Bei den meisten Menschen erfolgt unter ACE-Hemmertherapie ein Kreatininanstieg um etwa 10-15 % des Ausgangswertes. Deshalb besondere Vorsicht bei erhöhten Ausgangswerten und außergewöhnlich starkem Anstieg.
- **Keine weitere Dosissteigerung bei:**
  - Serum-Kalium > 5,0 mmol/l,
  - Serum-Kreatinin > 200 µmol/l (~ 2,3 mg/dl),
  - Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 30 % des Ausgangswertes bei eingeschränkter Nierenfunktion,
  - Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 50 % des Ausgangswertes erhaltener Nierenfunktion.
- Zu Beginn einer ACE-Hemmertherapie kaliumsparende Diuretika oder Kaliumsubstitution aussetzen.
- Angioneurotisches Ödem

Leitlinie der DGP, AWMF-Nr. 020/003). Wird ACE-Hemmer-Husten subjektiv nicht toleriert, kann auf AT1-Rezeptorenblocker umgestellt werden.

- Kontrolle von Kalium, Harnstoff, Kreatinin und Blutdruck:
  - vor Therapie,
  - bei Niereninsuffizienz oder Elektrolytstörungen (insbesondere Kalium) häufiger (unter anderem vor Dosissteigerung),
  - bei klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierung,
  - ansonsten in sechsmonatlichen Intervallen.
- Bei Problemen mit dem Kreatininspiegel engmaschig kontrollieren und ggf. Kooperation mit Fachleuten (Nephrologie) erwägen.
- Ggf. Rat von Fachleuten einholen:
  - wenn bei ACE-Hemmer-Beginn Diuretika hoch dosiert waren (z. B. 80 mg Furosemid/Tag oder mehr),
  - bei Einstellungsproblemen durch Hypotonie, Hyperkaliämie oder erhöhten Nierenretentionswerten (s. u.),
  - bei Herzklappenfehlern.
- ACE-Hemmer wirken nephroprotektiv! Sowohl für ACE-Hemmer als auch für AT1-Rezeptorantagonisten konnte in klinischen Studien eine nephroprotektive Wirkung – unabhängig von der Blutdrucksenkung – bei Personen mit chronischen Nierenerkrankungen belegt werden<sup>\*</sup> [316]. Daher sollte ein üblicher Kreatininanstieg bei solchen Menschen nach Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten zunächst kontrolliert werden. Nur bei einem Anstieg über 30 % ist die Dosierung anzupassen bzw. sollte die Komedikation überprüft werden [259; 317].
- Kontrolle der Selbstmedikation! Insbesondere auf NSAR und COX-2-Inhibitoren achten.

### Praktischer Rat

- Alle Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.
- Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung sowie Reduktion der Morbidität und Sterblichkeit eingesetzt werden.
- „Start low – go slow“ mit niedrigen Startdosen beginnen. Verdoppelung in der Regel alle vier Wochen. In Abhängigkeit von der Pumpfunktion und den klinischen Bedingungen kann auch initial höher und/oder schneller dosiert werden.
- „Wenig ACE-Hemmer ist besser als kein ACE-Hemmer“ – Zieldosis oder höchste tolerierte Dosis anstreben.

### Monitoring:

- Husten kann (ausser UAW) häufig andere Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben. **Deshalb Ursache des Hustens abklären** (siehe entsprechende

<sup>\*</sup> Die nephroprotektive Wirkung von ACE-Hemmern ist bei Typ-1-Diabetes und nichtdiabetischer Nephropathie gut belegt [307-311]. Dagegen fehlen für Patienten mit Typ-2-Diabetes entsprechende große Studien [312]. Für diese Patientengruppe konnte wiederum für AT1-Rezeptorenblocker eine blutdruckunabhängige Nephroprotektion nachgewiesen werden [313-315].

## Anhang 5: AT1-Rezeptorantagonisten

### Wirksamkeitsnachweis



- keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit für AT1-Rezeptorantagonisten
- Da die aktuellen Tagestherapiekosten für AT1-Rezeptorantagonisten deutlich über denen der ACE-Hemmer liegen, gehören diese bei stabiler KHK nicht zu den Arzneimitteln der ersten Wahl.

### Kommunikation mit Patientinnen/Patienten



- Ziele und Nutzen der Therapie.
- AT1-Rezeptorenblocker sind als Mittel der ersten Wahl ACE-Hemmern nicht überlegen.
- ACE-Hemmer, die gut toleriert werden, sollten nicht durch AT1-Rezeptorenblocker ersetzt werden.
- Medikament zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen

### Kontraindikationen



- bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe
- ACE-Hemmer-induziertes Angioödem: Kein Wechsel auf AT1-Rezeptorenblocker nach ACE-Hemmer-induziertem Angioödem unter ambulanten Bedingungen, da Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen.
- Nierenarterienstenose beidseitig oder bei Einzelniere (bzw. Zustand nach Nierentransplantation)
- Primärer Hyperaldosteronismus
- Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie von hämodynamisch relevantem Ausmaß
- Schwere Leberfunktionsstörung (Lebersuffizienz)
- akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris
- Cave: in der Frühphase nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall
- ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonist bereits kombiniert
- Schwangerschaft (mindestens 2. und 3. Trimenon)
- primärer Hyperaldosteronismus

- Losartan (zusätzlich zu den gruppenspezifischen): systolischer Blutdruck unter 90 mmHg

### Dosierung



- Mit niedriger Dosierung beginnen.
- Dosisverdopplung etwa alle 2 Wochen.
- Dosisreduktion bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion (siehe jeweilige Fachinformation)
- zu Beginn der Behandlung engmaschige Überwachung des Blutdrucks empfohlen
  - ggf. Anpassung der Medikation zur Blutdrucksenkung erforderlich

**Tabelle A5-1: Start- und Zieldosen der zugelassenen AT1-Rezeptorantagonisten (alphabetische Reihenfolge)**

AT1-Rezeptorenblocker	Startdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Candesartan	1mal 4	1mal 32
Losartan	1mal 12,5	1mal 50
Telmisartan	1mal 80	-
Valsartan	2mal 40	2mal 160

### Interaktionen



- ACE-Hemmer und Aldosteron-Antagonisten, kaliumsparende Diuretika, Spironolaktone, Eplerenon, nichtsteroidale Antirheumatika, Heparin: erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie, ebenso auch durch nichtsteroidale Antiphlogistika
- Tripel-Therapie (ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, AT1-Rezeptorantagonisten): ausgewählten Personen, in Kooperation mit Fachleuten (Kardiologie/Nephrologie) vorbehalten, erst dann erwägen, wenn Standardkombination mit entsprechenden Zieldosierungen etabliert ist

Nebenwirkungen*		Praktischer Rat	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwindel, Hautausschläge, Orthostasesstörungen, Palpitationen, Angina pectoris-Anfälle, Somnolenz, Obstipation, Schwächegefühl, Müdigkeit, Ödeme, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, erhöhte Kalium- und Kreatininspiegel</li> <li>• <b>Hypotension:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrige Blutdruckwerte (systolisch &lt; 90 mmHg) sind bei asymptomatischen Patienten akzeptabel.</li> <li>- Bei symptomatischer Hypotension Indikation für andere Vasodilanzien und Antihypertensiva überprüfen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren oder letztlich die AT1-Rezeptorenblocker-Dosis vermindern.</li> </ul> </li> <li>• <b>Nierenfunktionsstörung</b></li> <li>• <b>Hyperkaliämie:</b> bei Kaliumserumwerte <math>\geq 5,0</math> mmol/l keine Dosissteigerung!</li> <li>• <b>Ödem</b></li> <li>• <b>Atemwegsinfekt:</b> seltener als bei ACE-Hemmern <math>\rightarrow</math> weniger Therapieabbrüche.</li> <li>• <b>Kreatininanstieg:</b> Bei den meisten Patienten erfolgt unter ACE-Hemmer-Therapie ein Kreatininanstieg um etwa 10-15 % des Ausgangswertes. Deshalb besondere Vorsicht bei erhöhten Ausgangswerten und außergewöhnlich starkem Anstieg.</li> <li>• <b>Keine weitere Dosissteigerung bei:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-Kalium <math>&gt; 5,0</math> mmol/l,</li> <li>- Serum-Kreatinin <math>&gt; 200</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>\sim 2,3</math> mg/dl),</li> <li>- Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 30 % des Ausgangswertes bei Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion,</li> </ul> </li> <li>• Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 50 % des Ausgangswertes bei Menschen mit erhaltener Nierenfunktion.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei allen Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, sollen AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden. Dosisanpassung bei bestehender Niereninsuffizienz,</li> <li>• bei symptomatischer Hypotonie Auftritieren verlangsamen</li> <li>• Bei symptomatischer Hypotonie Verschiebung der zeitlichen Gabe anderer blutdrucksenkender Medikamente erwägen oder Verteilung des ACE-Hemmers bzw. AT1-Rezeptorenblocker auf mehrere Tagesdosen bei erhaltener Gesamtdosis (Compliance kann Adhärenz der Patientinnen/Patienten verringern).</li> </ul> <p><b>Monitoring:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolle von Kalium, Harnstoff, Kreatinin und Blutdruck:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- vor Therapie,</li> <li>- bei Niereninsuffizienz oder Elektrolytstörungen (insbesondere Kalium) häufiger (unter anderem vor Dosissteigerung), bei klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierung,</li> <li>- ansonsten in sechsmonatlichen Intervallen.</li> </ul> </li> </ul>	

\* die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

## Anhang 6: Kalziumkanalblocker

**Wirksamkeitsnachweis**

- Kalziumkanalblocker führen in der Behandlung der KHK zu 25 %iger Reduktion an Angina pectoris ( $p = 0,001$ ) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe (Placebo, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer)
- Kalziumkanalblocker führen in der Behandlung der Angina pectoris zu einer 25 %igen Reduktion an Schlaganfällen ( $p = 0,001$ ) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe (Placebo, Betarezeptorenblocker)
- im Trend ( $p = 0,37$ ) fand sich auch eine Reduktion der Herzinsuffizienz

**Kommunikation mit Patientinnen/Patienten**

- Ziele und Nutzen der Therapie
- Erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (Flush, Kopfschmerzen, Rhythmusstörungen, Bewusstseinsstörung)
- Tabletten mit einem Glas Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen

**Kontraindikationen**

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- unbehandelte systolische Herzinsuffizienz ab NYHA III
- einzelne Substanzen bei Schwangerschaft, z. B. Diltiazem, Lercanidipin (Fachinformation beachten!)
- zusätzlich für Dihydropyridine in den ersten 4 Wochen nach Herzinfarkt
- Diltiazem, Verapamil: Herzinsuffizienz, höhergradige AV-Blockierungen, Sinusknotensyndrom, Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko der Auslösung einer Kammer-tachykardie), Bradykardie
  - Vorsicht bei Anwendung mit Betarezeptorenblockern (keine i. v.-Gaben)

**Dosierung**

- Dosisanpassungen bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- Amlodipin, Nifedepin, Nisoldipin, Verapamil nicht dialysierbar
- Felodipin gering dialysierbar

**Tabelle A6-1: Dosierung der Kalziumkanalblocker (alphabetische Reihenfolge)**

Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	maximale Tagesdosis
Amlodipin	5 mg	10 mg
Diltiazem	240 mg oder 180 mg retard	360 mg
Felodipin	5 mg	10 mg
Israpridin	2,5-5 mg	10 mg
Nicardipin	60 mg	90 mg
Nifedipin retard	40 mg	80 mg
Nisoldipin	10 mg	-
Nitrendipin	1-2 mal 10-20 mg	40 mg
Verapamil	3-4 mal 80-120 mg oder 1-2 mal 120-240 mg retard	480 mg

**Interaktionen**

- Dihydropyridine: Amlodipin, Felodipin, Israpridin, Nicardipin, Nifedepin, Nisoldipin, Nitrendipin
  - CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Erythromycin, Ritonavir, Telithromycin, Nefazodon): Plasmakonzentration von Amlodipin erhöht
  - CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Nevirapin, Rifabutin): möglicherweise verringerte Plasmakonzentration der Dihydropyridine
  - andere blutdrucksenkende Substanzen (z. B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Alpha-1-Blocker, Diuretika): Amlodipin kann antihypertensive Wirkung verstärken
  - Erhöhung des Plasmaspiegels von Digoxin und Theophyllin möglich
- Diltiazem, Verapamil (zusätzlich zu den oben

genannten)

- Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, Inhalationsanästhetika: Verstärkung kardiovaskulärer Wirkungen (AV-Blockade, Herzfrequenz, Blutdrucksenkung)
- Chinidin, Ciclosporin, Midazolam, Prazosin, Carbamazepin: erhöhte Plasmaspiegel dieser Substanzen
- Lithium: Wirkungsabschwächung, verstärkte Neurotoxizität möglich

<b>Nebenwirkungen<sup>1</sup></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wichtigste Nebenwirkungen der Dihydropyridine           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Flush, Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn), Tachykardie, Arrhythmie (sympathotone Gegenregulation), Brustschmerzen, Verschlechterung einer Angina pectoris (kann zu Behandlungsbeginn vorkommen), Zahnfleischhyperplasie, Knöchelschwellung (Beinödeme)</li> </ul> </li> <li>• Diltiazem, Verapamil (zusätzlich zu den oben genannten)           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutdruckabfall, gastrointestinale und neurologische Beschwerden</li> <li>- reversibler Anstieg der Leberenzyme (SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH) und der alkalischen Phosphatase als Zeichen einer akuten Leberschädigung</li> </ul> </li> </ul>	

<b>Praktischer Rat</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langwirksame Kalziumkanalblocker können nachrangig zu Betarezeptorenblockern zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.</li> <li>• Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker bieten gegenüber den Substanzen vom Verapamil- und Diltiazem-Typ den Vorteil der Kombinationen mit Betarezeptorenblockern und geringere Kardiodepression.</li> <li>• Sie sind jedoch im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach In-arkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.</li> <li>• bei KHK und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz Kalziumkanalblocker vermeiden</li> <li>• Kalziumkanalblocker mit kurzer und mittellanger Wirksamkeit (Nifedipin-Typ, Verapamil-Typ, Diltiazem) sind bei Herzinsuffizienz kontraindiziert</li> </ul>	

- bei Amlodipin zeigten sich keine negativen Effekte unter dieser Therapie (Personen nahmen größtenteils keine Betarezeptorenblocker ein)
- bestehende Therapien mit diesen Kalziumkanalblockern bei Diagnostizierung einer chronischen Herzinsuffizienz beenden
- In Ausnahmen können Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz sowie einer begleitenden arteriellen Hypertonie langsam anflutende Dihydropyridine (z. B. Amlodipin) zur Blutdruckeinstellung bzw. zur Therapie der Angina-pectoris-Beschwerden erhalten.
- Kalziumantagonisten wirksam bei der symptomatischen Behandlung einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina)
  - als einzige Ausnahme hier auch einmal rasch freisetzen Arzneimittel von Nifedepin einsetzbar
- Diltiazem, Verapamil
  - Bei Langzeittherapie und andauerndem therapeutischen Effekt wird empfohlen, in Abständen von 2 – 3 Monaten zu überprüfen, ob die Tagesdosis reduziert werden kann.
  - Leberparameter in regelmäßigen Abständen überwachen

<sup>1</sup> die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

## Anhang 7: Nitrate

### Wirksamkeitsnachweis



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

### Kommunikation mit Patientin/Patienten



- Ziele und Nutzen der Therapie
- Erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (starker Blutdruckabfall (Hypotonie) mit reflektorischer Erhöhung der Pulsfrequenz, Schwächegefühl, Schwindel und Benommenheit sowie Kopfschmerzen, Hautrötung, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall)
- Anwendung der Sprays: Sprühstöße in Abständen von etwa 30 Sekunden bei angehaltenem Atem in die Mundhöhle, nicht inhalieren
- Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. mit einem Glas Wasser) einnehmen

### Kontraindikationen



- Überempfindlichkeit gegenüber den einzelnen Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile
- akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps); kardiogener Schock, ausgeprägt Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg);
- gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann
- Vorsicht bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, niedrigen Füllungsdrücken bei akuter Linksherzinsuffizienz bzw. akutem Myokardinfarkt, bei Pericarditis constructiva und Perikardtamponade, Aorten- und/oder Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen

- Glyceroltrinitrat (GTN)
  - Asthma bronchiale bzw. andere Atemwegserkrankungen, die mit ausgeprägter Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen (wegen des Gehalts an Levomenthol und Pfefferminzöl)
  - Überempfindlichkeit auch gegenüber dem Farbstoff Conceau 4R
- Isosorbidmononitrat (ISMN), Pentaerythryltetranitrat (PETN), Molsidomin
  - chronische rheumatische Herzkrankheiten

### Dosierung



- Glyceroltrinitrat (GTN)
  - sublingual, Zerkleinsäcke: initial 0,2-0,8 mg, max. 0,8 mg
  - Spray: 1-3 Sprühstöße (entsprechend 0,41 mg-1,23 mg Glyceroltrinitrat)
  - kann bei Nichtansprechen nach 10 Minuten mit der gleichen Dosis wiederholt werden
- Isosorbiddinitrat (ISDN)
  - nicht retardiert: in Ausnahmefällen Dosis von 80 mg täglich möglich (2 mal 40 mg)
  - 2. Tablette nicht später als 8 Stunden nach 1. Tablette einnehmen
  - retardiert: 2. Kapsel nicht später als 6 Stunden nach 1. Kapsel einnehmen
- Isosorbidmononitrat (ISMN)
  - Behandlung mit niedriger Dosierung beginnen und langsam bis zur erforderlichen Höhe steigern

Tabelle A7-1:

Dosierung der zurzeit zur Therapie der Angina pectoris zugelassenen Nitrate und Molsidomin (alphabetischer Reihenfolge)

Wirkstoff	mittlere Tagesdosis	max. Tagesdosis
ISDN	2 mal 10-20 mg	3 mal 10-20 mg
ISDN retard	2 mal 20 mg 1 mal 40 mg 1 mal 60 mg 1 mal 80 mg	3 mal 20 mg 2 mal 40 mg 2 mal 60 mg
ISMN	2 mal 20 mg	3 mal 20 mg
PETN	2-3 mal 50 mg	2-3 mal 80 mg
Molsidomin	2 mal 2 mg	3 mal 4 mg

Interaktionen		Praktischer Rat	
<ul style="list-style-type: none"> <li>andere Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol: blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt</li> <li>insbesondere bei Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil</li> <li>Dihydroergotamin (DHE): Anstieg des DHE-Spiegels (blutdrucksteigernde Wirkung verstärkt)</li> <li>Heparin: Wirkungsabschwächung von Heparin</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.</li> <li>Nitrate und Nitratanaloga sollten nur zur symptomatischen Behandlung der Angina Pectoris eingesetzt werden.</li> <li>unter engmaschigen Kontrollen der Blutgerinnungsparameter Heparin-Dosis entsprechend anpassen</li> <li>nach Absetzen von Glyceroltrinitrat deutlich verminderte Blutgerinnung (sprunghafte Anstieg der PTT) möglich, Reduktion der Heparin-Dosis erforderlich</li> <li>bei Vorbehandlung mit organischen Nitratverbindungen (z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat) kann höhere Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Erzielung der gewünschten hämodynamischen Wirkung erforderlich sein.</li> <li>Molsidemin ist zugelassen für die Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina Pectoris, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind, nicht vertragen wurden oder nicht ausreichend wirksam waren, sowie bei Patientinnen/Patienten in höherem Lebensalter.</li> </ul>	
<b>Nebenwirkungen</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kopfschmerzen, die meist nach wiederholtem Gebrauch nachlassen (Prävalenz 40%)</li> <li>häufig bei Erstanwendung, aber auch bei Dosiserhöhung: Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension, reflektorische Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie Schwindel- und Schwächegefühl</li> <li>weitere potentielle Nebenwirkungen: Flush, allergische Hautreaktionen, Übelkeit, Erbrechen, Toleranzentwicklung, myokardiale Hypoxämie mit Verstärkung der Angina pectoris Symptomatik</li> <li>Glyceroltrinitrat (GTN), Pentaerythryltetranitrat (PETN)             <ul style="list-style-type: none"> <li>Methämoglobinämie bei hohen Dosen (&gt;20 mg/kg Körpergewicht in Folge Nitritbildung): Zyanose, beschleunigte Atmung</li> </ul> </li> </ul>			

Ersetzt durch Version 1.2-Aufl.

## Anhang 8: weitere Koronartherapeutika

<b>Wirksamkeitsnachweis</b>		<p>Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft, Stillzeit</li> <li>- gleichzeitige Anwendung mit herzfrequenzsenkenden Kalziumkanalblockern wie Verapamil oder Diltiazem nicht empfohlen</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranolazin       <ul style="list-style-type: none"> <li>- mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung</li> <li>- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min)</li> <li>- begleitende Anwendung starker CYP3A4-inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin)</li> <li>- begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kommunikation mit Patientin/Patienten</b>		<b>Dosierung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziele und Nutzen der Therapie</li> <li>• Ivabradin       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabletten müssen einmal morgens und einmal abends während der Mahlzeiten eingenommen werden</li> <li>- nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen</li> </ul> </li> <li>• Ranolazin       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabletten müssen einmal morgens und einmal abends zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (ungeteilt, unzerkaut)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranolazin       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufwärtstitrierung 2 bis 4 Wochen nach Startdosis</li> <li>- vorsichtige Aufwärtstitrierung an Personen, bei denen eine erhöhte Exposition erwartet wird (begleitende Anwendung mittelstarker CYP3A4-inhibitoren (z. B. Diltiazem, Fluconazol, Erythromycin) oder von CYP2D6-inhibitoren (z. B. Paroxetin) sowie von P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin), fehlende CYP2d6-Aktivität (schlechte Metabolisierung), Menschen mit geringem Gewicht (<math>\leq 60</math> kg), Menschen mit mittelgradiger bis schwerer chronischer Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Auswurffraktion &lt; 40 % und/oder NYHA III–IV)</li> </ul> </li> <li>• Ivabradin       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufwärtstitrierung 3 bis 4 Wochen nach Startdosis</li> <li>- bei Ruheherzfrequenz dauerhaft &lt; 50 Schläge/min oder bradykarden Symptomen wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie Dosis ggf. schrittweise auf 2mal 2,5 mg täglich reduzieren</li> <li>- wenn Herzfrequenz weiterhin &lt; 50 Schläge/min bleibt oder Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten, Behandlungsabbruch</li> <li>- vorsichtige Anwendung bei leichter bis mäßiger Hypotonie, mäßiger Leberinsuffizienz sowie bei schwerer Niereninsuffizienz</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kontraindikationen</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</li> <li>• Ivabradin       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ruheherzfrequenz &lt; 60 Schläge/min vor der Behandlung</li> <li>- kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt, schwere Hypotonie (&lt; 90/50 mmHg), schwere Leberinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block, Herzinsuffizienz NYHA Klasse III – IV, Herzschrittmacher-Abhängigkeit, instabile Angina pectoris, AV-Block 3. Grades</li> <li>- Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol),</li> </ul> </li> </ul>		

**Tabelle A8-1:**  
**Start- und Zieldosen der zugelassenen ACE-Hemmer für Herzinsuffizienztherapie (alphab. Reihenfolge)**

Wirkstoff	Startdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Ivabradin	2mal 5	2mal 7,5
Ranolazin	2mal 375	2mal 500 (750 max.)

**Interaktionen**

- Eine Kombination von Ivabradin oder Ranolazin mit Wirkstoffen, die ebenfalls die QTC-Zeit verlängern, sollte vermieden werden.
- Kombination mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Hypericum perforatum [Johanniskraut]): Exposition und Wirksamkeit von Ivabradin und Ranolazin herabgesetzt
- Ivabradin
  - mäßig starke CYP3A4-Hemmern (z. B. Fluconazol)
  - Grapefruitsaft: Ivabradin-Exposition um das 2fache erhöht
  - Johanniskraut: Reduktion der Ivabradin AUC um die Hälfte

**Nebenwirkungen**

- Ivabradin
  - sehr häufig: dosisabhängige und rückbildungsfähige Lichtwahrnehmungen im Sinne isolierter Aufhellungen im Gesichtsfeld (Phosphene), die während oder nach der Behandlung wieder verschwinden
  - häufig: verschwommenes Sehen, Kopfschmerzen, in der Regel während des ersten Behandlungsmahls, Schwindel, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie
- Ranolazin
  - häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Asthenie
  - gelegentlich: Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation, Beklemmung, Insomnie, Lethargie, Synkope, Hypästhesie, Somnolenz, Tremor, orthostatischer Schwindel, verschwommenes Sehen, Sehstörung, Vertigo, Tinnitus, fliegende Hitze, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, Pruritus, Hyperhidrose, Schmerz in den Extremitäten, Dysurie, Hämaturie, Chromaturie, Müdigkeit, peripheres Ödem, Serum-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall,

Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht

**Praktischer Rat**

- Der If-Ionenkanalblocker Ivabradin kann zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Therapie mit Betarezeptorenblockern eingesetzt werden.
- Das Piperazinderivat Ranolazin kann alternativ zur Therapie der Angina pectoris bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern eingesetzt werden.
- Ranolazin kann – bei nicht ausreichender antianginöser Wirkung der Betarezeptorenblocker – in Kombination mit diesen eingesetzt werden.
- größere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber QT-Zeit verlängernden Pharmaka berücksichtigen
- mit Ivabradin behandelte Patientinnen/Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern (anhaltend oder paroxysmal) klinisch überprüfen; einschließlich EKG-Kontrolle, sofern klinisch angezeigt (z. B. bei zunehmender Angina, Palpitationen, unregelmäßigem Puls).
- Einnahme von Johanniskraut sollte während Ivabradinbehandlung eingeschränkt werden
- dringende elektrische Kardioversion erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin-Gabe in Betracht ziehen

## Glossar

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

Begriffe	Definition
----------	------------

<b>akutes Koronarsyndrom (Entitäten)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>instabile Angina pectoris ohne Anstieg von Troponin I oder T</li> <li>NSTEMI: instabile Angina pectoris/Myokardinfarkt mit Anstieg von Troponin I oder T, mit ST-Streckensenkung, T-Abnormalitäten, unspezifische EKG-Befunde, aber ohne ST-Hebung</li> <li>STEMI: Myokardinfarkt mit Troponin I/T- und Enzymveränderungen und infarkttypischen EKG-Veränderungen (initial ST-Hebung) [318]</li> </ul>
--	---

<b>Chelattherapie</b>	Infusionstherapie, wiederholte Gabe (etwa 30 Sitzungen) von Ethylendiamintetraacetat (EDTA), oft in Kombination mit Vitaminen und Mineralien [303]
-----------------------	--

<b>CRP</b>	CRP gilt als klassisches „Akute-Phase-Protein“ (APP), das als generelle, unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse und Tumoren gebildet wird. Der diagnostische Wert ist mit der BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) vergleichbar. Der CRP-Wert ist in der Diagnostik akuter Infektionen der BSG überlegen. [318]
------------	---

<b>CYP2C19</b>	Mikrosomales Enzym, welches im Phase I-Metabolismus einiger relevanter Arzneistoffe (Diazepam, Omeprazol, Clopidogrel) involviert ist
----------------	---

<b>CYP2D6</b>	Mikrosomales Enzym, welches im Phase I-Metabolismus zahlreicher Arzneistoffe (Metoprolol, Flecainid, Tamoxifen und zahlreiche Antidepressiva) involviert ist
---------------	--

<b>CYP3A4</b>	Mikrosomales Enzym, welches im Phase I-Metabolismus etwas der Hälfte aller hepatisch metabolisierter Arzneistoffe (Kaliumanalgetika, Simvastatin, Ciclosporin, Ketokonazol, Metoprolol, Flecainid, Tamoxifen und zahlreiche Antidepressiva) involviert ist
---------------	--

<b>Flush</b>	Anfallsweise Hitzewallung, Rötung von Gesicht und Hals, die in Zyanose umschlägt, Herzjagen, Schwitzen [318]
--------------	--

<b>GUSTO-Score [319]</b>	Abschätzung des Blutungsrisikos durch Punktwerte
--------------------------	--

Bei Vorliegen von ...	... ergibt sich
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 65 Jahre</li> <li>anamnestischer Insult</li> <li>Z.n. Blutungskomplikationen</li> </ul>	je 1 Punkt
<ul style="list-style-type: none"> <li>HK &lt; 30 %</li> <li>Niereninsuffizienz Stadium III oder Serumkreatinin &gt; 1,5 mg/dl</li> <li>Diabetes mellitus</li> </ul>	+ 1 Punkt

Beurteilung: ab 3 Punkte entsprechen einem hohen Blutungsrisiko

Score	Blutungsrisiko
0	3 %
1-2	8-12 %
3-4	30-48 %

Ersetzt durch Version 1.2 Aufkl.

Begriffe	Definition
If-Kanal	„funny“-Strom, der zelleinwärts gerichtet ist und in myozytären Schrittmacherzellen zu einem langsamen Abbau des hyperpolarisierten Membranpotenzials bis zur Depolarisationsschwelle führt. Er wird physiologischerweise durch Neurotransmitter (beta-adrenerge, muskarinerge) moduliert. Er ist für die spontanen diastolischen Depolarisationen des Membranpotenzials der Schrittmacherzellen im Sinusknoten verantwortlich und spielt für die Herzfrequenz eine zentrale Rolle [287]
International Normalized Ratio (INR)	Kenngröße zur Überwachung bei Antikoagulanzen Therapie, Parameter zum Nachweis von Störungen im exogenen System der Blutgerinnung (Faktor II, V, VII, X), mit internationalen Thromboplastinstandard der WHO bestimmt [320]
Lipoprotein (a)	an Lipid gebundenes Protein, das bei der Ultrazentrifugenfraktion in der HDL-Fraktion gefunden wird, Funktion: Cholesteroltransport Leber – Gewebe [320]
Prodrug	Arzneistoff, der als Vorstufe bzw. Derivat appliziert und im Organismus meist enzymatisch zur Wirkform umgewandelt (aktiviert) wird [320]
Prostaglandin-D2-Rezeptor-Subtyp-1 (DP1)	Der Prostaglandin-D2-Rezeptor Subtyp 1 ist ein G-Protein-gekoppelter transmembranöser Rezeptor, der u. a. in Zellen der glatten Muskulatur und in Thrombozyten vorkommt. Stimulation durch das körpereigene Substrat Prostaglandin D2 führt zur vermehrten Bildung von cAMP.
ST-Strecke	Segment zwischen dem Ende des QRS-Komplexes und dem Beginn der T-Welle im EKG [320]

## Literatur

Ersetzt durch Version 1.1, 2. Aufl.

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports>
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. 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.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: [http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II\\_metho.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_metho.htm)
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 2000-2004. 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/index/view>
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):438-519.
8. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60.
9. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Starkin LG, Yancy CW. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. Circulation 2007;116(23):2762-72.
10. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.

12. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
13. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998;2(3):i-88.
14. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, Celik I, Lorenz W. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. *Intensivmed Notfallmed* 2000;37 Suppl. 2:30.
15. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
16. Gum PA, Thamarasan M, Watanabe J, Blackstone EH, Lauer MS. Aspirin use and all-cause mortality among patients being evaluated for known or suspected coronary artery disease: A propensity analysis. *JAMA* 2001;286(10):1187-94.
17. Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346(19):1468-74.
18. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAMAT) Group. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5.
19. Manson JE, Grobbee DE, Stampfer MJ, Taylor JO, Goldhaber SZ, Gaziano JM, Ridker PM, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin in the primary prevention of angina pectoris in a randomized trial of United States physicians. *Am J Med* 1990;89(6):772-6.
20. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326(21):1406-16.
21. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):835-9.
22. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2197-202.
23. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
24. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-304.
25. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(3):306-13.
26. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.

27. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297(18):2018-24.
28. 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: 2010 Mae 15]. Available from: [http://www.iqwig.de/download/A04-01A\\_Abschlussbericht\\_Clopidogrel\\_versus\\_ASS\\_in\\_der\\_Sekundaerprophylaxe.pdf](http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf)
29. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(2):246-51.
30. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998;3(3):257-60.
31. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999;21(4):325-35.
32. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102(6):624-9.
33. Neubauer H, Krüger JC, Lask S, Endres HG, Popirghiea F, Engelhardt A, Bulut D, Mügge A. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol* 2009;98(9):532-40.
34. Berger J, Bugnon O. Herrscht ein weiterer «Sankkrieg»? Clopidogrelgenerika. *Ars Medici* 2010;14:570-2.
35. Darius H, Münzel T, Huber K, Sultan S, Walter U. Clopidogrel Salts - Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. *J Kardiol* 2009;16(11-12):412-6.
36. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De SS, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage IV – Therapiehinweis zu Prasugrel. 2009 [cited: 2010 Mae 15]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-868/2009-08-20-AMR4-SN-Prasugrel.pdf>
38. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
39. Europäische Kommission. Beschluss der Kommission vom 3.12.2010 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Brilique - Ticagrelor" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2010 [cited: 13 Jan 2011]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/dec\\_90969\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/dec_90969_de.pdf)
40. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1(8649):1215-20.

41. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321(8):501-7.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien Clopidogrel (z.B. Plavix, Iscover). 2000 [cited: 2010 Mae 17]. Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-401/2000\\_02\\_16\\_AMR\\_4-Clopidogrel.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-401/2000_02_16_AMR_4-Clopidogrel.pdf)
43. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(1):9-14.
44. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362(15):1374-82.
45. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118(18):1894-909.
46. Trenk D. Proton pump inhibitors for prevention of bleeding episodes in cardiac patients with dual antiplatelet therapy - between Scylla and Charybdis? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47(1):1-10.
47. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Circulation* 2010.
48. Bhatt DL, Cryer BL, Colan CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-17.
49. Laine L, Helnekans C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105(1):34-41.
50. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hultvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374(9694):989-97.
51. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152(6):337-45.
52. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120(23):2322-9.
53. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jorgensen CH, Sorensen R, Abildstrom SZ, Hansen PR, Madsen JK, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153(6):378-86.

54. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8.
55. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9):937-44.
56. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008;42(6):790-805.
57. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(2):117-24.
58. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-74.
59. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282(21):2058-67.
60. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010;103(1):13-28.
61. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Fecknout E, Freedman SB, Gershlick AH, Schlitt A, Tse HF, Verheugt FW, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2009;40(3):428-36.
62. Rubboli A, Colletta M, Valencia J, Capocchi A, Franco N, Zanolla L, La VL, Piovaccari G, Di PG. Periprocedural management and in-hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *J Interv Cardiol* 2009;22(4):390-7.
63. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le BH, Boschat J. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;104(3):338-42.
64. Baran KW, Laccala JM, Cox DA, Song A, Deshpande MC, Jacoski MV, Mascioli SR. A clinical risk score for prediction of stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2008;102(5):541-5.
65. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31(11):1311-8.
66. Testa L, Zoccai GB, Porto I, Trotta G, Agostoni P, Andreotti F, Crea F. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99(12):1637-42.
67. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1967-74.

68. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323(3):147-52.
69. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2000;43:415-23.
70. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5.
71. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2(8533):933-6.
72. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz E, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, ves da SS, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
73. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). *Arzneiverordnungen. Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie.* 22nd ed. Neu-Isenburg: MMI; 2009.
74. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
75. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobner M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2009;31(2):236-44.
76. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
77. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118.
78. Hebert PR, Carriac JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278(4):313-21.
79. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, Larsen G, McCall A, Pineros S, Sales A. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1427-36.
80. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000123.
81. Coppola G, Novo S. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. *Arch Med Res* 2007;38(5):479-88.
82. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81(3):333-5.
83. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(2):139-51.

84. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(1):37-45.
85. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(8):879-87.
86. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340-6.
87. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):640-51.
88. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Kenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(6):616-23.
89. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121(9):1069-77.
90. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan C, Hoymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(3):260-8.
91. Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%. *A cohort study. Eur Heart J* 2007;28(2):154-9.
92. Spencer FA, Allograro J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, Mehta RH, Brieger D. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140(1):857-66.
93. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105(12):1446-52.
94. Wu JM, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7567):522.
95. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(21):2563-71.
96. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61.
97. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and

- cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-407.
98. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-48.
99. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9.
100. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
101. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Steinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M., Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: NCCPC; RCGP; 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40742/40742.pdf>
102. National Cholesterol Education Program (NCEP), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
103. Gohlke H, Albus C, Bönner G, Darius H, Eckert S, Gerber A, Gohlke-Bärwolf C, Gysan D, Hahmann H, Kübler W, Lauterbach KW, Mathes R, Fedel HG, Sauer G, von Schacky C, Schuler G, Siegrist J, Silber S, Tschöpe D, Thier J, Wirth A, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. 2007 [cited: 2010 Apr 08]. Available from: [http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien\\_volltext/2007-10\\_Risikoadjustierte.pdf](http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2007-10_Risikoadjustierte.pdf)
104. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De BG, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Riccio L, Sans-Menendez S, Scholte op RW, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Valma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De CR, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammit M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
105. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
106. Rahilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, Gaziano JM. Cardiovascular benefit of magnitude of low-density lipoprotein cholesterol reduction: a comparison of subgroups by age. *Circulation* 2009;120(15):1491-7.
107. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
108. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292(11):1307-16.

109. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
110. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44(9):1772-9.
111. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80.
112. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-45.
113. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(4):385-92.
114. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
115. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345(8960):1274-5.
116. Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2010; in press.
117. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
118. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
119. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9607):117-25.
120. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
121. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
122. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering

- therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160(4):459-67.
123. McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1238-44.
  124. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, Ko DT, Krumholz HM. Use of ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med* 2008;358(17):1819-28.
  125. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Strategies for prescribing statins. *BMJ* 2008;336(7639):288-9.
  126. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967;20(8):637-48.
  127. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84.
  128. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, Torer P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman R, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61.
  129. ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus (ACCORD). *N Engl J Med* 2010.
  130. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231(4):360-81.
  131. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;8(6):1245-55.
  132. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, Stone NJ, Aldrich RF, Battaglini JW, Moriarty DJ. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69(2):313-24.
  133. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323(19):1289-98.
  134. Digby JE, Lee JM, Choudhury RP. Nicotinic acid and the prevention of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(4):321-6.
  135. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110(23):3512-7.
  136. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2243-50.
  137. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361(22):2113-22.

138. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(19):1787-94.
139. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009.
140. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257(23):3233-40.
141. Ruoff G. Colestipol hydrochloride for treatment of hypercholesterolemia in a family practice: five-year study. *J Am Geriatr Soc* 1978;26(3):121-6.
142. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, Mann JI, Swan J. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992;339(8793):963-9.
143. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Jr., Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978;31(1):5-14.
144. Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL. Effects of colesvelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1198-205.
145. European Medical Agency (EMA). Cholest gel. European Public Assessment Report. 2009 [cited: 2010 Apr 13]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cholestagel/cholestagel.htm>
146. Insull W, Jr., Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, Davidson MH. Effectiveness of colesvelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76(10):971-82.
147. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, Donovan JM, Burke SK, Davidson MH. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110(5):352-60.
148. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, LeBeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23(8):1209-30.
149. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2125-34.
150. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7.
151. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L, Mellars L, Veltri E, Batra V. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001;41(9):943-9.

152. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(5):620-9.
153. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24(8):729-41.
154. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de GE. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358(14):1431-43.
155. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Goulke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359(13):1343-56.
156. Farnier M, Averna M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaro R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-59.
157. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig J, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pro-atheroprotective' functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27(10):1182-90.
158. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):587-95.
159. Ballantyne CM, Hourii J, Nataraj A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107(19):2409-15.
160. Kerzner B, Cohen J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri EP. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91(4):418-24.
161. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri EP. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24(8):717-28.
162. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-91.
163. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(8):1593-602.
164. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931.

165. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165(7):725-30.
166. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey SG. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332(7544):752-60.
167. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey SG, Riemersma RA, Ebrahim SB. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003177.
168. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Katoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: NCCPC;RCGP; 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41700/41700.pdf>
169. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report. *Lancet* 1980;1(8181):1261-7.
170. MRC working party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304(6824):405-12.
171. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekborn T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
172. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279(23):1903-7.
173. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277(9):739-45.
174. Tuomilehto J, Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Elmfeldt D, Berglund G. Coronary artery disease can be prevented by antihypertensive therapy: experiences from the MAPHY Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 7:S75-S76.
175. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259(13):1976-82.
176. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
177. Miller DB. Secondary prevention for ischemic heart disease. Relative numbers needed to treat with different therapies. *Arch Intern Med* 1997;157(18):2045-52.
178. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27(5):335-71.
179. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730-7.

180. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger C, V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneblick EH. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13(1):28-32.
181. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(8):489-97.
182. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28(24):3012-9.
183. Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2009;84(5):718-29.
184. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):351-7.
185. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104(24):2996-3007.
186. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Version 1.0. 2009 [cited: 2009 Dez 21]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>
187. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, Padwal R, Campbell TS, Lindsay MP, Hill MD, Quinn RR, Mahon JL, Herman RJ, Schiffrin EL, Ruzicka M, Larochelle P, Feldman RD, Lebel M, Poirier L, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Trudeau L, Bacon SL, Petrella RJ, Minat A, Stone JA, Drouin D, Boulanger JM, Sharma M, Hamet P, Fodor G, Dresser GK, Carruthers SG, Pylypchuk G, Burgess ED, Burns KD, Vallee M, Prasad GV, Gilbert RE, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, McFarlane PA, Hegele RA, Tobe SW. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2010;26(5):249-58.
188. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9.
189. Bradford WD, Chen J, Krumholz HM. Under-utilisation of beta-blockers after acute myocardial infarction. Pharmacoeconomic implications. *Pharmacoeconomics* 1999;15(3):257-68.
190. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317(7160):713-20.
191. Dahlof C, Dimenas E, Kendall M, Wiklund I. Quality of life in cardiovascular diseases. Emphasis on beta-blocker treatment. *Circulation* 1991;84(6 Suppl):VI108-VI118.
192. Herlitz J, Malmberg K. How to improve the cardiac prognosis for diabetes. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B89-B96.
193. Labbe L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, Hamelin BA. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6

- activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000;10(5):425-38.
194. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(6):594-601.
195. Walle T, Byington RP, Furberg CD, McIntyre KM, Vokonas PS. Biologic determinants of propranolol disposition: results from 1308 patients in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(5):509-18.
196. Thürmann PA, Haack S, Werner U, Szymanski J, Haase G, Drewelow B, Reimann IF, Hipler M, Siegmund W, May K, Hasford J. Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(5):551-3.
197. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26(16):1585-95.
198. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105(13):1585-91.
199. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17(1):104-12.
200. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90(2):762-8.
201. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs. diltiazem in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17(1):76-81.
202. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807-16.
203. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30(19):2337-45.
204. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010.
205. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010.
206. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89(2A):18A-25A.
207. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.

208. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
209. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
210. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
211. Shekelle P, Rich M, Morton S, Atkinson S. Pharmacologic Management of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Effect in Female, Black, and Diabetic Patients, and Cost-Effectiveness. Evidence Report/Technology Assessment No. 82 (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-97-0004). AHRQ Publication Number 03-E045. 2003 [cited: 2008 Okt 10]. Available from: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/heartfailure/heartfail.pdf>
212. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12(3):192-204.
213. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
214. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.
215. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351(20):2058-68.
216. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25.
217. Pitt B, O'Neill D, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, Bass T, Pepine C, Texter M, Haber H, Uprichard A, Cashin-Hemphill L, Lees RS. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1058-63.
218. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;53(3):672-7.
219. Harrison-Bernard LM, Schulman IH, Raij L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. *Hypertension* 2003;42(6):1157-63.
220. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, Floras JS. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy postmenopausal women. *Hypertension* 2005;45(3):399-405.
221. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95(1):39-45.

222. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Kruger S. Geschlechterunterschiede in der kardiovaskulären Pharmakotherapie. *Internist (Berl)* 2008;49(11):1383-90.
223. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(1):111-4.
224. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, Inman WH. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: studies in prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49(6):431-7.
225. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, Ricci C, Bassein L, Ambrosioni E. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992;4:69-72.
226. Svensson P, de FU, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38(6):E28-E32.
227. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
228. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Hara K, Nagashima M, Yamaguchi J, Origasa H, Urashima M, Ogawa H. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009;30(10):1203-12.
229. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111(8):1012-8.
230. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschopp D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8(4):190-8.
231. Verdecchia P, Calvo C, Morkel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007;16(6):381-91.
232. Dietz R, Dechend P, Yu CM, Bheda M, Ford J, Prescott MF, Keefe DL. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9(3):163-75.
233. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2009;27(7):1493-501.
234. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007;20(1):11-20.
235. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21(10):780-7.
236. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le BS, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):1047-55.

237. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008;26(3):589-99.
238. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370(9583):221-9.
239. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358(23):2433-46.
240. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Chen FPC, Smith BA, Dahlof B. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119(4):530-7.
241. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274(8):620-5.
242. Teerlink JR, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84(9A):94R-102R.
243. Laufs U, Erdmann E. Therapie der Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptoren-Blockern. *Herz Kreisl* 1999;31:363-6.
244. MRC working party. Mild hypertension. Report. *BMJ* 1988;297(6650):739.
245. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Larde J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
246. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27(6):1136-51.
247. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122(4):356-65.
248. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, Jones MP, Schwartz JB. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J Clin Pharmacol* 2000;40(3):219-30.
249. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, Slimko J, Kerwin DR, Schwartz JB. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(2):130-42.
250. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77(9):713-22.
251. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment*. *J Hypertens* 2000;18(5):629-42.
252. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme

- inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
253. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
254. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1139-44.
255. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de FU. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751-6.
256. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansen P, Hansson L, Lanke J, Lindholm LH, de FU, Dahlöf B, Karlberg BE. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J Hypertens* 2002;20(6):1231-7.
257. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96(3):856-63.
258. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990;82(6):1954-61.
259. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-e235.
260. Levine EB, Bernink PJ, Caspi A, Elkayam U, Geltman EM, Greenberg B, McKenna WJ, Ghali JK, Giles TD, Marmor A, Reisin LH, Ammon S, Lindberg E. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000;101(7):758-64.
261. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. *Br Heart J* 1995;73(5):428-33.
262. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH, Smith GW, Norton RL, Stump J. Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 1998;280(2):157-8.
263. Tan LB, Murray RG, Littler WA. Felodipine in patients with chronic heart failure: discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987;58(2):122-8.

264. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(15):1107-14.
265. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978;299(13):695-702.
266. Emanuelsson H, Ake H, Kristi M, Arina R. Effects of diltiazem and isosorbide-5-mononitrate, alone and in combination, on patients with stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(6):561-6.
267. Ankier SI, Fay L, Warrington SJ, Woodings DF. A multicentre open comparison of isosorbide 5-mononitrate and nifedipine given prophylactically to general practice patients with chronic stable angina pectoris. *J Int Med Res* 1989;17(2):172-8.
268. Schneider W, Maul FD, Bussmann WD, Lang E, Hor G, Kaltenbach M. Comparison of the antianginal efficacy of isosorbide dinitrate (ISDN) 40 mg and verapamil 120 mg three times daily in the acute trial and following two-week treatment. *Eur Heart J* 1988;9(2):149-58.
269. Tirlapur VG, Mir MA. Cardiorespiratory effects of isosorbide dinitrate and nifedipine in combination with nadolol: a double-blind comparative study of beneficial and adverse antianginal drug interactions. *Am J Cardiol* 1984;53(4):487-92.
270. Bassan MM, Weiler-Ravell D. The additive antianginal action of oral isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. *Chest* 1983;83(2):233-40.
271. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O. Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. *Circulation* 1983;68(3):568-75.
272. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991;338(8774):1036-9.
273. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338(8):520-31.
274. Abrams J. A reappraisal of nitrate therapy. *JAMA* 1988;259(3):396-401.
275. Corwin S, Reiffel JA. Nitrate therapy for angina pectoris. Current concepts about mechanism of action and evaluation of currently available preparations. *Arch Intern Med* 1985;145(3):538-43.
276. Held M. Effects of nitrates on mortality in acute myocardial infarction and in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34 Suppl 1:25S-8S.
277. Madani U, Lipicky RJ. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(4):611-23.
278. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72(17):1249-56.
279. Akhras F, Hellestrand K, Whalley D, Jackson G. Efficacy of intermittent (eight hours off) transdermal nitrate therapy in stable angina. *Int J Cardiol* 1994;43(3):251-6.
280. Akhras F, Chambers J, Jefferies S, Jackson G. A randomised double-blind crossover study of isosorbide mononitrate and nifedipine retard in chronic stable angina. *Int J Cardiol* 1989;24(2):191-6.

281. Feelisch M. The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1998;358(1):113-22.
282. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, Heilman JM, Hougham AJ, Vollmer MC, Wilson RR. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. Clinically effective without tolerance or rebound. Minitran Efficacy Study Group. Circulation 1995;91(5):1368-74.
283. Wainwright RJ, Foran JP, Padaria SF, Akhras F, Jackson G, Clark AR. The long-term safety and tolerability of transdermal glyceryl trinitrate, when used with a patch-free interval in patients with stable angina. Br J Clin Pract 1993;47(4):178-82.
284. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. Circulation 2002;106(19):310-3.
285. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittleman M, Muller JE, Padma-Nathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000;86(2):175-81.
286. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004;64(16):1757-65.
287. Er F, Hoppe UC. Ivabradin - Ein neues Prinzip zur Herzfrequenzsenkung. Dtsch Med Wochenschr 2005;130(24):1501-2.
288. DiFrancesco D. Cardiac pacemaker I(f) current and its inhibition by heart rate-reducing agents. Curr Med Res Opin 2005;21(7):1115-22.
289. European Medical Agency (EMA). Procoralan. European Public Assessment Report. 2010 [cited: 2010 Jul 08]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/humans/EPAR/procoralan/procoralan.htm>
290. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebourg G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003;107(1):817-23.
291. Tardif JC, Ford I, Terzera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005;26(23):2529-36.
292. Tardif JC, Ponikvarski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009;30(5):540-8.
293. Michels G, Kochanek M, Hoppe UC. Ranolazin - ein ergänzendes Antianginosum. Dtsch Med Wochenschr 2010;135(41):2037-40.
294. European Medical Agency (EMA). CHMP Assessment Report For Latixa. Nonproprietary Name: ranolazine. Procedure No. EMEA/H/C/805. EMEA/CHMP/30876/2008. 2008 [cited: 2010 Feb 12]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ranexa/H-805-en6.pdf>
295. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol 2004;43(8):1375-82.
296. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance

- and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):309-16.
297. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):566-75.
  298. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297(16):1775-83.
  299. Wenger NK, Chaitman B, Vetrovec GW. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99(1):11-8.
  300. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005050.
  301. Robert Koch Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010. *Epidemiol Bull RKI* 2010;30:279-98.
  302. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). 2009 [cited: 2010 Jul 01]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/015-062.htm>
  303. Seely DM, Wu P, Mills EJ. EDTA chelation therapy for cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:32.
  304. Zhuo Q, Yuan Z, Chen H, Wu T. Traditional Chinese herbal products for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004468.
  305. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Int Med* 2002;251(5):372-92.
  306. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano TM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2123-33.
  307. Lewis EJ, Himmelfarb J, Hakim RM, Hakim RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
  308. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(15):939-45.
  309. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352(9136):1252-6.
  310. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354(9176):359-64.
  311. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-

- dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. J Am Soc Nephrol 1999;10(5):997-1006.
312. Sawicki PT. Do ACE inhibitors offer specific benefits in the antihypertensive treatment of diabetic patients? 17 years of unfulfilled promises. Diabetologia 1998;41(5):598-602.
313. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345(12):861-9.
314. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde B, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):851-60.
315. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C, Bingley PJ, Bonifacio E, Palmer JP, Eisenbarth GS, Wolfsdorf J, Skyler JS. The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. Pediatr Diabetes 2009;10(2):97-104.
316. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med 2000;160(5):685-93.
317. Wenzel U, Dominiak P, Neumayer HH, Wolf G. Hemmung der Progression von chronischen Nierenerkrankungen: Therapie durch Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems. Dtsch Arztebl 2003;100(31-32):A-2072-A-2079.
318. Herold G. Innere Medizin. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung. Mit ICD 10-Schlüssel im Text und Suchwortverzeichnis. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: G. Herold; 2010.
319. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993;329(10):673-82.
320. Pschyrembel W, (ed.). Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 260th ed. Berlin: De Gruyter; 2004.