



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Langfassung

Version 1.2
September 2006

basierend auf der Fassung von Juni 2006

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

sowie

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) <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 Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR) <http://www.dgpr.de>
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) <http://www.dgthg.de>

REDAKTION UND PFLEGE

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



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
Wegelystr. 3 / Herber-Lewin-Platz, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504
Fax: 030-4005-2555
Email: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de>

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am 22. Juni 2006 durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 31. Mai 2008 gültig. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat diese Leitlinie am 25.08.2006 als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin äzq gemeinsam mit der Leitlinienkommission der AWMF.

AUTOREN

Die genannten Autoren nahmen als offizielle Vertreter der genannten Fachgesellschaften am Entstehungsprozess teil.

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff*

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Klaus Held*

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

PD Dr. med. Ulrich Laufs*

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Trappe*

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

Prof. Dr. med. Karl Werdan*

Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski*

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

BETEILIGTE

Prof. Dr. med. Christoph Bode

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

Prof. Dr. med. Emmeran Gams

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

Dr. med. Simone Heinemann

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

Prof. Dr. med. Eckart Fleck

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

Dr. med. Christoph Klein

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

PD Dr. med. Brigitte Osswald

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

Prof. Dr. med. Bernhard Rauch

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

Dr. med. Martin Russ

Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe

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

PD Dr. med. Ina Kopp

Moderation

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Monika Leigemann MSc, Lothar Heymans

Redaktion

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger

Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

* Stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften



Ersetzt durch Version 1.4

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass 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 Urhebergesetzes 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

I. Einführung	8
II. Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich	9
Zielsetzung und Fragestellung	9
Adressaten.....	9
III. Quellen / Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen	10
L. Literatur / Kapitel I, II, III	14
IV. Verwendete Abkürzungen	16
A. Empfehlungen und Stellungnahmen	
1. Hintergrund	20
2. Definition und Therapieziele	19
Definition.....	19
Therapieziele	19
3. Epidemiologie	20
4. Schweregrade und Klassifizierungen	21
Stabile Angina pectoris.....	21
Akutes Koronarsyndrom	22
5. Prognose und Risikostratifizierung bei KHK	23
Entscheidungshilfe: Prognose bei stabiler KHK.....	23
6. Basisdiagnostik bei KHK	24
Anamnese.....	24
Körperliche / technische Untersuchungen.....	24
Laboruntersuchungen.....	25
7. Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen	26
Algorithmus – V. a. chronische KHK, Teil 1. Kardiologische Versorgungsebene	26
Algorithmus – V. a. chronische KHK, Teil 2. Kardiologische Versorgungsebene	27
Algorithmus bei bekannter KHK – Primär- bzw. hausärztliche Versorgungsebene	28
Algorithmus bei bekannter KHK – Kardiologische Versorgungsebene	29
Vorstestwahrscheinlichkeit der chronischen koronaren Herzerkrankung	30
Bildgebende Verfahren.....	31
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK.....	32
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK	34
8. Differenzialdiagnose	36
9. Invasive Diagnostik: Indikationen	37
Risikostratifizierung.....	37
Invasive Diagnostik: Bedeutung der Koronarangiographie	37
10. Risikofaktoren-Management, Prävention	39
Fettstoffwechselstörungen.....	39
Hypertonie	39
Diabetes mellitus	40

Psychosoziale Faktoren / Lebensqualität.....	40
Lebensstil: Ernährung, Rauchen, Training, Gewicht.....	40
11. Medikamentöse Therapie	43
Behandlung und Prophylaxe der Angina Pectoris.....	43
Sekundär- / Tertiärprophylaxe	45
Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis.....	46
12. Revaskularisations-Therapie	47
13. Rehabilitation.....	50
Definition und Phasen der Rehabilitation	50
Phase II der Rehabilitation (AHB; AR).....	50
Reha-Inhalte	51
Phase III der Rehabilitation (Langzeitbehandlung)	52
14. Hausärztliche Langzeitbetreuung	53
Lebensqualität	54
KHK-Wahrscheinlichkeit und hausärztliche Aufgaben	54
15. Versorgungskoordination	55
Hausärztliche Versorgung	55
Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie.....	55
Einweisung in ein Krankenhaus	56
Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme.....	56
16. Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement.....	56
H. Hintergrund und Evidenz	
H 1. Hintergrund.....	58
H 2. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 2: Definition und Therapieziele.....	59
Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie	59
H 3. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 3: Epidemiologie.....	61
Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik	61
Epidemiologie und Risikofaktoren	63
H 4. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 4: Schweregrade und Klassifizierungen.....	66
Definition und Klassifikation.....	66
Klassifikation nach klinischer Symptomatik.....	66
A. Klassifikation	68
H 5. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 5: Prognose und Risikostratifizierung bei KHK	72
Definitionen.....	72
Empirische Daten zur Risikoprognose	72
Tabellen zu Kap. 5.....	74
Evidenztablette (Tabelle 1): Absolutes Risiko für Erkrankungen und Tod	74
Evidenztablette (Tabelle 2): Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren	76
Evidenztablette (Tabelle 3): Prognostische Modelle für Patienten mit KHK.....	78
H 6. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 6: Basisdiagnostik bei KHK.....	82
Anamnese.....	82

Risikofaktoren	82
Technische Untersuchungen.....	82
Laboruntersuchungen.....	82
A. Verdacht auf akutes Koronarsyndrom	82
H 7. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 7: Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen	84
Quell-Leitlinien	84
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK	84
Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK	88
H 8. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 8: Differenzialdiagnose	102
H 9. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 9: Invasive Diagnostik - Indikationen.....	104
Indikationsstellung	105
Abschätzung der Indikationsstellung (Prognosebewertung)	105
Spezielle Indikationen.....	106
Kontraindikationen.....	106
H 10. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 10: Risikofaktoren-Management, Prävention.....	114
Fettstoffwechselstörungen.....	114
A. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis.....	114
Hypertonie	119
Diabetes mellitus	120
Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität.....	120
Ernährung.....	121
Alkohol.....	121
Rauchen	121
Training.....	122
Übergewicht.....	122
H 11. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 11: Medikamentöse Therapie.....	139
Behandlung und Prophylaxe der Angina Pectoris.....	139
A. Nitrate.....	139
B. Beta-Rezeptorenblocker.....	139
C. Kalziumkanalblocker	140
Sekundär-/Tertiärprophylaxe	141
A. Thrombozytenaggregationshemmer.....	141
B. Cholesterinsenkende Medikamente	142
C. ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptorantagonisten.....	142
Gripeschutzimpfung.....	143
Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis.....	143
H 12. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 12: Revaskularisationstherapie.....	159
Allgemeine Empfehlung.....	159
Begründung zu 12-1	159
Spezielle Empfehlungen.....	159
Begründung zu 12-2/Hauptstammstenose	159
Begründung zu 12-3/Mehrgefäßerkrankung	161
Begründung zu 12-4/1-Gefäßerkrankung	168

Begründung zu 12-5/1-Gefäßkrankung	171
Begründung zu 12-6/Ältere Patienten	172
Interventionen bei KHK-Patienten mit Diabetes mellitus	174
Sonderfall: Interventionen bei KHK-Patienten nach Herzstillstand	174
Systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Revaskularisationstherapie	175
H 13. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 13: Rehabilitation	177
Definition	177
Phasen der Rehabilitation	177
Zur Stellung der KHK-Rehabilitation im deutschen Gesundheitssystem	177
Phase II (Anschlussheilbehandlung, AHB; Anschluss-Rehabilitation, AR)	178
A. Schnittstellen-Management	178
B. Indikationen	178
C. Inhalte	179
Phase III (Langzeitbehandlung)	180
H 14. Hintergrund und Evidenz zu Kap. 14: Hausärztliche Langzeitbetreuung	187
Studienevidenz zu den Schlüsselempfehlungen	187
Hintergrund: Hausärztliche Langzeitbetreuung	188
A. Ziel der hausärztlichen Langzeitbetreuung	188
B. Barrieren	188
C. Patient im Mittelpunkt: Selbstmanagement	189
D. Studien über tatsächliche Behandlung von KHK in der hausärztlichen Praxis	189
E. Qualitätsmanagement	190
F. Lebensqualität	190
H 15. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 15: Versorgungskoordination	198
Hausärztliche Versorgung	198
Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant)	199
Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie	199
Einweisung in ein Krankenhaus aus dem Bereich: Behandelnder Arzt/Facharzt/Reha	199
Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme	200
H 16. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 16: Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement	202
Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze	202
Interne und externe Qualitätssicherung	203
A. Spezielle Qualitätssicherungsprogramme in der Kardiologie	203
B. Qualitätssicherung im Rahmen der strukturierten Krankenversorgung nach SGB V	203

I. Einführung

Im Rahmen des Programms für VersorgungsLeitlinien **NVL** von Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) haben die zuständigen Fachgesellschaften **inhaltliche Eckpunkte für eine Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK konsentiert**.

Dieser Konsens kam zustande durch Einigung von 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)**, der **Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)** auf einheitliche, wissenschaftlich begründete und praktikable Eckpunkte der Versorgung vom Patienten mit chronischer KHK.

Bei der Formulierung der Schlüsselfragen und Eckpunkte der **NVL** chronische KHK orientierten sich die Experten an den Ausführungen des Leitlinien-Clearingberichtes KHK des deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens.

Der Entwicklungsprozess wurde durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin zwischen Herbst 2002 und Herbst 2005 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport beschrieben [1]. Zusätzlich wird zu jeder NVL ein eigener LL-Report erstellt.

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die Langfassung der Nationalen VersorgungsLeitlinie **chronische KHK**.

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

- 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-Leitlinienreport,
- IV. NVL-Patientenversion,
- V. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für 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 Leitlinienempfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten, eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagement-Systemen hinzuwirken.

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

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden

Die Erarbeitung der **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 [3; 4], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [5; 6] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI [7].

II. Zielsetzung, Adressaten, Anwendungsbereich

Zielsetzung und Fragestellung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patienten mit KHK. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik und Therapie, dieses entspricht dem Ziel der **NVL chronische KHK**.

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

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der VersorgungsLeitlinie die breite Berücksichtigung der Empfehlungen zu folgenden Punkten:

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

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

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

Adressaten

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);

- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Partner), und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

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

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im Programm für NVL und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinienentwicklung [8] entschloss sich die Leitliniengruppe **aufbereitete Evidenzdarlegungen aus internationalen evidenzbasierten Leitlinie aus dem In- und Ausland** zu nutzen, in denen konsentiertere Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden. Inhaltliche Grundlage dieser Empfehlungen sind nachstehend genannte **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-Kreislaufferkkrankungen (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].

Auswahl der 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.

Adaptation der Quell-Leitlinie:

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 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. Zur Vorgehensweise in den einzelnen Kapiteln siehe Tabelle 3.

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.

Tabelle 1: Kurzdarstellung Vorgehensweise / Empfehlungsbegründung

Kapitel-Nr.	Kapitel-Überschrift	Anzahl der graduierten Empfehlungen	Primärer Leitlinienbezug	Besonderheiten
1	Hintergrund	0		
2	Definition und Therapiezeile	0	[15]	
3	Epidemiologie	0		
4	Schweregrade und Klassifizierung	0		
5	Prognose und Risikostratifizierung	0		Auswertung Primärstudien, Evidenztabellen
6	Basisdiagnostik	0	[13; 14]	
7	Spezielle Diagnostik - Nichtinvasive Verfahren – Indikationen	22	[9; 10; 12-14]	Algorithmus neu, Verknüpfung mit Empfehlungen, LL-Synopsen
8	Differenzialdiagnose	0	[14]	
9	Invasive Diagnostik: Indikationen	5	[13; 14]	LL-Synopsen
10	Risikofaktoren-Management, Prävention	20		Auswertung Primärstudien, Evidenztabellen, Darlegung kontroverser Interpretationen der Datenlage
11	Medikamentöse Therapie	15	[15]	Ergänzende Recherche SR;
12	Revaskularisations-Therapie	6		Auswertung Primärstudien, Evidenztabellen, Einbeziehung von Beobachtungsstudien
13	Rehabilitation	13		LL - Übersicht
14	Hausärztliche Langzeitbetreuung	9		Auswertung Primärstudien
15	Versorgungskoordination	0		
	Summe	90		

Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die vorliegende VersorgungsLeitlinie orientiert sich in der Vergabe von Empfehlungsgradierungen am Schema des Scottish Intercollegiate Guidelines Network zur Graduierung der Evidenz [21] (<http://www.sign.ac.uk/>).

Tabelle 2: Evidenzgraduierung der NVL KHK

Evidenzgrad	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1 +	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
2 ++	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
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen- (Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
3	Nicht analytische Studien, z.B. Fallstudien, Fallserien
4	Expertenmeinung

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

Tabelle 3: Einstufung von Leitlinienempfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Symbol	Evidenzgrad
A	Starke Empfehlung	↑↑↑	1
B	Empfehlung	↑	2
C	Offen	↔	3 / 4*

*Auf eine explizite Darstellung der Evidenzgrade der zu Grunde liegenden Literatur wurde auf Grund der Heterogenität der in den Quell-Leitlinien verwendeten Hierarchiesysteme verzichtet. Das in Tabelle 2 dargestellte Grundprinzip fand jedoch, bis auf entsprechend gekennzeichnete Ausnahmen, Beachtung bei der Graduierung der Empfehlungen.

Die in der NVL KHK verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [1], an der Einteilung nach GRADE [22].

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz, z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Dementsprechend wurde ein mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess [23-25] moderiert von Frau PD Dr. Kopp (AWMF), zwischen dem 22.03.2005 und dem 04.07.2005 durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertreter aller an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Waren mehrere Vertreter einer Fachgesellschaft anwesend, war der Leitlinienautor stimmberechtigt, der sich nach eigenem Ermessen mit seinen Vertretern intern besprechen und vorabstimmen konnte.

Tabelle 4: Themen des strukturierten Konsensverfahrens

Kapitel	MODERATION	DATUM	ORT
Kap. 9 Invasive Diagnostik: Indikationen, Kap. 11 Medikamentöse Therapie, Kap. 13 Rehabilitation	Frau PD Dr. Kopp (AWMF)	22.03.2005	Frankfurt a.M.
Kap. 7 Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren Kap. 10 Risikofaktoren-Management, Prävention Kap. 14 Hausärztliche Langzeitbetreuung Kap. 15 Überweiskriterien	PD Dr.rer.physiol. H. Sitter (AWMF) in Vertretung für Frau PD Dr. Kopp	17.05.2005	Frankfurt a.M.
Kap. 7 Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren Kap. 12 Revaskularisationstherapie Kap. 15 Versorgungskoordination	Frau PD Dr. Kopp (AWMF)	04.07.2005	Berlin

Der Ablauf erfolgte in 6 Schritten:

- Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts und
- Gelegenheit zu Notizen zu den Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge zu allen Empfehlungen im Einzel-Umlaufverfahren durch die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge 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.

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 angefordert werden.

Ersetzt durch Version 1.4

L. Literatur / Kapitel I, II, III

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report. 2nd ed. 2004 [cited: 2005 Jul 08]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de>
2. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96 Suppl III:1-60.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dt 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 Februar 2000). 2000 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: 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. Dt Arztebl 1999;96:A-2105-6.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2004. 2004 [cited: 2005 Jul 28]. Available from: <http://www.leitlinienclearing.de>
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). 2005 [cited: 2005 Jul 20]. Available from: <http://www.delbi.de>
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. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Echocardiography, Cheitlin MD. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). 2003 [cited: 2006 Sep 14]. Available from: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/echo/index_clean.pdf
10. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). 2003 [cited: 2006 Sep 14]. Available from: <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/radio/index.pdf>
11. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Eagle KA. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). 2004 [cited: 2006 Sep 14]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/110/14/e340>
12. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002 [cited:



- 2006 Sep 14]. Available from:
http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/exercise_clean.pdf
13. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. 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 (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2005 [cited: 2006 Sep 14]. Available from:
http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf
 14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from:
http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
 15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from:
http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
 16. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2002 [cited: 2005 Jun 23]. Available from:
<http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/khk/00khk/view>
 17. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington (NZ): NZGG; 2001 [cited: 2005 Jul 28]. Available from:
http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf
 18. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 2.01, Stand März 2004. 2004 [cited: 2005 Aug 22]. Available from:
http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf
 19. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sängler S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(1):7-13.
 20. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". 2004 [cited: 2005 Aug 22]. Available from:
<http://www.rheumanet.org/Uploads/content/m1/doc/Methodenreport.pdf>
 21. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323(7308):334-6.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. 1998 [cited: 2005 Jul 28]. Available from:
<http://instruction.bus.wisc.edu/obdemo/readings/ngt.html>

IV. Verwendete Abkürzungen

ACB	Aorto-Coronarer Bypass, vormals ACVB, entspricht CABG
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (Arzneimittel)
ACS	Acute Coronary Syndrome / Akutes Koronarsyndrom
ACVB-Operation	Aorto-coronary Venous [Vein] Bypass Aorto / Coronarer Venenbypass
AHB	Anschlussheilbehandlung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Angio	Angiographie
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Blocker	Angiotensin 1 Rezeptoren-Blocker (Arzneimittel)
AV-Überleitungsstörung	Artrioventrikuläre Überleitungsstörungen
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting / Koronarer Bypass
CAD	Coronary Artery Disease / Koronare Herzkrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHF	Chronic Heart Failure / Herzinsuffizienz
COPD	Chronic Obstructiv Pulmonary Disease / Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DASI	Duke Activity Score Index (Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität)
DES	Drug Eluting Stent / Medikamentenbeschichteter Stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DMP	Disease Management Programm
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
Ges. Chol.	Gesamt-Cholesterin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTN	Glyceroltrinitrat (Arzneimittel)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDC	High Density Cholesterol / s. HDL
HDL	High-Density-Lipoprotein (Cholesterin)
HOCM	Hypertrophische Obstruktive Kardiomyopathie
HWS-BWS-Syndrome	Halswirbelsäulen-Brustwirbelsäulen-Syndrome
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten, 10. Revision
INR	International Normalised Ratio (Laborwert)
ISA	Intrinsische sympathomimetische Aktivität
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbidmononitrat
ITT	Intention To Treat
J	Jahr
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Krankheit
KHK	Koronare Herzkrankheit, synonym Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending / Hezkranzgefäß
LDL-Cholesterol	Low-Density-Lipoprotein (Cholesterin)
LQ	Lebensqualität
LSB	Linksschenkelblock
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebral Event
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MI	Myokardinfarkt



Mort.	Mortalität
MRT	Magnetresonanztomografie
NNT	Number Needed To Treat
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
paA	Partielle antagonistische Aktivität
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention / Perkutane Koronarintervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PJ	Patienten-Jahre
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty / Perkutane transluminale Koronar-Angioplastie
QoL	Quality of Life / Lebensqualität
RCT	Randomised Controlled Trial
RIVA(-Stenose)	Ramus Interventrikularis Anterior / Herzkranzgefäß
SF-36	Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität
SLE	Systemischer Lupus erythematodus
SR	Systematic Review / Systematische Übersichtsarbeit
STEMI	ST-Streckenhebungs-Infarkt
SVR	Sachverständigenrat im Gesundheitswesen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
V. a.	Verdacht auf
VF	Ventricular Flutter / Kammerflattern
VT	Ventricular Tachycardia / Ventrikuläre Tachykardie oder Ventricular Fibrillation / Kammerflimmern
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
Z. n.	Zustand nach

Ersetzt durch Version 1.4



A. Empfehlungen und Stellungnahmen

Ersetzt durch Version 1.4

1. Hintergrund

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien. In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel noch keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in der Gefäßwand vorliegen. Im fortgeschrittenen Stadium entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel, welches sich klinisch in der Regel als Angina pectoris äußert. Die klinischen Manifestationen der KHK, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, und Herzrhythmusstörungen führen die Todesursachenstatistik in Deutschland an.

Grundsätzlich ist bei der koronaren Herzerkrankung zwischen der chronischen KHK und akuten Ereignissen zu unterscheiden. Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden dabei die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind, hierzu gehören die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Das Akute Koronarsyndrom ist nicht Gegenstand der vorliegenden NVL, hierzu wird im Text auf andere Leitlinien verwiesen.

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Angina pectoris Häufigkeit und der damit einhergehenden Beschwerden sowie eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit, die Prävention der klinischen Manifestation der KHK, insbesondere des Myokardinfarktes und der Herzinsuffizienz sowie die Reduktion der Sterblichkeit.

Dabei kommt neben den interventionellen Maßnahmen (Revaskularisation) der medikamentösen Sekundärprophylaxe große Bedeutung zu. Gleiches gilt auch für Maßnahmen, welche einer Verhaltensänderung und damit einer Modifikation der beeinflussbaren Risikofaktoren dienen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und eine genetische Disposition.

Gerade in der Betreuung von Patienten mit einer chronischen KHK spielt die Koordination der Versorgung auf allen Ebenen eine entscheidende Rolle, um die heutzutage vorhandenen therapeutischen Optionen optimal im Sinne des Patienten einsetzen zu können.

2. Definition und Therapieziele

Definition
Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Eine KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Bei häufigem Auftreten von Angina-pectoris-Beschwerden ist die Lebensqualität vermindert.
Therapieziele
Daraus ergeben sich folgende Therapieziele: <ul style="list-style-type: none">• Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem durch<ul style="list-style-type: none">◦ Vermeidung von Angina-pectoris-Beschwerden,◦ Erhaltung der Belastungsfähigkeit,◦ Verminderung von KHK assoziierten psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen);• Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz;• Reduktion der Sterblichkeit.

3. Epidemiologie

Die KHK gehört zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Die chronisch-ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt führen die Todesursachenstatistik in Deutschland (2003) mit 10,9 % und 7,5 % der registrierten Todesfälle an.

Männer weisen eine höhere Rate koronarer Ereignisse (Myokardinfarkt und kardialer Tod) auf als Frauen. Ein mehrfach demonstrierter Zusammenhang besteht auch mit der sozialen Schichtzugehörigkeit.

Für das Auftreten bzw. den Verlauf der KHK ist eine große Zahl von Risikofaktoren identifiziert worden. Das Rauchen, die Bewegungsarmut, Fehlernährung, Übergewicht, genetische Faktoren, der Bluthochdruck und Störungen des Lipidstoffwechsels sind für die Versorgung von größter Bedeutung.

In epidemiologischen Untersuchungen ist die Letalität (case-fatality-rate) beim akuten Herzinfarkt mit 51 % bei Frauen und 49 % bei Männern immer noch sehr hoch. Zwei Drittel dieser Todesfälle ereignen sich vor Klinikaufnahme.

Ersetzt durch Version 4.4

4. Schweregrade und Klassifizierungen

Stabile Angina pectoris

Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CSS)

Definition: Durch körperliche oder psychische Belastung reproduzierbarer Thoraxschmerz, verschwindet in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin.

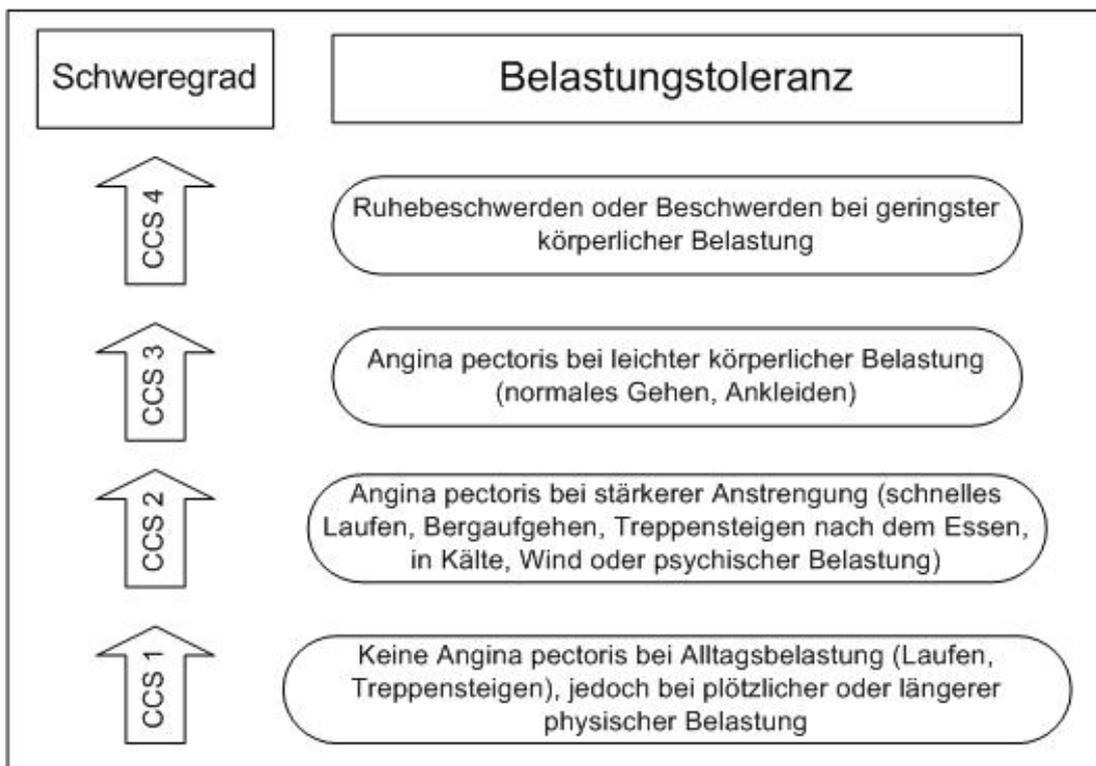


Tabelle 5: Klassifikation der instabilen Angina pectoris (AP)

Schweregrad	Klinische Umstände	Klinische Umstände		
		Klasse A	Klasse B	Klasse C
	Klasse I Neu aufgetretene schwere oder zunehmende AP, keine Ruhe-AP	IA	IB	IC
	Klasse II Ruhe-AP im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48h (subakute AP)	IIA	IIB	IIC
	Klasse III Ruhe-AP innerhalb der letzten 48h (akute Ruhe-AP)	IIIA	IIIB Troponin neg. IIIB Troponin pos.	IIIC
Klasse A: Patienten mit einer extrakardialen Ursache (sekundäre AP)				
Klasse B: Patienten ohne extrakardiale Ursache (primär instabile AP)				
Klasse C: Patienten 2 Wochen nach Myokardinfarkt (postinfarzielle AP)				

Akutes Koronarsyndrom

Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Es hat sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI / instabile Angina) zu unterscheiden.

In der Symptomatik besteht zwischen instabiler Angina pectoris / NSTEMI und STEMI ein fließender Übergang. Leitsymptom ist der retrosternal betonte Brustschmerz, häufig mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arme oder Oberbauch, oft verbunden mit Luftnot, Schweißausbruch, Übelkeit oder anderen vegetativen Zeichen sowie dem Gefühl der Lebensbedrohung. Bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Diabetikern kann die Symptomatik auch stark atypisch bzw. maskiert sein. Charakteristisch für den ST-Streckenhebungsinfarkt ist eine länger anhaltende (> 20 min) und nitrorefraktäre Schmerzsymptomatik. Häufig sind dem eigentlichen Infarkt in den letzten Stunden oder Tagen kurze Schmerzattacken unter geringer Belastung oder sogar im Ruhezustand vorausgegangen.

Quelle:

DGK-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung
http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Akutes_Koronarsyndrom.pdf

DGK-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung
http://www.dgk.org/leitlinien/LL_ACS_Teil_2.pdf

- Weitere Leitlinien zum ACS siehe Kapitel 8. Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom (Verweis).
- Zu Differentialdiagnosen der chron. KHK siehe Kapitel 8. Differenzialdiagnose.

Bei Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom: Stationäre Einweisung !
(Siehe Verweis in Kapitel 8. Differenzialdiagnose)

5. Prognose und Risikostratifizierung bei KHK

Entscheidungshilfe: Prognose bei stabiler KHK

- Das unten genannte Instrument zur Prognoseabschätzung wurde an über 3000 Patienten entwickelt (58% Männer, 42% Frauen), die wegen neue aufgetretener stabiler Angina Pectoris an eines von 156 kardiologischen Zentren bzw. Praxen in Europa überwiesen und ein Jahr später nachuntersucht wurden.
- Die einzelnen Risikofaktoren (linke Tabelle) erhalten Punktwerte gemäß ihrer prognostischen Relevanz.
- Die resultierende Punktsomme (rechte Tabelle) bezieht sich auf das Risiko von Tod jeder Ursache oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt innerhalb des nächsten Jahres.

Risikofaktoren mit Gewichtung als Punktwert gemäß ihrer prognostischen Relevanz

Risikofaktor	Punkte
Komorbidität ¹	
Nein	0
Ja	9
Diabetes	
Nein	0
Ja	6
Stärke der Angina pectoris (AP) ²	
I – normale Aktivität ohne Einschränkungen	0
II – normale Aktivität leicht eingeschränkt	5
III – normale Aktivität stark eingeschränkt	9
Dauer der Beschwerden ³	
≥6 Monate	0
<6 Monate	8
Ruhe-EKG: ST-Senkung oder T-Negativierung	
Nein	0
Ja	3
Linksventrikuläre Dysfunktion (Echo)	
Nein	0
Ja	11

Umrechnung der Punkte in die relative Wahrscheinlichkeit für Tod oder nicht-tödlichen Herzinfarkt (MI) im nächsten Jahr

Punktsumme	Relative Wahrscheinlichkeit für Tod oder MI [%]
0-10	1
11-20	2.5
21-25	5
26-30	9
31-35	14
36-40	23
41-45	35
≥46	45

Modifiziert nach Daly CA et al. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006; 332:262-7

Erläuterungen:

¹ Komorbidität: Eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen: zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Lebererkrankungen, manifeste pAVK, chronische Niereninsuffizienz, chronische obstruktive Lungenerkrankung, chronisch-entzündliche Erkrankung (rheumatoide Arthritis, SLE oder Misch-Kollagenose, Polymyalgia rheumatica usw.), Malignom (derzeit aktiv oder im letzten Jahr diagnostiziert)

² Stärke der Beschwerden (kanadische AP-Klassifikation):

I: normale Aktivität (z.B. Treppen steigen) verursacht keine Beschwerden, AP nur bei sehr starker, rascher oder ausgedehnter Aktivität

II: AP bei schnellen Gehen, Treppensteigen oder Steigungen, bzw. Gehen/ Treppensteigen nach Mahlzeiten, in Kälte, bei Wind oder unter emotionaler Belastung.

III: AP bei ein bis zwei Häuserblöcken (eben) oder einer Treppe (halbes Stockwerk)

³ Dauer der Beschwerden - beachte: je länger desto günstiger die Prognose

6. Basisdiagnostik bei KHK

Die Art und Intensität des diagnostischen Vorgehens richtet sich nach der Art der Beschwerden, der Versorgungsebene und der (Prätest-) Wahrscheinlichkeit für die KHK-Anamnese.

Anamnese

Das Symptom der „Angina pectoris“ zeichnet sich durch folgende Kriterien aus:

Lokalisation	Retrosternal, Ausstrahlung links > rechts, Kiefer, Nacken, Oberbauch, Rücken; in einigen Fällen komplett andere Region mit Ausstrahlung in den Thorax; Thorax manchmal überhaupt nicht betroffen.
Auslösemechanismen	Bei körperlicher oder emotionaler Belastung, Kälte, opulentem Essen etc.
Art	Enge / Druckgefühl, manchmal mit Brennen oder isoliert als Atemnot.
Dauer	Minutenlang im Zusammenhang mit Auslösemechanismus, nicht länger als 20 Minuten.

Die Wahrscheinlichkeit für eine KHK wird außerdem durch folgende Faktoren beeinflusst:

- Alter;
- Geschlecht;
- Hyperlipidämie;
- Diabetes mellitus;
- Arterielle Hypertonie;
- Rauchen;
- Adipositas;
- Bewegungsmangel;
- familiäre Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lbj. (Männer) / vor dem 65. Lbj. (Frauen) – Verwandte 1. Grades;
- psychosoziale Faktoren;
- früheres Inanspruchnahme-Verhalten (z. B.: Neigung zur Somatisierung).

Körperliche / technische Untersuchungen

Untersuchung von Herz- und Gefäßsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Herz / Lunge – Auskultation (Aortenklappenstenose?); • Gefäßstatus (peripher, Carotis); • Größe / Gewicht (BMI).
Zeichen der Herzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Lunge, Lebergröße; • Einflusstauung, feuchte Rasselgeräusche, periphere Ödeme.
Technische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Blutdruckmessung; • Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen.



Laboruntersuchungen

Laborchemische Untersuchungen leisten zur Diagnose einer chronischen KHK nur einen geringen Beitrag. Ein Kleines Blutbild kann helfen, eine Anämie festzustellen. Lipide und Blutzucker dienen der Erhebung des Risikostatus.

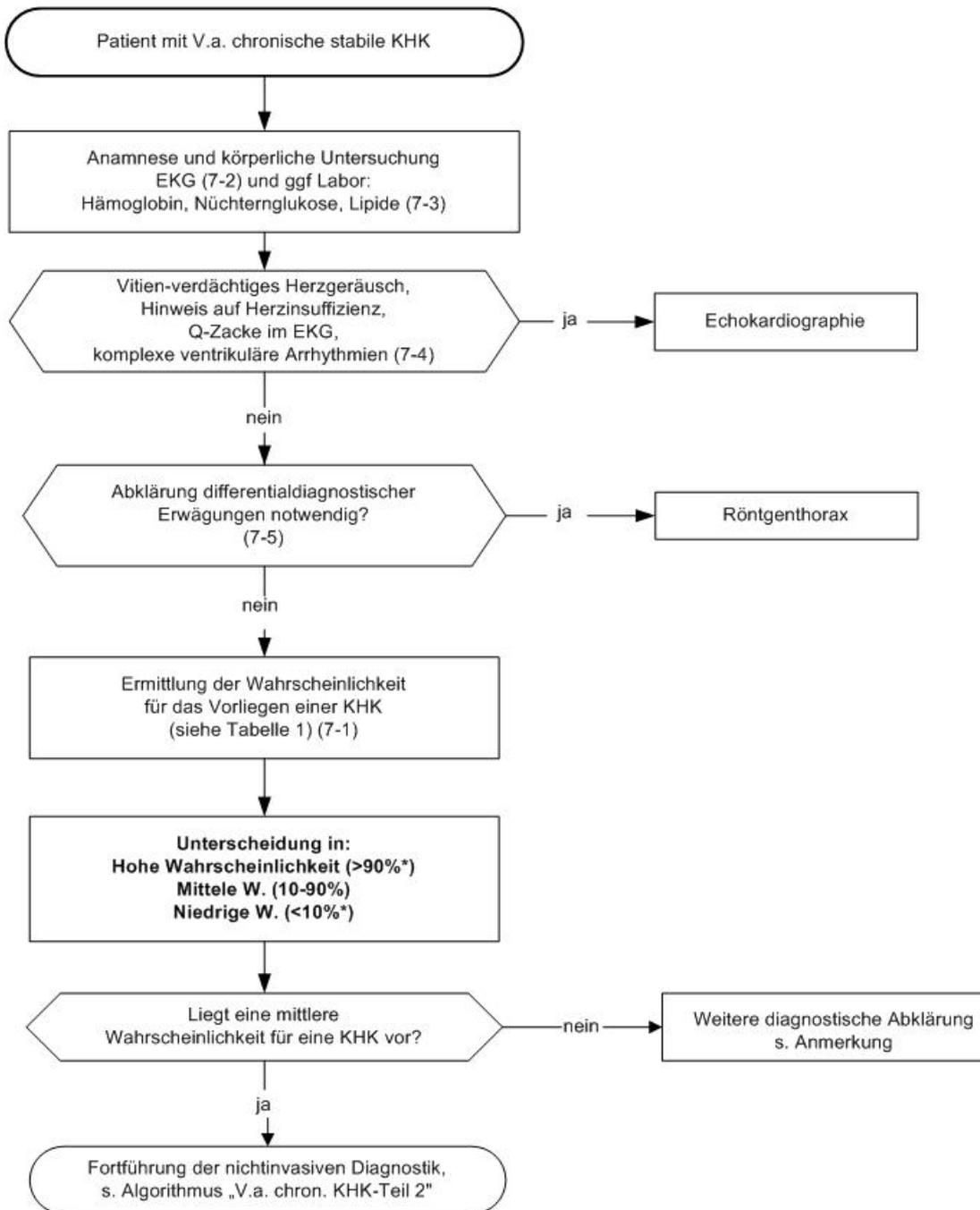
Lebensqualität
(siehe Kap 14. Hausärztliche Langzeitbetreuung)

Ersetzt durch Version 1.4

7. Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen

Algorithmus – V. a. chronische KHK, Teil 1. Kardiologische Versorgungsebene

(verknüpft mit den Empfehlungen)^x



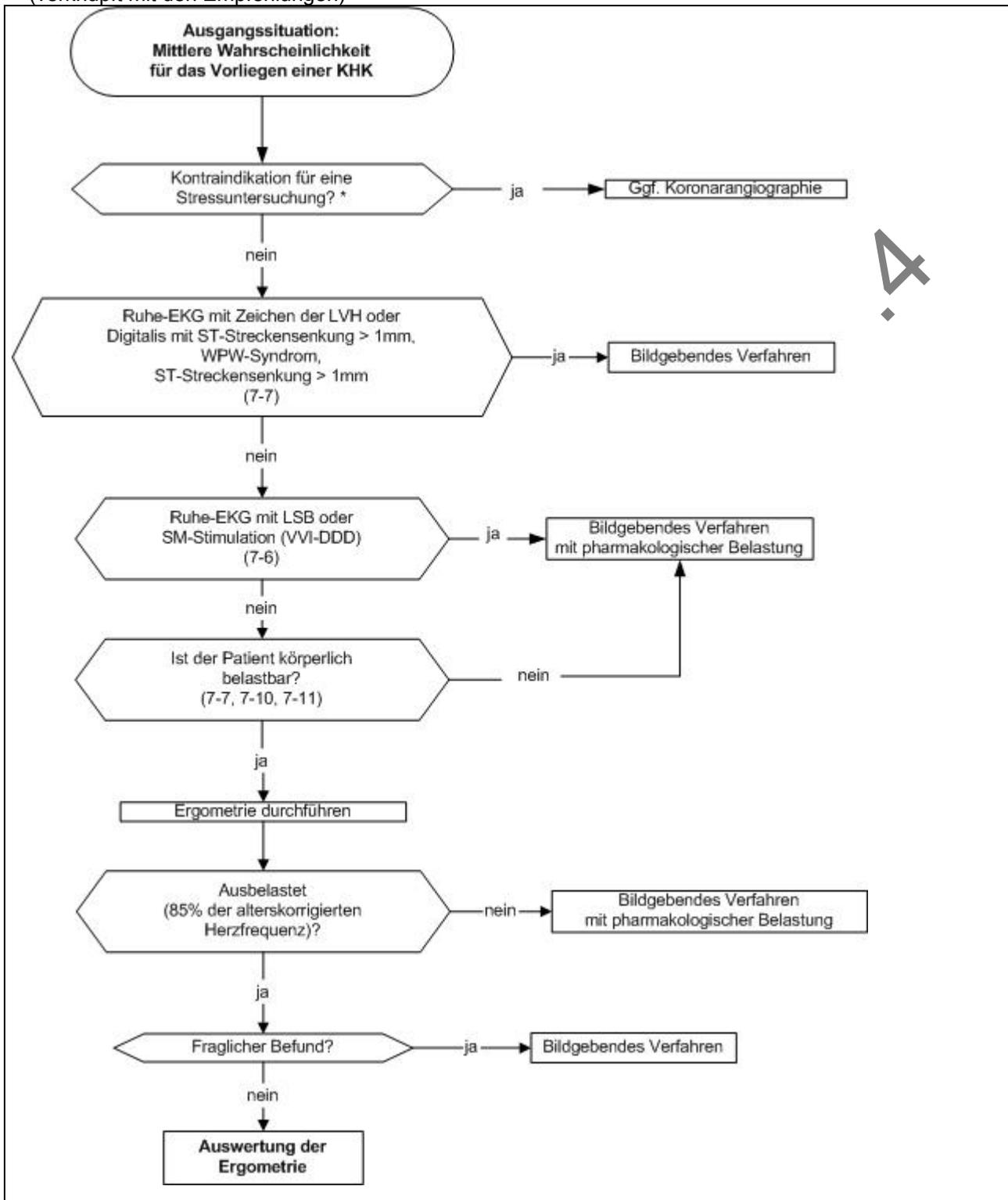
*Weitere diagnostische Abklärung:

Bei hoher oder niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK kommen zur weiteren diagnostischen Abklärung die Ergometrie bzw. bildgebende Verfahren in Betracht; ohne Belastung bei Ruhe-EKG Veränderungen. Bei hoher Wahrscheinlichkeit ggf. auch invasive diagnostische Maßnahmen (siehe Kapitel 9).

^x Die Algorithmen für die kardiologische Versorgungsebene sind mit den Empfehlungen verknüpft. Die Ziffern innerhalb der Aktions- und Entscheidungsknoten beziehen sich auf die entsprechenden Empfehlungen des Kapitels 7.

Algorithmus – V. a. chronische KHK, Teil 2. Kardiologische Versorgungsebene

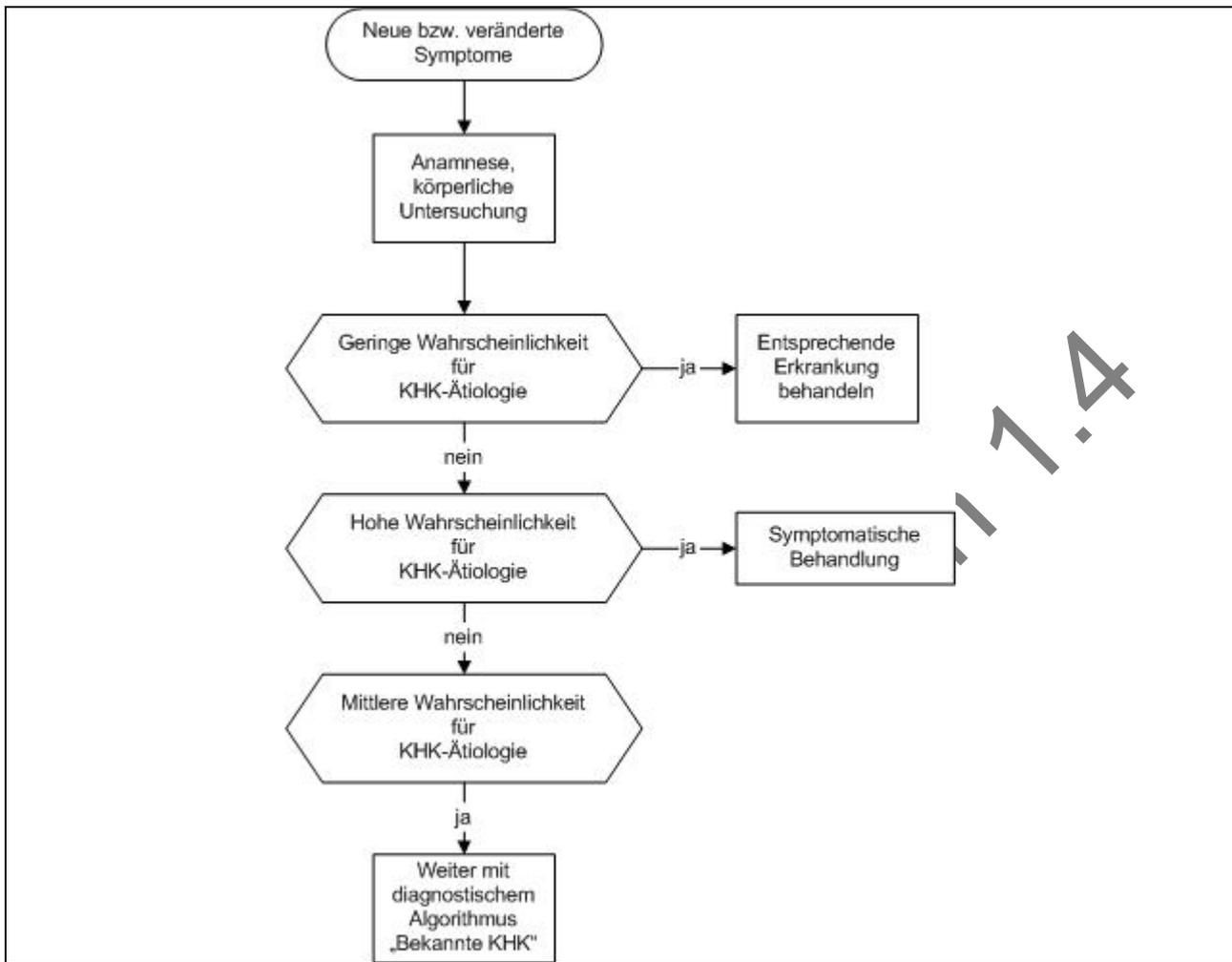
(verknüpft mit den Empfehlungen)^x



* Akuter Myokardinfarkt < 2 Tage, hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen, symptomatische und beträchtliche Aortenklappenstenose, symptomatische Herzinsuffizienz, akute Lungenarterienembolie oder -infarkt, akute Myo- oder Perikarditis, akute Aortendissektion.

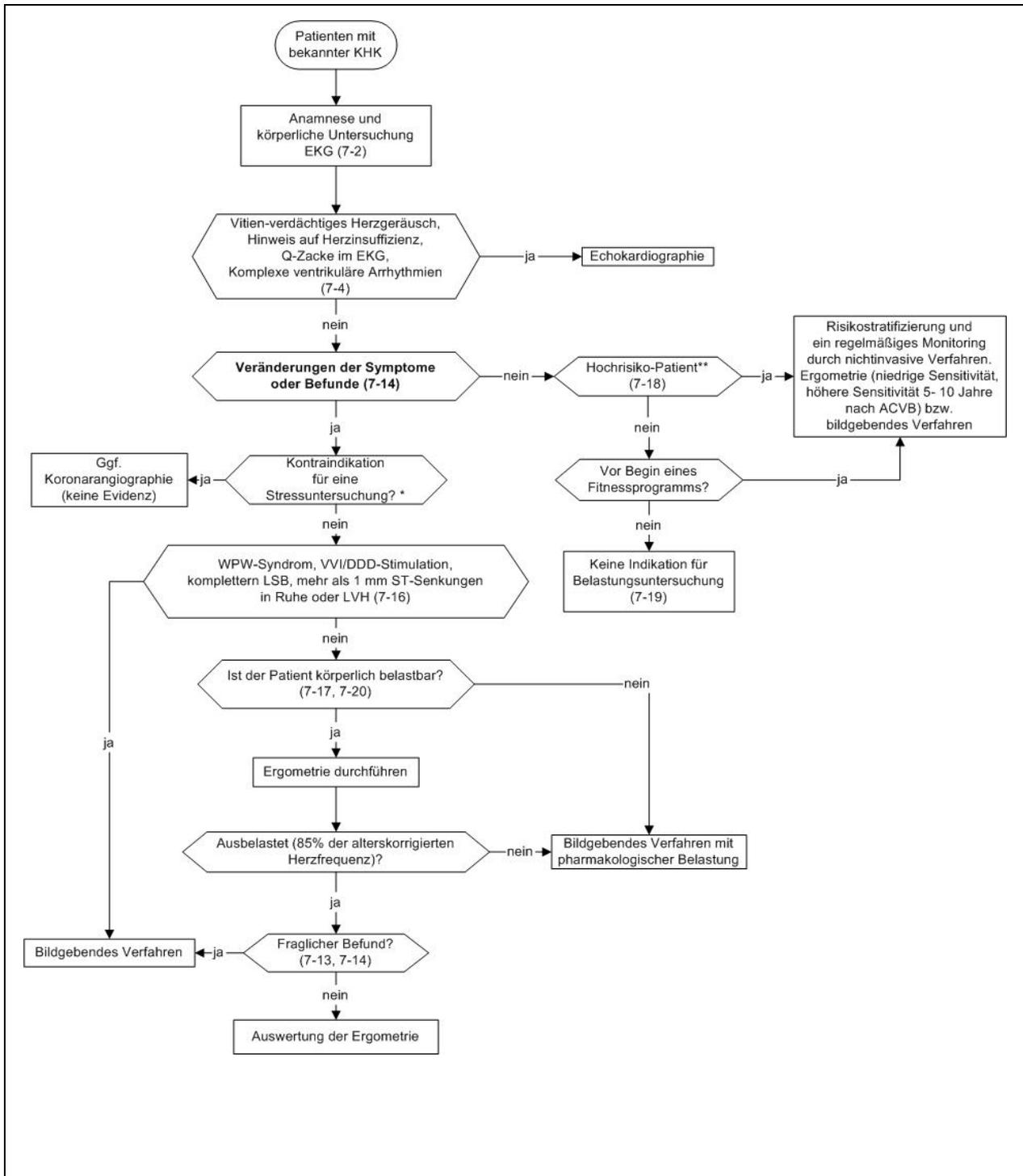
^x Die Algorithmen für die kardiologische Versorgungsebene sind mit den Empfehlungen verknüpft. Die Ziffern innerhalb der Aktions- und Entscheidungsknoten beziehen sich auf die entsprechenden Empfehlungen des Kapitels 7.

Algorithmus bei bekannter KHK – Primär- bzw. hausärztliche Versorgungsebene



Ersetzt durch 1.4

Algorithmus bei bekannter KHK – Kardiologische Versorgungsebene



* **Akuter Myokardinfarkt** < 2 Tage, hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen, symptomatische und beträchtliche Aortenklappenstenose, symptomatische Herzinsuffizienz, akute Lungenarterienembolie oder -infarkt, akute Myo- oder Perikarditis, akute Aortendissektion.

** **Hoch-Risiko-Patienten:** Patienten mit chronischer KHK und eingeschränkter LV-Funktion, Mehrgefäß-erkrankung, proximaler RIVA-Stenose, überlebtem plötzlichem Herztod, Diabetes mellitus, suboptimalem Interventionsergebnis oder mit gefahrgeneigten Tätigkeiten gehören zu den Hochrisiko-Personen.

Vortestwahrscheinlichkeit der chronischen koronaren Herzerkrankung

Die wesentlichen Ziele der Basisdiagnostik sind:

- die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit typischen und atypischen Angina-pectoris-Beschwerden als Grundlage für die Indikation zu einer weiterführenden Diagnostik,
- die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofils zur Planung der Therapie.

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK (siehe Tabelle 5). Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle.

Tabelle 6: Vortest-Wahrscheinlichkeit* für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung aufgrund der Parameter Alter^{xx}, Geschlecht und Symptome in Abhängigkeit des Vorliegens weiterer Risikofaktoren.

Alter [Jahre]	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	Nicht anginöse Brustschmerzen		Atypische Angina		Typische Angina	
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-25	45-79	10-47	80-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

Die erste Zahl steht für das Risiko für Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, die zweite Zahl für Hochrisikopatienten mit Diabetes, Hyperlipoproteinämie und Nikotinabusus.

Alle Aussagen gelten für Patienten mit unauffälligem Ruhe-EKG. Bei ST-Streckenveränderungen oder Q-Zacken steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK weiter.

Typische und atypische Angina-pectoris-Beschwerden

Typische Angina pectoris:

- 1) retrosternale Schmerzen oder Beschwerden;
- 2) durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress provozierbar;
- 3) Besserung durch Ruhe und/oder Nitro.

Atypische Angina pectoris:

Thorakale Schmerzen oder Beschwerden, die einen der o. g. Punkte nicht aufweisen.

Wichtige Anmerkung zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit

CAVE: Die zugrundegelegten Studien wurden in Universitätskrankenhäusern (tertiäre Institutionen) durchgeführt. Eine Überprediktion der KHK bei Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen. Im hausärztlichen Versorgungsbereich ist deshalb Vorsicht gegenüber der Anwendung der Tabellen angebracht.

* Gibbons RJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina (Committee to Update the 1999 Guidelines). Table 10. Comparing Pretest Likelihoods of CAD in Low-Risk Symptomatic Patients With High-Risk Symptomatic Patients—Duke Database (41), p13.

^{xx} Es bestehen keine Daten für das Alter < 30 Jahre oder >69 Jahre. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Wahrscheinlichkeit mit ansteigendem Alter zunimmt.



Bildgebende Verfahren

- Stress-Echokardiographie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dobutamin);
- Myokardszintigraphie (alle gängigen Tracer) mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dipyridamol oder Adenosin);
- Dobutamin Stress Magnetresonanztomografie (DSMR);
- Myokard-Perfusions-MRT mit pharmakologischer Belastung (Dipyridamol oder Adenosin).

Wann immer möglich, sollte eine physiologische (körperliche) Belastung bevorzugt durchgeführt werden.

Ersetzt durch Version 1.4

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK^x	
7-1 Bei der Wahl der bildgebenden Verfahren soll die jeweilige Verfügbarkeit und Erfahrung der Einrichtung mit in Betracht gezogen werden. Die Wahl der bildgebenden Verfahren soll zur Erreichung der bestmöglichen Bildqualität an den jeweiligen Patienten angepasst werden.	↑↑
7-2 Bei allen Patienten ohne offensichtlich nicht-kardialen thorakalen Schmerz soll ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen angefertigt werden.	↑↑
7-3 Bei Patienten mit V.a. KHK sollen bei der initialen Vorstellung die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, positive Familienanamnese und Adipositas abgeklärt und ggf. folgende Blutuntersuchungen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin. • Nüchtern-glucose. • Nüchternfette (Gesamtcholesterin mit LDL und HDL-Fractionen, Triglyzeride). 	↑↑
7-4 Eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe sollen alle Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • Vitien-verdächtigen Herzgeräuschen; • Hinweisen für eine Herzinsuffizienz; • Zustand nach Myokardinfarkt oder Q-Zacken im EKG; • ventrikulären Arrhythmien erhalten. Regelmäßige echokardiographische Routineuntersuchungen bei stabiler Klinik und ohne geplante Therapieänderung sollen nicht durchgeführt werden.	↑↑
7-5 Ein Röntgen-Thorax kann zur Abklärung von differentialdiagnostischen Erwägungen eingesetzt werden.	↔
7-6 <ul style="list-style-type: none"> • Ein Belastungs-EKG soll bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit auf eine KHK aufgrund von Alter, Geschlecht und klinischer Symptomatik durchgeführt werden. • Aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit der ST Strecken, sollten Patienten mit WPW-Syndrom, Schrittmacher-Stimulation (VVI /DDD), ST Strecken-Senkungen in Ruhe >1mm oder Linksschenkelblock nicht ergometrisch untersucht werden. • Patienten mit Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie oder Digitalismedikation und ST-Strecken-Senkungen in Ruhe <1mm können eingeschränkt untersucht werden. 	↑↑
7-7 Bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit oder bei Patienten, die nicht soweit belastungsfähig sind, dass sich im Belastungs-EKG ein relevanter Befund ergeben würde, soll ein bildgebendes Verfahren mit pharmakologischer Belastung durchgeführt werden.	↑↑

^x Die Empfehlungen sind verknüpft mit dem Algorithmus: Verdacht auf chronische KHK, Teil 1 und 2 – Kardiologische Versorgungsebene

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK (Fortsetzung)	
<p>7-8</p> <p>Ein Belastungs-EKG kann bei Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK aufgrund Alter, Geschlecht und klinischer Symptomatik zur Ischämiediagnostik durchgeführt werden.</p>	↔
<p>7-9</p> <p>Bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen eine Ergometrie nicht sinnvoll ist, kann eine Untersuchung mit einem bildgebenden Verfahren mit körperlicher Belastung durchgeführt werden, wenn sie im Ruhe-EKG folgende Veränderungen aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präexzitations-Syndrom (WPW); • mehr als einen Millimeter ST-Senkung. <p>oder es kann eine Myokardperfusions-Untersuchung mit Adenosin oder Dipyridamol durchgeführt werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kammer-Rhythmus durch Schrittmacher; • Links-Schenkel-Block. 	↔
<p>7-10</p> <p>Ein bildgebendes Verfahren mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (abhängig von den Ruhe-EKG Veränderungen) kann bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zur Bestimmung von Ausmaß, Schweregrad und Lokalisation von Ischämie durchgeführt werden.</p>	↔
<p>7-11</p> <p>Ein Myokardperfusions-Untersuchung mit Adenosin oder Dipyridamol soll bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für KHK durchgeführt werden, wenn eine der folgenden EKG-Veränderungen vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kammer-Rhythmus durch Schrittmacher; • Links-Schenkel-Block. 	↑↑
<p>7-12</p> <p>Bei Patienten mit folgenden Ruhe-EKG-Veränderungen soll eine bildgebende Belastungsuntersuchung als Alternative zum Belastungs-EKG bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präexzitations-Syndrom (WPW) ; • mehr als einem Millimeter ST-Senkung in Ruhe inklusive derer mit LVH/Digitalis-Medikation. 	↑↑
<p>7-13</p> <p>Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und nicht aussagekräftiger Ergometrie soll eine bildgebende Belastungsuntersuchung durchgeführt werden.</p>	↑↑

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK*	
7-14 Bei Patienten mit bekannter KHK und Veränderungen der Symptome und Befunde und Verdacht auf Progression soll ein Belastungs-EKG empfohlen werden.	↑↑
7-15 Vor Revaskularisation sollte ein Ischämienachweis vorliegen.	↑
7-16 <ul style="list-style-type: none"> Ein Belastungs-EKG ist bei Patienten mit WPW-Syndrom, VVI/ DDD-Stimulation, komplettem Linksschenkelblock, mehr als 1 mm ST-Senkungen in Ruhe oder Linksherzhypertrophie nicht ausreichend aussagefähig. In diesen Fällen sollte ein bildgebendes Verfahren eingesetzt werden. 	↑
7-17 Bei Patienten mit bekannter KHK und Veränderungen der Symptome und Befunde, die nicht soweit belastungsfähig sind, dass sich im Belastungs-EKG ein relevanter Befund ergeben würde, soll eine bildgebende Untersuchung mittels pharmakologischer Belastung als Alternative zum Belastungs-EKG durchgeführt werden.	↑↑
7-18 <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit chronischer KHK und eingeschränkter LV-Funktion, Mehrgefäßerkrankung, proximaler RIVA-Stenose, überlebtem plötzlichen Herztod, Diabetes mellitus, suboptimalem Interventionsergebnis oder mit gefahrgeneigten Tätigkeiten gehören zu den Hochrisiko-Personen. Bei diesen sollte in enger Kooperation mit Kardiologen eine Risikostratifizierung und ein regelmäßiges Monitoring durch nichtinvasive Verfahren durchgeführt werden (siehe auch Überweisungskriterien Kapitel 15). 	↑
7-19 Die Ergometrie zur Risikostratifizierung bei asymptomatischen Patienten mit bekannter KHK nach Revaskularisation soll nicht durchgeführt werden, da das Untersuchungsergebnis keine sichere Vorhersage zulässt (insuffiziente Daten für definitive Empfehlungen hinsichtlich Testverfahren und Häufigkeit).	↑↑
7-20 Bei Patienten mit bekannter KHK, die trotz Therapie nach symptomfreiem Intervall erneut symptomatisch werden und bei denen die Ischämie lokalisation, die funktionelle Relevanz einer Stenose und / oder Vitalität von Bedeutung ist, sollte eine bildgebende Untersuchung mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung als Alternative zum Belastungs-EKG durchgeführt werden.	↑
7-21 Bei asymptomatischen Patienten mit KHK kann vor Aufnahme eines Fitnessprogramms eine Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung durchgeführt werden. Dies darf keine Barriere darstellen zur Aktivität im Alltag.	↔

* Die Empfehlungen sind verknüpft mit dem Algorithmus bei bekannter KHK – Kardiologische Versorgungsebene.



Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK (Fortsetzung)

7-22

- Zur Evaluierung von Vitalität in dysfunktionalem Myokard können eine Szintigraphie, eine Stress-Echokardiographie, eine Stress-MRT, eine kontrastmittelverstärkte MRT oder eine PET durchgeführt werden.
- Die Hauptindikation für die Vitalitätsdiagnostik sind Patienten mit stabiler chronischer KHK, myokardialer Dysfunktion und Luftnot als Hauptsymptom. Die Wahl des nichtinvasiven Verfahrens sollte anhand der Verfügbarkeit und Erfahrung des jeweiligen Zentrums erfolgen.
- Die meisten Daten liegen für die Szintigraphie und die Stress-Echokardiographie vor. In den letzten Jahren kommt die MRT mit Dobutamin und kontrastmittelverstärkt zum Einsatz und zeigt gute Ergebnisse im Vergleich mit den anderen Techniken und der kontraktilen Erholung.



Ersetzt durch Version 1.4

8. Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnosen der KHK ^x	
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Akuter oder subakuter Myokardinfarkt, Myokarditis, Perikarditis, Aortendissektion, Kardiomyopathie, Vitien (insbesondere Aortenklappenstenose), Mitralklappenprolaps, hypertensive Krisen, (supra-) ventrikuläre Tachykardien, Postkardiotomie-Syndrom (Dressler- Syndrom).
Mediastinale Erkrankungen	Tumor, Raumforderungen, Mediastinitis, Aortenaneurysma.
Pulmonale Erkrankungen	Lungenembolie, Pleuritis, Pneumonie, Pneumothorax, Tumor, Metastasen, Raumforderungen
Erkrankungen des Nervensystems und des Bewegungsapparates	WS-BWS Syndrome, Interkostalneuralgien, Tietze-Syndrom (schmerzhafte Sternalansätze der 2. und 3. Rippe), Morbus Zoster, Myopathien, Metastasen.
Gastrointestinale Erkrankungen	Refluxösophagitis, Hiatushernie, Ösophagus-Divertikel, Ösophagus-Spasmen, Achalasie, Gastritis, Ulcuskrankheit, Gallen-, Pankreas- und Milzerkrankungen, Roemheld-Syndrom.
Vegetative und psychische Erkrankungen	Funktionelle Herzbeschwerden, Panikattacken, latente Depressionen, Hypertentions-Syndrom.

Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom (Verweis)
<p>Die vorliegende VersorgungsLeitlinie bezieht sich ausschließlich auf die chronische KHK. Auf Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom gehen u. a. folgende Leitlinien ein:</p> <p>DGK-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Akutes_Koronarsyndrom.pdf</p> <p>DGK-Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. http://www.dgk.org/leitlinien/LL_ACS_Teil_2.pdf</p> <p>Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Publication: European Heart Journal 24, 28–66 : 2003. Task force of the ESC. http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/18AB1C95-7959-4D2D-A40E-BA51DE4052FA/0/AMI_02.pdf</p> <p>The task force for PCI of the ESC: Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions (2005). http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/8A67A7F4-B954-4137-9E82-BA867FAB1320/0/PCIehi138aheadofpringMarch152005.pdf</p> <p>ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf</p>

^x Die vorliegende VersorgungsLeitlinie bezieht sich auf die chronische KHK

9. Invasive Diagnostik: Indikationen

Risikostratifizierung	
Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK. Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle.	
Abschätzung der Indikationsstellung (Prognosebewertung)	
Gemeinsam mit dem Patienten ist die Entscheidung zur invasiven Diagnostik im Rahmen einer differenzierten Therapieplanung auf der Basis einer individuellen Nutzen- und Risikoabschätzung vorzunehmen. Dabei sind folgende, das individuelle Risiko des Patienten beeinflussenden Faktoren zu berücksichtigen:	
<ul style="list-style-type: none"> • NYHA-Klasse; • Hypertonie-Anamnese; • Infarkt-Anamnese; • ST-Senkung im Ruhe-EKG; 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter; • Geschlecht; • Herzinsuffizienz; • sonstige Manifestationen der Arteriosklerose; • kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe oben).
Invasive Diagnostik: Bedeutung der Koronarangiographie	
Empfehlungen zur diagnostischen Koronarangiographie bei Patienten mit V.a. Angina, einschließlich der Patienten mit bekannter KHK und signifikanter Änderung der Angina-Symptome. Quelle: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf	
9-1 Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom entwickelt haben, empfohlen werden (siehe Verweis in Kapitel 8. Differenzialdiagnose).	↑↑
9-2 Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten mit unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie anhaltender Angina pectoris (CCS Klasse III und IV) empfohlen werden.	↑↑
9-3 Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten mit pathologischem Ergebnis der nichtinvasiven Untersuchungen (siehe Kapitel 7. Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen), unabhängig von der Schwere der Angina pectoris, empfohlen werden.	↑↑

Die diagnostische Koronarangiographie kommt in Betracht für Patienten mit klinischem Risikoprofil (siehe Risikostratifizierung) und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen nichtinvasive Verfahren keine konklusiven Ergebnisse ergeben haben oder diese nicht anwendbar sind.	
9-4 Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben, empfohlen werden ^x .	↑↑
9-5 Die diagnostische Koronarangiographie soll Patienten mit Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz bei unbekanntem Koronarstatus bzw. V.a. Progression der KHK empfohlen werden ^x .	↑↑
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen für Patienten mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit nach nichtinvasiver Diagnostik ^x .	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen für Patienten mit stabiler Angina pectoris (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung, aber ohne nachweisbare Ischämie ^x .	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen nach Intervention (CABG oder PCI) ohne wieder aufgetretene Angina pectoris und ohne nichtinvasiven Ischämienachweis.	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG).	
Die diagnostische Koronarangiographie wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer hohen Komorbidität, bei denen das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose.	

^x Bei nachgewiesener Expertise und adäquater Ausstattung möglicherweise durch Schichtbildverfahren CMR (MSCT) mit hoher Genauigkeit diagnostizierbar (Kapitel 7)

10. Risikofaktoren-Management, Prävention

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

Fettstoffwechselstörungen	
Die LDL-Cholesterinsenkung ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung der Atherosklerose und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Letalität verbunden.	
10-1 Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sollen die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie darstellen, sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend.	↑↑
10-2 Im Rahmen einer medikamentösen Lipid-Senkung stellen aufgrund der überlegenen Datenlage Statine die Medikamente der ersten Wahl dar.	↑↑
10-3 Alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen ein Statin erhalten, da bei ihnen Statine auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen.	↑↑
Siehe auch Kapitel 11. Medikamentöse Therapie, Cholesterinsenkende Medikamente	

Hypertonie	
10-4 Bei allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie soll der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und behandelt werden.	↑↑
10-5 Bei Patienten mit KHK und Blutdruckwerten > 140/ 90 mmHg (Behandlungsziel) ist eine medikamentöse Behandlung indiziert.	↑↑
10-6 Hierbei sollten prioritär Antihypertensiva zum Einsatz kommen, deren Wirksamkeit zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse belegt ist (Diuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, langwirksame Kalziumantagonisten, Angiotensin1-Blocker).	↑↑

Diabetes mellitus	
Patienten mit KHK und Diabetes gehören zu einer Hochrisikogruppe, die ein besonders strenges Risikofaktoren-Management erfordern. Die Therapieziele sind:	
10-7 Normoglykämische Blutzuckereinstellung.	↔
10-8 Blutdrucksenkung < 130 / 80 mmHg.	↑↑
10-9 Senkung der Blutfette, Gewichtsreduktion.	↑↑
siehe auch: Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, http://www.versorgungsleitlinien.de	

Psychosoziale Faktoren / Lebensqualität	
Psychosoziale Risikofaktoren tragen zur Entstehung der KHK bei und beeinflussen deren Prognose negativ.	
Betroffen sind vor allem Patienten mit Depression, fehlendem sozialem und emotionalem Rückhalt.	
10-10 Beim Risikofaktoren-Management sollten die individuellen psychosozialen Risikofaktoren des KHK-Patienten berücksichtigt werden.	↑
10-11 Dazu sind ggf. geeignete unterstützende, psychotherapeutische und/oder medikamentöse Maßnahmen einzuleiten.	↔

Lebensstil: Ernährung, Rauchen, Training, Gewicht	
Ernährung	
10-12 Im Rahmen der Therapie soll der behandelnde Arzt den Patienten über eine KHK-spezifische gesunde Ernährung beraten.	↑
10-13 Es wird eine kaloriengerechte, fettarme, ballaststoffreiche Ernährung empfohlen, die reich an Früchten, Gemüse und Kohlenhydraten ist und wenig gesättigte Fette enthält.	↑

<p>10-14</p> <p>Moderater Alkoholenuss ist – sofern keine Kontraindikationen existieren – in Grenzen erlaubt: Männer < 30 g/Tag, Frauen < 20 g/Tag (1 g Alkohol = 7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100 ml: Bier 2-5; Wein 6-11; Sekt 7-10; Branntwein 32-50). Alkoholenuss soll mit dem Arzt besprochen werden.</p>	<p>↑</p>
--	----------

<p>Rauchen</p>	
<p>10-15</p> <p>Die vollständige Beendigung des Rauchens (Abstinenz) ist die wichtigste therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen.</p>	<p>↑↑</p>
<p>10-16</p> <p>Der behandelnde Arzt soll den Patienten über die besonderen Risiken des Rauchens für die KHK aufklären, spezifisch beraten und dringlich empfehlen, das Rauchen aufzugeben.</p>	<p>↑</p>
<p>10-17</p> <p>Es ist festzustellen, ob der Raucher zu dieser Zeit bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen. Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>↑</p>
<p>Für die Wirksamkeit einiger nichtmedikamentöser Verfahren zur Raucherentwöhnung wie z. B. für die ärztliche Beratung, für Selbsthilfeinterventionen, aber insbesondere auch für verhaltenstherapeutische Methoden gibt es gute Belege.</p>	
<p>Die Wirksamkeit von Nikotin hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen.</p>	
<p>Siehe auch: AkdÄ-Therapieempfehlungen Tabakabhängigkeit, http://www.akdae.de</p>	

<p>Training</p>	
<p>Durch regelmäßiges körperliches Training kann die Morbidität von KHK-Patienten gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.</p>	
<p>10-18</p> <p>Als Anhalt wird ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (3-7 x pro Woche, je 15-60 Minuten) bei 40-60 % der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämiefreien Bereich empfohlen.</p>	<p>↑</p>



Übergewicht	
Body Mass Index und Taillenumfang korrelieren mit der Häufigkeit von KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ-2, arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Störungen der Hämostase.	
10-19 Patienten mit einem Body Mass Index von 27-35 kg/m ² und einer KHK ist nahe zu legen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um 5-10 % zu reduzieren.	↑
10-20 Patienten mit einem Body Mass Index > 35 kg/m ² wird empfohlen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um mehr als 10 % zu reduzieren.	↑

Ersetzt durch Version 1.4

11. Medikamentöse Therapie

Behandlung und Prophylaxe der Angina Pectoris

Bei der Wirkstoffauswahl zur Behandlung der KHK sind neben der Beachtung der Kontraindikationen folgende Kriterien zu beachten:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte, d. h. Reduktion von Morbidität und Letalität;
- Eignung von Wirkungsmechanismus und Wirkungsprofil für die individuelle Indikationsstellung;
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit;
- Patientenpräferenzen für individuelle Therapieziele;
- verantwortlicher Umgang mit Ressourcen.

Nitrate

Nitrate senken durch Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Hieraus erklärt sich die günstige Wirkung der Nitrate auf Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris.

11-1

Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung akuter Anfälle verfügen.

↑↑

11-2

Nitrate haben keinen Einfluss auf die Prognose der KHK. Nitrate und Nitratanaloga sollen deshalb nur zur symptomatischen Behandlung der Angina Pectoris eingesetzt werden.

Die Indikation zu einer Dauertherapie ist immer wieder zu überprüfen.

↑↑

Der Nitrattoleranz kann durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem Nitrat-freien Intervall begegnet werden.

Besondere Vorsicht ist z. B. bei Aortenklappenstenose, bei hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) oder bei Volumenmangel geboten.

Die Interaktion mit Phosphodiesterase-5-Hemmern (Beispiel: Sildenafil, Viagra®) kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen.

Molsidomin hat eine den Nitraten vergleichbare antianginöse Wirkung.

Beta-Rezeptorenblocker	
<p>11-3</p> <ul style="list-style-type: none"> Betablocker senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch Hemmung der Katecholaminwirkung auf Herzfrequenz, Kontraktilität und Blutdruck. Betablocker sind daher zur Verminderung von Angina pectoris-Symptomen und zur Verbesserung der Belastungstoleranz indiziert. 	↑↑
<p>11-4</p> <p>Alle Patienten nach Myokardinfarkt sollen einen Betablocker erhalten, da für sie die Senkung der Sterblichkeit belegt ist.</p>	↑↑
<p>11-5</p> <p>Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert z. B. für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol).</p>	↑↑
<p>11-6</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit Hypertonie reduzieren Betablocker Morbidität und Letalität. Obwohl speziell für Patienten mit stabiler Angina pectoris keine derartigen Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei diesen Patienten akzeptiert. Betablocker werden als blutdrucksenkende Medikamente der 1. Wahl empfohlen, da eine günstige sekundärpräventive Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos und der KHK Symptomatik zu erwarten ist. 	↑

Kalziumkanalblocker	
<p>Kalziumkanalblocker wirken bei der Behandlung der Angina pectoris insbesondere durch die Verringerung der Nachlast und der Kontraktilität.</p>	
<p>11-7</p> <ul style="list-style-type: none"> Für kurzwirksame Kalziumkanalblocker wurde keine Senkung der KHK-Morbidität nachgewiesen. Langwirksame Kalziumkanalblocker (z. B. Verapamil SR, Amlodin) senken die Morbidität bei Patienten mit KHK und Hypertonus. Sie können als Medikamente der 2. Wahl zur Blutdrucksenkung und zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden. Bei einer symptomatischen Behandlung der Angina pectoris ist die Indikation im Rahmen einer Dauertherapie immer wieder zu überprüfen. 	↑
<p>Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.</p>	

Sekundär- / Tertiärprophylaxe	
Thrombozytenaggregationshemmer	
Thrombozytenfunktionshemmer wirken über ihre aggregationshemmende Wirkung antithrombotisch.	
11-8 <ul style="list-style-type: none"> Alle Patienten mit KHK sollten mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Acetylsalicylsäure soll hierfür aufgrund der zahlreichen Belege zur Wirksamkeit Mittel der 1. Wahl sein. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen kommt Clopidogrel zum Einsatz. (siehe Leitlinie der DGK zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf) 	↑↑
Für Acetylsalicylsäure konnte bei Patienten mit einem hohen atherogenen Risiko oder KHK eine Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vaskulären und der gesamten Sterblichkeit belegt werden. Wirksamkeitsunterschiede im Dosisbereich 75-325 mg/d fanden sich nicht.	

Cholesterinsenkende Medikamente	
11-9 HMG CoA Reduktasehemmer (Statine) werden als Therapeutika der 1. Wahl eingesetzt, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Patienten mit KHK belegt wurde.	↑↑
11-10 <ul style="list-style-type: none"> Auch das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko von Patienten mit hohem vaskulärem Risiko und LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L) kann durch Statine gesenkt werden. Alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit profitieren von einer Behandlung mit Statinen - unabhängig von der Höhe der Blutfettwerte. 	↑↑
Für andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäurederivate) liegen zur Sekundärprävention der KHK keine so ausführlichen und konsistenten Daten wie für Statine vor, sie sind daher als Medikamente der 2. Wahl anzusehen. Für Cholesterinaufnahmememmer (Ezetimib) liegen bislang keine ausreichenden Daten zu Sicherheit und Einfluß auf die Morbidität der KHK vor.	
Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert (siehe auch: Cholesterinsenkende Medikamente): <ol style="list-style-type: none"> LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L) / (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, DGIM, DGK); Strategie der festen Dosis (DEGAM). 	

ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptorantagonisten	
ACE-Hemmer	
11-11 Alle Patienten mit Linksherzinsuffizienz sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.	↑↑
11-12 Alle Patienten nach Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.	↑↑
11-13 <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit erhöhtem vaskulärem Risiko und Hypertonie reduzieren ACE-Hemmer die Morbidität und Sterblichkeit. Sie reduzieren im Unterschied zu Betablockern jedoch nicht die Angina pectoris-Beschwerden. Sie werden daher bei Patienten mit KHK und normaler kardialer Pumpfunktion als Medikamente der 2. Wahl zur Blutdruck-Senkung empfohlen. 	↑↑

AT-1-Rezeptorantagonisten	
11-14 Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollen Angiotensin1-Blocker eingesetzt werden.	↑

Grippeimpfung	
11-15 Aktuelle Arbeiten zeigen eine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten mit symptomatischer KHK durch die Gripeschutzimpfung. Daher wird die jährliche Durchführung dieser Maßnahme empfohlen.	↑↑

Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis	
Für folgende Maßnahmen fehlen hinreichende Daten der Wirksamkeit der symptomatischen Behandlung oder prognostischen Besserung der KHK: <ul style="list-style-type: none"> Chelattherapie; Homöopathie; Phytotherapie; peri- und postmenopausale Hormontherapie; Vitaminsupplementierung; Sauerstofftherapi. 	

12. Revaskularisations-Therapie

Einführung, allgemeine Empfehlung und Tabelle

Die Therapie der Patienten mit KHK ist einem ständigen Wandel unterworfen. Dies trifft für alle Behandlungsoptionen medikamentös, interventionell oder chirurgisch zu.

Die kontinuierliche Fortentwicklung der Revaskularisationstechniken zusammen mit der Einführung innovativer Technologien macht deutlich, dass vergleichende Studien das Risiko beinhalten, dass Behandlungsstrategien sich wesentlich (besonders zutreffend für interventionelle Techniken) ändern, noch bevor die randomisierten Studien abgeschlossen und publiziert sind.

Die vorliegenden Empfehlungen begründen sich aus prospektiv-randomisierten Vergleichsstudien und Risiko-adjustierten Analysen großer Behandlungskohorten, untersetzt von Meta-Analysen. Die Behandlungsempfehlungen beruhen auf kontrollierten Studien, Metaanalysen und Registerdaten.

Differenzierende Empfehlungen für Patienten mit Diabetes und / oder reduzierter Ventrikelfunktion können derzeit noch nicht gemacht werden.

12-1

Vor einer Revaskularisation sind Patienten über die Wirksamkeit konservativer, interventioneller und chirurgischer Maßnahmen in Bezug auf die Therapieziele Symptomatik / Lebensqualität und Prognose zu informieren.



Ersetzt durch Version 1.4

Tabelle 7: Konservative Behandlung versus PCI und CABG bei chronischer KHK

Option	konservative Behandlung	PCI	CABG
Definition	Gabe von antianginösen (Nitrate usw.) und prognoseverbessernden Medikamenten (ASS, Betablocker usw.), Modifikation von verhaltensbezogenen Risikofaktoren.	Schnelle Entwicklung von PTCA→Stent→ Stent mit Beschichtung (DES). Konservative Behandlung als Begleittherapie eingeschlossen.	Schnelle Entwicklung zu mehr <ul style="list-style-type: none"> • A.thorac.int. (Mammaria) • OPCAB ect. Konservative Behandlung als Begleittherapie eingeschlossen.
Therapieziel Prognose	Wirksamkeit von Thrombozyten-Aggregationshemmern, Betablockern, Statinen in Plazebo-kontrollierten Studien mehrfach nachgewiesen.	Bisher keine Überlegenheit für Tod/MI im Vergleich zu konservativer Behandlung bei stabiler KHK nachgewiesen.	Überlegenheitsnachweis im Vergleich zu konservativer Behandlung beruht auf älteren Studien (allerdings Fortschritte bei medikamentöser und chirurgischer Therapie); Überlegenheit gegen PCI bisher bei 3-Gefäßerkrankung, reduzierter Kammerfunktion bewiesen.
Therapieziel Symptomatik, Quality of Life	Studienlage weniger eindeutig.	Wirksamer als konservativ.	Effekt nachhaltiger als PCI (auch neue Studien, auch DES, auch im Alter).
bevorzugter Einsatz („Stärken“)	Gut kontrollierte/ kontrollierbare Symptomatik. Patient lehnt invasives Vorgehen ab.	Angina pectoris medikamentös nicht beherrschbar.	Angina pectoris medikamentös nicht beherrschbar. Mehrfäß-Erkrankung, linke Hauptstamm-Stenose.
Abzuratende Indikation („Schwächen“)		Konservativ gut kontrollierte Symptomatik bei Niedrig-Risiko.	Konservativ gut kontrollierte Symptomatik bei Niedrig-Risiko.

Spezielle Empfehlungen	
Die folgenden Empfehlungen gelten für die klinische Situation: Diagnose einer chronischen KHK mit stabiler Angina pectoris / Anginaäquivalent und planbarer Revaskularisation (unabhängig von der Ventrikelfunktion).	
Koronare Herzkrankheit mit signifikanter ($\geq 50\%$) linkskoronarer Hauptstammstenose	
12-2	
<ul style="list-style-type: none"> Bei linkskoronarer signifikanter Hauptstammstenose soll die operative Revaskularisation (ACB) angestrebt werden. Sie ist in Bezug auf Überleben, MACE und Lebensqualität der PCI und der konservativen Therapie überlegen. Inoperablen Patienten und Patienten, die nach sorgfältiger Aufklärung eine operative Revaskularisation ablehnen, kann alternativ die PCI empfohlen werden. Dies gilt für die Therapieziele Verbesserung der Prognose und Lebensqualität. 	
Koronare Mehrgefäßerkrankung mit hochgradigen proximalen Stenosen ($> 70\%$)	
12-3	
<ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung sollen revaskularisierende Maßnahmen empfohlen werden, da dadurch die Lebensqualität erhöht werden kann und sie – nach Expertenmeinung und Registerdaten – auch zu einer Verbesserung der Prognose führen. Bei Mehrgefäßerkrankung soll eine komplette Revaskularisation angestrebt werden. Bei 3-Gefäßerkrankung ist der ACB das primäre Vorgehen und die PCI das sekundäre Vorgehen. 	
12-4	
<p>Patienten mit proximaler RIVA-Stenose ($\geq 70\%$) sollten unabhängig von der Symptomatik einer revaskularisierenden Maßnahme zugeführt werden.</p>	
12-5	
<p>Alle anderen Patienten ohne RIVA-Stenose mit symptomatischer, medikamentös nicht adäquat beherrschbarer Eingefäßerkrankung sollen mit einer revaskularisierenden Maßnahme (in der Regel PCI) aus antianginöser Indikation behandelt werden.</p>	
12-6	
<ul style="list-style-type: none"> Älteren Patienten (> 75 Jahre) mit ausgeprägter, persistierender, trotz medikamentöser Therapie bestehender Symptomatik soll die Revaskularisation empfohlen werden. PCI und ACB führen im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung der KHK, ohne eine erhöhte Sterblichkeit zu bedingen. Sie sollten auch bei alten Patienten mit ausgeprägter persistierender Symptomatik trotz medikamentöser Therapie empfohlen werden. 	

13. Rehabilitation

Definition und Phasen der Rehabilitation	
Definition und Zielsetzung	
Die kardiologische Rehabilitation ist der Prozess, bei dem herzkranken Patienten mit Hilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration wieder zu erlangen und langfristig aufrecht zu erhalten.	
13-1 Die kardiologische Rehabilitation soll ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten sein.	↑↑
13-2 Individuell angepasste Trainingsprogramme sollen die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation bilden.	↑↑
Phasen	
Phase I umfasst die Frühmobilisation der Patienten bereits im Krankenhaus.	
Phase II umfasst die Rehabilitation (ambulant oder stationär), die unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung erfolgt (Anschlussheilbehandlung (AHB), Anschlussrehabilitation (AR)).	
13-3 Phase III sollte als lebenslange Nachsorge und Betreuung am Wohnort in der Regel von niedergelassenen Ärzten ggf. in Verbindung mit ambulanten Herzgruppen geleistet werden.	↑

Phase II der Rehabilitation (AHB; AR)	
Reha-Schnittstellenmanagement	
Nach akutem Koronarsyndrom (ACS) oder Bypass-Operation mit unkompliziertem Verlauf kann die Phase II-Rehabilitation ohne zusätzliches Risiko bereits nach einer Woche begonnen werden.	
Es wird empfohlen, den Übergang von Phase I in Phase II ohne Unterbrechung der Behandlungskette zu gewährleisten.	
13-4 Die Entscheidung, ob die Phase II-Rehabilitation ambulant oder stationär erfolgt, sollte medizinische und psychosoziale Gesichtspunkten den Wunsch des Patienten und die Verfügbarkeit von geeigneten Rehabilitationseinrichtungen berücksichtigen.	↑

Reha-Indikationen	
Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation	
13-5 <ul style="list-style-type: none"> soll nach ST-Hebungsinfarkt empfohlen werden. 	↑↑
13-6 <ul style="list-style-type: none"> sollte auch nach einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non-STEMI) empfohlen werden. 	↑
13-7 <ul style="list-style-type: none"> soll nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) empfohlen werden. 	↑↑
13-8 <ul style="list-style-type: none"> sollte in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI empfohlen werden <ul style="list-style-type: none"> bei ausgeprägtem Risikoprofil, bei besonderem Schulungsbedarf, bei Compliance-Problemen. 	↑

Reha-Inhalte	
Die Inhalte der multidisziplinären kardiologischen Rehabilitation umfassen im Wesentlichen vier Bereiche: <ul style="list-style-type: none"> somatischer Bereich; edukativer Bereich; psychologischer Bereich; sozialer Bereich. 	
Somatischer Bereich	
13-9 <p>Zu den Aufgaben der Phase II-Rehabilitation soll die Risikostratifizierung, medizinische Überwachung, Betreuung und Mobilisierung der Patienten, die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention (einschließlich körperlichem Training) gehören.</p>	↑↑
Edukativer Bereich	
Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten werden folgende Programme und Schulungsinhalte nach Verfügbarkeit und individuellem Bedarf empfohlen:	
<ul style="list-style-type: none"> Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen. 	
<ul style="list-style-type: none"> Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren und Risikoerkrankungen. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Bestandteil und Bedeutung eines gesundheitlich günstigen Lebensstils (z. B. gesunde Ernährung, individuell angepasstes körperliches Training). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Übergewichtige und Raucher. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Stressbewältigung und / oder Entspannungstraining. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutzuckerselbstkontrolle, Blutdruckselbstkontrolle, INR-Selbstkontrolle). 	
13-10	<p>Auch Angehörige betroffener Patienten sollen in die Beratungen und Schulungen einbezogen werden, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (Partnerprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung).</p>
<p>Psychologischer Bereich</p>	
<p>Zu Beginn einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme wird ein validiertes psychologisches / psychiatrisches Screening empfohlen.</p>	
<p>Psychologische und psychoedukative Maßnahmen sind fester Bestandteil einer multidisziplinären Rehabilitation.</p>	
13-11	<p>Bei schweren oder zeitlich andauernden Depressionen sollte eine adäquate Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.</p>
<p>Sozialer Bereich</p>	
13-12	<p>In der kardiologischen Rehabilitation sollte eine bedarfsgerechte, individuelle soziale Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen. Dabei sollte die enge Kooperation mit den nachsorgenden Hausärzten, Betriebsärzten sowie ambulanten sozialen Einrichtungen (ältere Patienten) sowie Kostenträgern empfohlen werden.</p>

<p>Phase III der Rehabilitation (Langzeitbehandlung)</p>	
<p>Bei allen Patienten mit KHK werden regelmäßige Kontrollen der Risikofaktoren sowie kontinuierliche und individuelle Beratung in Bezug auf die notwendigen Maßnahmen zur Sekundärprävention empfohlen (Hausarzt, Kardiologe, Rehabilitationsarzt, Herzgruppenarzt).</p>	
<p>Für Patienten mit KHK (insbesondere nach ACS und / oder nach Bypass-Operation) ist die Teilnahme in einer ambulanten Herzgruppe zur Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und anderer risiko-reduzierenden Lebensstiländerungen empfehlenswert.</p>	
13-13	<p>Bei KHK-Patienten mit limitierender Symptomatik trotz Standardtherapie, ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil, ausgeprägter psychosozialer Problematik sowie bei drohender Berufs- / Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit sollte eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) empfohlen werden.</p>

14. Hausärztliche Langzeitbetreuung

Empfehlungen	
14-1 Patienten mit KHK werden von Ihrem Hausarzt zu regelmäßigen Untersuchungen in die Praxis eingeladen (viertel- bis halbjährlich), die unabhängig von Kontakten geplant werden, die z. B. wegen Verschlechterung, notwendiger Abklärung oder Komorbidität erforderlich sind.	↑
14-2 Bei der regelmäßigen Untersuchung wird eine Anamnese in Bezug auf aktuelle Beschwerden (spezifisch kardiale, aber auch Müdigkeit, Leistungsnick), Belastbarkeit, funktionellen Status (Auswirkungen auf Familie, Beruf, Alltagsaktivitäten, Sport, Sexualeben) erhoben.	↑
14-3 Emotionale Aspekte (Depression, Angst, Sorgen, Enttäuschung), psychosoziale Situation, Krankheits-Vorstellungen und Verhaltensweisen (z. B. übertriebene Schonung) werden erfragt. Im hausärztlichen Gespräch wird eine optimistische Grundeinstellung bzgl. der therapeutischen Möglichkeiten vermittelt.	↔
Im Gespräch sollte dem Patienten eine optimistische Grundeinstellung vermittelt werden, da die Prognose der meisten Patienten mit KHK heute günstig ist.	
14-4 Raucherstatus, körperliche Aktivität, Ernährung, regelmäßige Medikamenten-Einnahme werden evaluiert; ggf. wird der Patient zu einer Verhaltensänderung motiviert, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst.	↑↑
14-5 Der Informationsstand des Patienten in Bezug auf Prognose, die Bedeutung und Behandlung von Beschwerden, Alarmsymptome und Konsequenzen daraus ist regelmäßig zu überprüfen und mit entsprechenden edukativen Angeboten zu verbinden.	↑
14-6 Der Patient wird dazu angeregt, individuelle Therapieziele zu formulieren, welche vom Hausarzt dokumentiert werden. Bei der Untersuchung wird die Umsetzung besprochen.	↔
14-7 Die Abläufe der Praxis sind auf die Durchführung der periodischen Untersuchung einzurichten (Schulung des Praxisteam, Terminplanung, Dokumentation).	↑
14-8 Die körperliche Untersuchung schließt Herz, Lunge, Extremitäten (periphere Pulse, Ödeme), Gewicht (bzw. BMI), Blutdruck und Puls ein.	↑
14-9 Im Herbst wird jedem KHK-Patienten die Grippeimpfung angeboten.	↑↑

Lebensqualität

- Lebensqualität als Ziel präventiver und therapeutischer Maßnahmen (siehe auch Kapitel 13. Rehabilitation) ist definiert als der subjektiv wahrgenommene Gesundheitsstatus im physischen, psychischen und sozialen Bereich.
- Bei der KHK ist die Lebensqualitäts-Diagnostik wegen der Risiken „Depression“, „soziale Isolation“, „Fehlen qualifizierter sozialer Unterstützung“ für Morbidität und Mortalität besonders relevant.
- Die Erfassung der Lebensqualität sollte anhand zuverlässiger, krankheitsspezifischer Messinstrumente (Fragebögen) erfolgen, die geeignet sind, Veränderungen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Rahmenbedingungen und im Therapieverlauf quantitativ abzubilden.

Geeignete Fragebögen

SF 36 in Kombination mit Seattle Angina Questionnaire (SAQ)
(www.sf-36.com - <http://www.outcomes-trust.org/instruments.htm#saq>)

KHK-Wahrscheinlichkeit und hausärztliche Aufgaben

Die hausärztliche Arbeitsmethodik berücksichtigt die Niedrigprävalenz-Situation im unselektierten Krankenkollektiv der Praxis: höchstens 20 % der Patienten mit thorakalen Beschwerden haben eine KHK.

Bei Patienten mit einer nach dem ersten Eindruck niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine KHK (z. B. pleuritische Beschwerden bei akutem Atemwegsinfekt) wird nach Anamnese und körperlicher Untersuchung die KHK-Hypothese nicht weiter verfolgt.

Aufgabe des Hausarztes ist es, eine weiterführende Diagnostik nur ab einem mittleren Wahrscheinlichkeitsbereich durchzuführen bzw. zu veranlassen. In Zusammenhang mit der KHK ergeben sich für den Hausarzt bei Symptompräsentation Thoraxschmerz die folgenden Aufgaben:

- ätiologische Klärung (KHK ja / nein; akutes Koronarsyndrom);
- prognostische Stratifizierung;
- Weiterbehandlung oder Überweisung / Weiterleitung.

15. Versorgungskoordination

Die Betreuung des chronischen KHK-Patienten erfordert die Zusammenarbeit aller Sektoren (ambulant und stationär) und Einrichtungen. Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein.

Hausärztliche Versorgung

Die Langzeit-Betreuung des Patienten und deren Dokumentation sowie die Koordination diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen, z. B. im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms, erfolgen grundsätzlich durch den Hausarzt.

Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollte der Patient gemeinsam mit einem Facharzt für Kardiologie betreut werden.

Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant): Indikationen

Symptome, die mit der KHK in einem engen Zusammenhang stehen können und hausärztlich nicht befriedigend zu klären sind.

Befriedigende symptomatische Behandlung ist auf der hausärztlichen Versorgungsebene nicht möglich (Verschlimmerung – Therapieziel Lebensqualität gefährdet).

Medikamentöse und sonstige Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose sind unzureichend umsetzbar (z. B. Unverträglichkeiten, Interaktionen, Non-Compliance, die durch Facharztbeurteilung optimierbar erscheint – Therapieziel Verbesserung der Prognose gefährdet).

Deutliche Verschlechterung einer bekannten bzw. Verdacht auf neue Herzinsuffizienz, neu aufgetretene, klinisch relevante Rhythmusstörungen (Sicherung der Diagnose und Prognose, ggf. Therapie).

Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie

- Patienten, bei denen ein akutes Koronarsyndrom oder eine Revaskularisations-Maßnahme weniger als ein Jahr zurück liegen.
- Patienten mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz (mindestens Stadium III/IV NYHA, auch anamnestisch).
- Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen (VT, VF, ICD).
- Patienten mit Klappenvitien.

Einweisung in ein Krankenhaus

aus dem Bereich: Behandelnder Arzt / Facharzt / Reha

Indikationen zur stationären Behandlung von Patienten mit chronischer KHK in einer qualifizierten stationären Einrichtung sind insbesondere

- akutes Koronarsyndrom;
- Verdacht auf lebensbedrohliche Dekompensation von Folge- und Begleiterkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus);
- Die Indikation zur invasiven stationären Diagnostik und Therapie muss stufengerecht und risikoadaptiert erfolgen.

Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

- nach akutem ST-Hebungsinfarkt und Nicht-ST-Hebungsinfarkt;
- nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation);
- in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI (z.B. bei ausgeprägtem Risikoprofil, bei besonderem Schulungsbedarf, bei Compliance-Problemen).

16. Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement

- Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet.
- Dabei haben sie die in der Berufsordnung festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen.

Fundstellen zu den verschiedenen Qualitätssicherungsprogrammen finden Sie in der Langfassung der Leitlinie (<http://www.versorgungsleitlinien.de>).



H. Hintergrund und Evidenz

Ersetzt durch Version 1.4

H 1. Hintergrund

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien. In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel noch keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in der Gefäßwand vorliegen. Im fortgeschrittenen Stadium entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel, welches sich klinisch in der Regel als Angina pectoris äußert. Die klinischen Manifestationen der KHK, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, und Herzrhythmusstörungen führen die Todesursachenstatistik in Deutschland an.

Grundsätzlich ist bei der koronaren Herzerkrankung zwischen der chronischen KHK und akuten Ereignissen zu unterscheiden. Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom werden dabei die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind; hierzu gehören die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Das Akute Koronarsyndrom ist nicht Gegenstand der vorliegenden NVL, hierzu wird im Text auf andere Leitlinien verwiesen.

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Angina pectoris Häufigkeit und der damit einhergehenden Beschwerden sowie eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit, die Prävention der klinischen Manifestation der KHK, insbesondere des Myokardinfarktes und der Herzinsuffizienz sowie die Reduktion der Sterblichkeit.

Dabei kommt neben den interventionellen Maßnahmen (Revaskularisation) der medikamentösen Sekundärprophylaxe große Bedeutung zu. Gleiches gilt auch für Maßnahmen, welche einer Verhaltensänderung und damit einer Modifikation der beeinflussbaren Risikofaktoren dienen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und eine genetische Disposition.

Gerade in der Betreuung von Patienten mit einer chronischen KHK spielt die Koordination der Versorgung auf allen Ebenen eine entscheidende Rolle, um die heutzutage vorhandenen therapeutischen Optionen optimal im Sinne des Patienten einsetzen zu können.

Ersetzt durch Version 1.4

H 2. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 2: Definition und Therapieziele

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

[1]

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Die wichtigsten koronaren Risikofaktoren sind Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und eine genetische Disposition.

Ausgangspunkt der Atherogenese ist die geschädigte Funktion des Gefäßendothels durch die koronaren Risikofaktoren. In der Folge kommt es zur Invasion von Monozyten in die Gefäßwand, zu einer pathologischen Lipidablagerung und zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques.

In den Frühstadien der Erkrankung sind noch keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand vorliegen [2; 3].

Im fortgeschrittenen Stadium entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel mit der Folge einer Myokardischämie, welche sich klinisch häufig als Angina pectoris äußert. Nach aktueller Vorstellung wird der Übergang der stabilen KHK in ein instabiles Koronarsyndrom durch Ruptur einer atherosklerotischen Plaque getriggert, welche den Fokus für eine lokale Thrombose mit nachfolgender distaler Embolisierung bis hin zum Gefäßverschluss darstellen kann [1; 4; 5].

Bei älteren Patienten oder Diabetikern kann die myokardiale Ischämie klinisch stumm bleiben („stumme Myokardischämie“) [6].

Krisenhafte akute Myokardischämien in Ruhe sind in der Regel Folge einer Plaqueruptur bzw. Plaqueeosion mit nachfolgender Bildung eines Thrombus, der das betroffene Gefäß ganz verschließt (*Akutes Koronarsyndrom*) oder zu einer hochgradigen Reduktion des Blutflusses führen kann (*Akutes Koronarsyndrom: Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI), ohne ST-Hebung (NSTEMI)*) [7]. Neben der Plaqueruptur können Vasospasmen [8] und koronare Entzündungsvorgänge [5; 9] eine myokardiale Ischämie triggern.

Ersetzt durch Versio



Literatur Kapitel H 2.

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
Ref ID: 876
2. Guyton JR. Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows. *Circulation* 2002;106(11):1308-9.
Ref ID: 973
3. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
Ref ID: 974
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
Ref ID: 2331
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
Ref ID: 979
6. Davies SW. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. *Br Med Bull* 2001;59:17-27.
Ref ID: 975
7. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83(3):361-6.
Ref ID: 976
8. Tousoulis D, Davies GJ, Crake T, Toutouzas PC. Vasomotion and nitric oxide bioactivity in diseased coronary arteries. *Heart* 2002;87(4):320-1.
Ref ID: 977
9. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 2003;91(4A):4B-8B.
Ref ID: 978

Ersetzt durch Version 1.4

H 3. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 3: Epidemiologie

Ischämische Herzkrankheiten in der Todesursachenstatistik

Nahezu jeder zweite Gestorbene erlag 2003 einer Herz-Kreislaufkrankung. Wie das Statistische Bundesamt (Wiesbaden) mitteilt, starben nach den Ergebnissen der Todesursachenstatistik im Jahr 2003 in Deutschland insgesamt 853 946 Personen (396 270 Männer und 457 676 Frauen); dies waren 12 260 Sterbefälle oder 1,5 % mehr als im Vorjahr. Dieser Anstieg ist in erster Linie durch den größer werdenden Anteil der älteren Bevölkerung zu erklären. Rechnet man diesen Effekt heraus, ist die Sterblichkeit gegenüber dem Jahr 2002 nur um 0,3 % angestiegen. Bei nahezu jedem zweiten Verstorbenen (162 210 Männer und 234 412 Frauen) wurde der Tod durch eine Erkrankung des Kreislaufsystems ausgelöst. Infolge von Kreislaufkrankungen starben insbesondere ältere Menschen, ca. 90 % der Verstorbenen waren über 65 Jahre alt. Frauen starben entsprechend häufiger an einer Kreislaufkrankung, weil sie im Durchschnitt älter werden als Männer. Am Herzinfarkt, der zur Gruppe der Kreislaufkrankungen gehört, verstarben 69 362 Personen, davon 54,7 % Männer (37 956 Verstorbene) und 45,3 % Frauen (31 406 Verstorbene) [1].

Tabelle 8: Statistisches Bundesamt, Anzahl der Sterbefälle (ab 1998, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10)

Region: Deutschland	Beide Geschlechter; alle Nationalitäten					
	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Alle Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen (A00-T98)	852 382	846 330	838 797	828 541	841 686	853 946
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	178 715	175 081	167 681	165 069	164 801	163 445
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	94 932	96 715	93 040	92 775	94 166	92 673
I21 Akuter Myokardinfarkt	75 924	70 149	67 282	65 228	64 218	64 229

Legende zu Tabelle 8

Datenerheber: Grundlage der Erhebung sind die von den Ärzten ausgestellten Leichenschauscheine sowie die von den Standesämtern ausgestellten Sterbefallzählkarten.

Vollständigkeit, Erfassungsgrad und Repräsentativität: Vollerhebung.

Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4 (jährlich).

Dokumentationsstand: 01.01.2004.

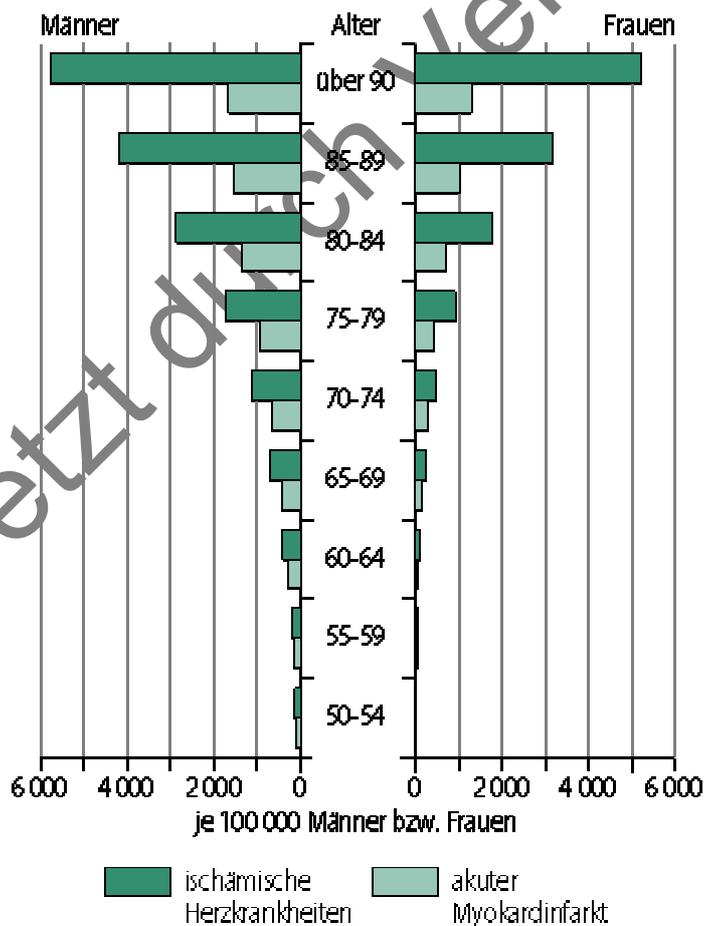
Anteil I25 an Sterbefällen in 2003: 92 763 von 853 946 = 10,87 %

Anteil I21 an Sterbefällen in 2003: 64 229 von 853 946 = 7,51 %

Tabelle 9: Statistisches Bundesamt, Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Jahren [1]

Region: Deutschland	ab 1998, Nationalität, Region, Geschlecht, ICD-10					
	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Alle Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen (A00-T98)	75,2	75,3	75,5	75,6	75,9	76,0
Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99)	79,8	80,0	80,3	80,4	80,5	80,6
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	78,5	78,8	79,0	79,2	79,4	79,5
I21 Akuter Myokardinfarkt	75,1	75,1	75,3	75,5	75,7	76,0
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	81,6	81,7	82,0	82,1	82,2	82,3

Abbildung 1: Ischämische Herzkrankheiten und akuter Myokardinfarkt, Sterblichkeit altersspezifisch (1995) [Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998] Statistisches Bundesamt.



Epidemiologie und Risikofaktoren

Männer weisen eine höhere Rate koronarer Ereignisse (Myokardinfarkt und kardialer Tod) auf als Frauen: 434 vs. 102 pro 100 000 Personen (Alter 35-64) im Jahr [2].

International vergleichende Daten zeigen eine deutliche geografische Variation, wobei Deutschland eine mittlere Position einnimmt. Ein mehrfach demonstrierter Zusammenhang besteht auch mit der sozialen Schichtzugehörigkeit [3; 4].

Für das Auftreten bzw. den Verlauf der KHK ist eine große Zahl von Risikofaktoren identifiziert worden.

Das Rauchen [2; 5], die Bewegungsarmut [6; 7], Fehlernährung (hier allerdings v. a. für Fette widersprüchliche Daten [8-12], Übergewicht [13; 14], genetische Faktoren, der Bluthochdruck und Störungen des Lipidstoffwechsels [15] sind für die Versorgung von größter Bedeutung.

In entwickelten Ländern nimmt die Sterblichkeit an KHK säkular ab, was in erster Linie auf das verminderte Auftreten koronarer Ereignisse zurückzuführen ist, erst nachrangig auf die verminderte Letalität (case-fatality-rate) [16]. Der Trend zu einem verminderten Auftreten Ersterer kann nur teilweise mit Veränderungen der klassischen Risikofaktoren erklärt werden [17].

Auch die Prävalenz eines Zustandes nach Herzinfarkt ist in Deutschland in Abnahme begriffen [18].

Ein gegenläufiger Trend findet sich jedoch in den post-sozialistischen Staaten einschließlich der Neuen Bundesländer [16; 18].

In epidemiologischen Untersuchungen ist die Letalität (case-fatality-rate) beim akuten Herzinfarkt mit 51 % bei Frauen und 49 % bei Männern immer noch sehr hoch [19].

Zwei Drittel dieser Todesfälle ereignen sich vor Klinikaufnahme. In einer bevölkerungsbezogenen Untersuchung (Augsburg) stieg die Krankenhaus-Frühletalität (1. Tag) von 1985/7 bis 1996/8 bei Männern und Frauen an, während die Letalität für den 2.-28. Tag abnahm [20].

Insgesamt weisen die säkulare Entwicklung wie auch die regionalen und sozialen Unterschiede in Auftreten und Prognose der KHK darauf hin, dass hier ein großer primär- und sekundärpräventiver Spielraum besteht.

Ersetzt durch Version 1.3

Literatur Kapitel H 3.

1. Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen: Todesursachen in Deutschland. Wiesbaden: 2003 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/vollanzeige.csp?ID=1015954>
Ref ID: 870
2. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ* 1997;315(7110):722-9.
Ref ID: 1000
3. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Socioeconomic status and ischaemic heart disease mortality in middle-aged men: importance of the duration of follow-up. The Copenhagen Male Study. *Int J Epidemiol* 2001;30(2):248-55.
Ref ID: 997
4. Gonzalez MA, Rodriguez AF, Calero JR. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *Int J Epidemiol* 1998;27(3):350-8.
Ref ID: 998
5. Phillips AN, Wannamethee SG, Walker M, Thomson A, Smith GD. Life expectancy in men who have never smoked and those who have smoked continuously: 15 year follow up of large cohort of middle aged British men. *BMJ* 1996;313(7062):907-8.
Ref ID: 999
6. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N Engl J Med* 1988;319(21):1379-84.
Ref ID: 1001
7. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328(8):538-45.
Ref ID: 1002
8. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, McPherson K. Mortality in vegetarians and non-vegetarians: a collaborative analysis of 8300 deaths among 76,000 men and women in five prospective studies. *Public Health Nutr* 1998;1(1):33-41.
Ref ID: 1003
9. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996;313(7049):84-90.
Ref ID: 1004
10. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993;341(8845):581-5.
Ref ID: 1005
11. Huijbregts P, Feskens E, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, Kromhout D. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997;315(7099):13-7.
Ref ID: 1006
12. Ravnskov U. A hypothesis out-of-date. the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol* 2002;55(11):1057-63.
Ref ID: 1007



13. Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993;307(6916):1385-8.
Ref ID: 1008
14. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329(14):1008-12.
Ref ID: 1009
15. Kannel WB, Wilson PW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 1992;124(3):768-74.
Ref ID: 1010
16. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353(9164):1547-57.
Ref ID: 996
17. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Ferrario M, Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355(9205):675-87.
Ref ID: 1011
18. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. *Gesundheitswesen* 1999;61 Spec No:S72-S78.
Ref ID: 1012
19. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Lowel H, Tunstall-Pedoe H. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997;96(11):3849-59.
Ref ID: 1013
20. Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hormann A, Kuch B, Gostomzyk J, Koenig W. Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt - Ergebnisse des bevölkerungsbasierten KORA1/MONICA Augsburg Herzinfarkt-Registers 1985 bis 1998. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127(44):2311-6.
Ref ID: 1014

Ersetzt durch Version 1.1

H 4. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 4: Schweregrade und Klassifizierungen

Definition und Klassifikation

Das klinische Bild der KHK ist sehr variabel. Grundsätzlich kann zwischen einer chronischen Verlaufsform mit stabiler Beschwerdesymptomatik bei Belastung und einer akuten, lebensbedrohlichen Verlaufsform mit plötzlich auftretenden Beschwerden oder rasch progredienter Beschwerdesymptomatik, dem so genannten akuten Koronarsyndrom (ACS) unterschieden werden. Unter dem Begriff des ACS werden die instabile Angina pectoris, der Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und der klassische Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) zusammengefasst. Hintergrund dieser Einteilung ist die gemeinsame Pathophysiologie [1].

Schweregrad und Dauer der durch die Koronaratherosklerose hervorgerufenen Ischämie bestimmen die klinische Verlaufsform der KHK [2]:

Latente KHK: asymptomatische Mangelversorgung, »stumme Myokardischämie«, häufig bei Diabetikern, Vorkommen aber auch im Wechsel mit Angina pectoris. Etwa ein Drittel der Patienten mit gesicherter KHK weisen eine latente KHK auf [3].

Stabile KHK (Angina pectoris): reversible Beschwerden bei Belastung oder Kälteexposition.

Akutes Koronarsyndrom: Spektrum von der instabilen Angina bis zum manifesten Myokardinfarkt, bei dem eine sofortige intensivmedizinische Therapie erforderlich ist. Die Diagnose wird durch die Schmerzanamnese (Ruheschmerz > 20 Min.), EKG (ST-Streckenhebungen) und serologische Marker für nekrotische Kardiomyozyten gestellt (Troponin T oder Troponin I in 40–50 % erhöht; Kreatinkinase-Isoenzym CK-MB in 6 % erhöht). Bei etwa 1/3 der Patienten mit erhöhtem Troponin T entwickelt sich im weiteren Verlauf ein transmuraler Myokardinfarkt [4-8]. Eine instabile Angina pectoris mit signifikanter Troponin-Erhöhung wird als NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) bezeichnet.

Komplikationen: Rhythmusstörungen, ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz, plötzlicher Herztod.

Sonderform: Prinzmetal-Angina mit Spasmen meist (nicht obligat) nicht stenosierter Koronararterien und vorübergehenden ST-Streckenhebungen.

Klassifikation nach klinischer Symptomatik

Gemäß der Belastungstoleranz werden nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) verschiedene Schweregrade der stabilen Angina pectoris unterschieden (siehe Tabelle 10: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [9; 10]).

Tabelle 10: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [9; 10]

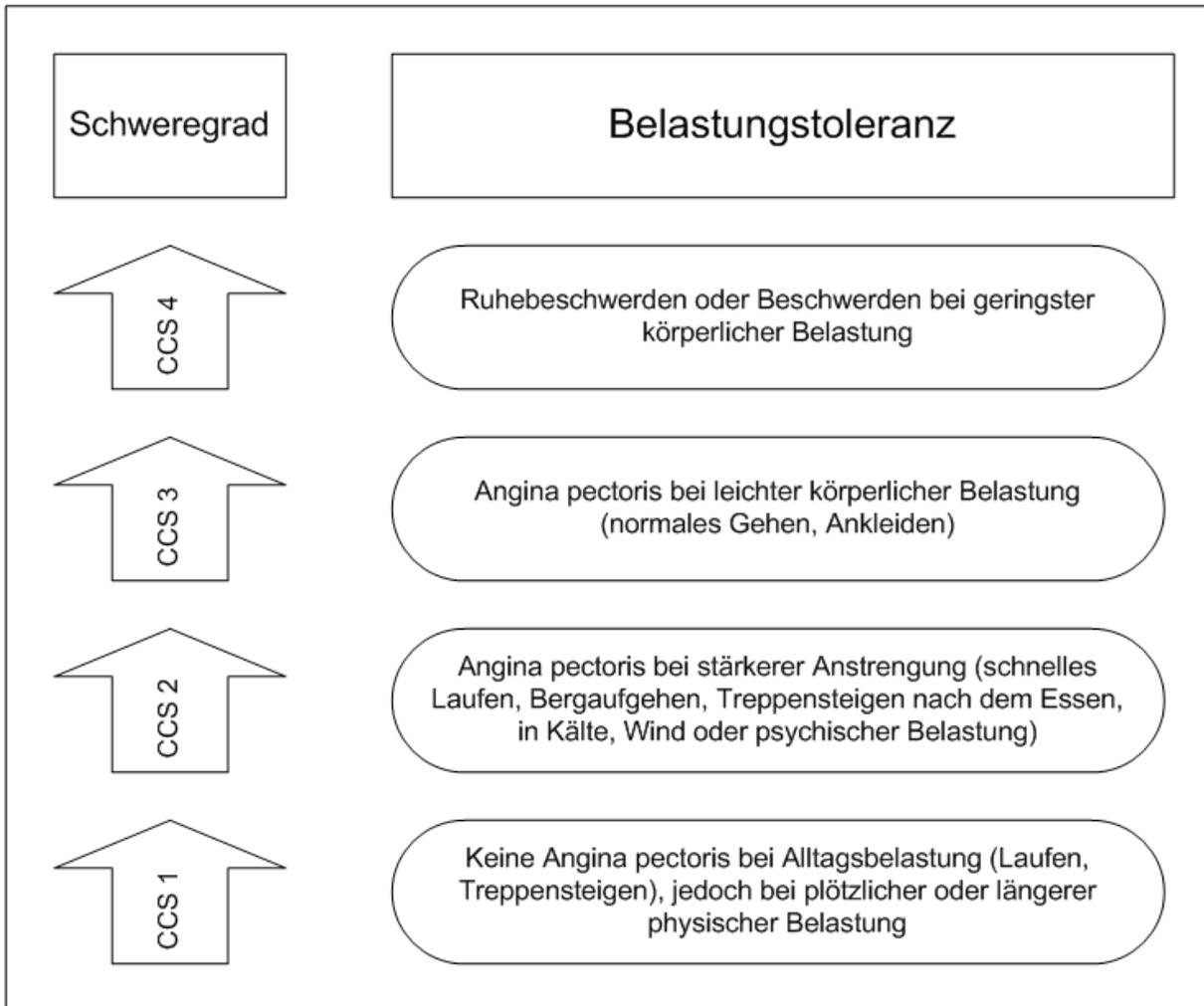


Tabelle 11: Einteilung der Schweregrade der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (GRADING OF ANGINA) [9; 10]

GRADE	ACTIVITY
I	'Ordinary physical activity does not cause angina'; for example walking or climbing stairs, angina occurs with strenuous or rapid or prolonged exertion at work or recreation.
II	'Slight limitation of ordinary activity'; for example, angina occurs walking or stair climbing after meals, in cold, in wind, under emotional stress or only during the few hours after awakening, walking more than two blocks on the level or climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions.
III	'Marked limitation of ordinary activity'; for example, angina occurs walking one or two blocks on the level or climbing one flight of stairs in normal conditions and at a normal pace.
IV	'Inability to carry on any physical activity without discomfort – angina syndrome may be present at rest'

A. Klassifikation

Die chronische stabile Angina pectoris und der akute Myokardinfarkt wurden als unterschiedliche klinische Manifestation der KHK bereits Anfang des 20. Jahrhunderts differenziert. In der Folge konnte ein intermediäres Syndrom zwischen diesen beiden unterschiedlichen Verlaufsformen etabliert werden, das erstmals 1971 als instabile Angina pectoris bezeichnet wurde.

Mit dem Ziel, eine Basis für diagnostische und therapeutische Entscheidungen zu schaffen, die auch als Grundlage zur besseren Charakterisierung von Patienten in klinischen Studien herangezogen werden kann, führte Braunwald erstmals 1989 eine Klassifikation der instabilen Angina pectoris ein. Diese hat in der Folge große Akzeptanz und weltweite Anerkennung erfahren. Grundlage dieser Klassifikation ist der klinische Schweregrad unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs, die klinischen Umstände einschließlich medikamentöser Therapie, unter denen es zum Auftreten der Beschwerden gekommen ist, und das Vorhandensein von ST-Streckenveränderungen im Ruhe-EKG. In den 90er Jahren haben die kardialen Marker, besonders die Troponine, eine weite Verbreitung gefunden und sich als gute prognostische Marker bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz erwiesen. Sie nehmen daher heute die zentrale Stellung in der Akutdiagnostik dieser Patienten ein. Dies hat dazu geführt, dass der Troponinstatus in einer Überarbeitung der Braunwald-Klassifikation im Jahre 2000 Berücksichtigung gefunden hat [11] (Tabelle 3).

Auch die Neudefinition des Myokardinfarktes entsprechend dem Consensus-Bericht des „European Society of Cardiology/American College of Cardiology Joint Committee“ und die WHO-Definition des akuten Myokardinfarkt stellt die Troponine in den Mittelpunkt. Nach dieser Definition besteht ein Myokardinfarkt bei jedem Patienten, bei dem es zu einer Erhöhung der kardialen Marker CK-MB oder Troponin kommt, wenn zusätzlich ischämische Syndrome bestehen, EKG-Veränderungen auftreten oder ein entsprechender angiographischer Befund erhoben wird. Neben der instabilen Angina pectoris und dem klassischen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) hat sich als dritte Entität in der Klassifikation des ACS daher der Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen (NSTEMI) etablieren können. Die Unterscheidung zwischen instabiler Angina pectoris entsprechend der Braunwald-Klasse IIIB ohne Troponinerhöhung und dem Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen erscheint aus prognostischer Sicht und den sich ergebenden therapeutischen Konsequenzen sinnvoll und ist zentraler Bestandteil der europäischen sowie der amerikanischen Leitlinien zum ACS [12; 13].

Kurzgefasst: Unter dem Begriff des ACS werden die instabile Angina pectoris, der Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen und der Myokardinfarkt mit ST-Hebungen zusammengefasst. Grundlage dieser Einteilung ist die gemeinsame Pathophysiologie mit Ruptur einer vulnerablen Plaque. Die kardialen Marker, insbesondere die Troponine, haben zentrale Bedeutung für die Neudefinition des akuten Myokardinfarkts und in der Diagnostik des ACS [1].

Tabelle 12: Klassifikation der instabilen Angina pectoris (AP) [1; 11]

		<i>Klinische Umstände</i>		
		Klasse A	Klasse B	Klasse C
Schweregrad	Klasse I Neu aufgetretene schwere oder zunehmende AP, keine Ruhe-AP	IA	IB	IC
	Klasse II Ruhe-AP im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 h (subakute AP)	IIA	IIB	IIC
	Klasse III Ruhe-AP innerhalb der letzten 48 h (akute Ruhe-AP)	IIIA	IIIB Troponin neg. IIIB Troponin pos.	IIIC
Klasse A: Patienten mit einer extrakardialen Ursache (sekundäre AP)				
Klasse B: Patienten ohne extrakardiale Ursache (primär instabile AP)				
Klasse C: Patienten 2 Wochen nach Myokardinfarkt (postinfarzielle AP)				

Ersetzt durch Version 1.4

Literatur Kapitel H 4.

1. Weber M, Hamm C. Die instabile Angina pectoris (IAP) nach neuer Klassifikation. Welche Diagnostik--welche Therapie? Dtsch Med Wochenschr 2004;129(19):1082-8.
Ref ID: 1044
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
Ref ID: 876
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287(19):2570-81.
Ref ID: 1039
4. Meyer JA, Darius G, Hort S. Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. In: Erdman E, editor. Klinische Kardiologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000. p. 327-53.
Ref ID: 1038
5. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. N Engl J Med 2002;346(26):2047-52.
Ref ID: 1040
6. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992;327(3):146-50.
Ref ID: 1041
7. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. Lancet 2001;358(9292):1533-8.
Ref ID: 1042
8. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet 1999;354(9192):1757-62.
Ref ID: 1043
9. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 2005 [cited: 2005 Oct 10]. Available from: http://www.ccs.ca/society/position/grading_angina-e.asp
Ref ID: 2469
10. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation 1976;54(3):522-3.
Ref ID: 2468
11. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000;102(1):118-22.
Ref ID: 1045
12. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002;23(23):1809-40.
Ref ID: 1165



13. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Braunwald E. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
Ref ID: 1037

Ersetzt durch Version 1.4

H 5. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 5: Prognose und Risikostratifizierung bei KHK

In Deutschland wie auch in den anderen westlichen Ländern ist die koronare Herzkrankheit (KHK) eine der häufigsten Erkrankungen und steht an erster Stelle der Todesursachenstatistik. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird die Häufigkeit auch in Zukunft weiter zunehmen. Die Diagnostik und Therapie der KHK nimmt daher in der täglichen Routine in Praxis und Klinik einen sehr hohen Stellenwert ein [1].

Definitionen

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

1. Die diagnostische Situation: auf Grund verschiedener klinischer Daten (z. B. Alter, Geschlecht, Charakteristika eines Thoraxschmerzes) lassen sich Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer KHK bestimmen. Die hier relevanten Fragestellungen sind: Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit für eine KHK? Ist eine weitere Diagnostik sinnvoll? (siehe Kapitel 6: „Basisdiagnostik“)
2. Die chronische Betreuungssituation: Hier geht es um die Prognose auf der Basis einer diagnostisch gesicherten KHK. Die hier relevanten Fragestellungen sind: Wie hoch ist das absolute Risiko für ein relevantes Ereignis (z. B. Myokardinfarkt oder [kardiovaskulärer] Tod)? Wie groß ist der Effekt einer Maßnahme (absolute Risikoreduktion)? Ziel ist zum einen eine fundierte Patientenberatung, zum anderen die Abschätzung von möglichen Interventionseffekten (medikamentöse Therapie, Revaskularisation, Verhaltensmodifikation). Während alle KHK-Patienten gegenüber Personen ohne KHK (Bereich der Primärprävention) ein grundsätzlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen, ist eine Präzisierung der Prognose mit Hilfe klinischer Daten wünschenswert.
3. Die akute Situation: hier gehen – auch von den vorliegenden Studiendesigns her – die diagnostische und prognostische Fragestellung ineinander über. Für bestimmte Marker ist in der akuten Situation sowohl eine diagnostische als auch eine prognostische Aussagekraft nachgewiesen.

Für die vorliegende Leitlinie ist v.a. die chronische Betreuungssituation relevant.

Empirische Daten zur Risikoprognose

Für eine differenzierte Beurteilung der Prognose stellt u. E. das Punktesystem des Euro Heart Survey (Abbildung 1) eine akzeptable Hilfe dar. Die absolute Prognose (Tod) dieser Kohorte entspricht dem Risiko der beiden Kohorten der ACTION-Studie, die den Prognoseangaben der Leitlinie zu Grunde liegt.

Als zusätzliche Information sind in Tabelle 1 die absoluten Risiken für relevante Ereignisse angegeben. Sie beruhen auf Kohorten aus Medikamentenstudien und Krankheitsregistern

Für Patienten **ohne** manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen stehen andere, an großen Kohorten entwickelte, Instrumente der Risikostratifizierung zur Verfügung.

Abbildung 1: Risikostratifizierung bei bekannter KHK

Risikostratifizierung: Gewichtung der Risikofaktoren (beruhend auf multivariater Analyse einer Kohorte von über 3000 Patienten – 58% Männer, 42% Frauen – mit neu gestellter Diagnose einer KHK mit stabiler Angina pectoris in 156 europäischen Zentren) [2]

Risikofaktor	Punkte
Komorbidität (s. u.)	
Nein	0
Ja	86
Diabetes	
Nein	0
Ja	57
Schwere der Angina	
CCS Klasse I	0
CCS Klasse II	54
CCS Klasse III	91
Dauer der Symptome	
> 6 Monate	0
< 6 Monate	80
Beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion	
Nein	0
Ja	114
ST-Senkung oder T-Negativierung im EKG	
Nein	0
Ja	34

Komorbidität: Eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen: zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Lebererkrankungen, manifeste pAVK, chronische Niereninsuffizienz, chronische obstruktive Lungenerkrankung, chronisch-entzündliche Erkrankung wie rheumatoide Arthritis, SLE oder Misch-Kollagenose, Polymyalgia rheumatica usw., Malignom.

Abbildung 2: Umrechnung der Punktschritte aus Abbildung 1 in die relative Wahrscheinlichkeit für Tod jeder Ursache oder nicht tödlichen Herzinfarkt (MI) innerhalb eines Jahres

Punkte	Wahrscheinlichkeit für Tod/MI [%]
0-10	1
11-20	2.5
21-25	5
26-30	9
31-35	14
36-40	23
41-45	35
≥46	45

Tabellen zu Kap. 5

Evidenztable (Tabelle 1): Absolutes Risiko für Erkrankungen und Tod

Quelle	Stichprobe	Einschluss-Kriterien	Ausschluss-Kriterien	Vollständigkeit Follow-up	Post-hoc-Charakteristika	Risiko Tod	Risiko MI u.a.	Ein-schränkungen	Nutzen
Poole-Wilson PA et al. 2004 [3]	Teilnehmer der ACTION-Studie ^x , n = 7665; 291 Zentren aus 19 Ländern	KHK mit stabiler, medikamentös behandlungsbedürftiger AP	Herzinsuffizienz, kürztl. Kardiovaskuläre(s) Ereignis oder Intervention u. a.	97,3 %	Mittl. Alter 63 J, Anteil Männer: 80 %, Anteil anamn. MI 51%	1,6/100 PJ	1,4/100 PJ; PCI: 2,25/100 PJ; CABG: 1,8/100 PJ; Tod/MI/Schl: 15 %/5 J ^{xx}	Ein-, Ausschluss-Kriterien einer Interventions-Studie vermindern externe Validität, geringer Frauenanteil	Aktuelle Stichprobe, hoher Anteil mit wirksamer sekundärpräventiver Medikation
Goldberg RJ et al. 2004 [4]	GRACE Register, n = 5476/ 5209/ 6149 ^{xxx} ; 90 Kliniken in 14 Ländern	ACS, bis Krankenhaus-Entlassung überlebt		82,5 %	Mittl. Alter 63,4/ 68,1/66,6; Anteil Männer 72,5 %/ 66,9 %/62,5 % Anteil anamn. MI 19,2 %/32,6 %/ 42,0 %	Mort. 6 Mon: STEMI 4,8 %; NSTEMI 6,2 %; inst AP 3,6 %	Stat. Aufnahme (kardiale Gründe) : STEMI 16,2 %; NSTEMI 19,3 %; inst AP 18,5 %	Bisher nur kurzes Follow-up publiziert, nur ACS	Aktuelle, repräsentative Stichprobe (ACS)
Ruygrok et al. 1996 [5]	Pat. nach versuchter PCI (47 % akute Indikation), Thoraxcenter Rotterdam	Siehe links		97,8 %	Mittl Alter 56 J, Anteil Männer 80 %, Anteil anamn. MI 41 %	10 %/5 J; 22 %/10 J	MACE 5 J: 43 %; 10 J: 64 %. 53 % symptomfrei, 40 % ohne AP-Medikation	Selektierte Patienten aus Routineversorgung	Intensiv betreute Gruppe
Brorsson et al. 2002 [6]	Stabile chron. KHK, Routineversorgung von 7 schwed. Zentren	Z. n. Angiogr. und Revaskularisation	ACS, < 55 J, > 79 J	87 %	67 J, Anteil Männer 73 %, Anteil anamn. MI 46,5 %	6 %/4 J	Nach 4 J gleichen sich Funktionsstatus und Befinden bei Überlebenden der Normbevölkerung an	Selektierte Patienten aus Routineversorgung	

^x Vergleich retardiertes Nifedipin mit Placebo; da relevante Ereignisse in beiden Gruppen praktisch identisch, werden hier Daten für die gesamte Stichprobe referiert

^{xx} Angabe aus Grafik entnommen

^{xxx} nacheinander sind jeweils Werte für STEMI/NSTEMI/inst AP genannt

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

Ersetzt durch Version 1.4

Evidenztabelle (Tabelle 2): Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren

Nur Risikofaktoren mit Relevanz für die ambulante Versorgung und Belegen aus Studien mit KHK-Patienten sind angegeben. Bei den zitierten Studien handelt es sich um prospektive Kohorten mit dem Endpunkt Mortalität. Wenn uni- und multivariate Analysen durchgeführt wurden, werden lediglich die Ergebnisse letzterer aufgeführt.

Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren	Stichprobe	Zielkriterium	Ausmaß/ Schwere Symptomatik	An MI	An Herzins.	Alter	Geschlecht	PAVK	Depression	Rauchen	Hypertonie	Hyperlipidämie	Diabetes	Sozioök. Status	Soz. Unter- stützung	EKG	Linksventr. Funktion	Kor. Gefäß- status
Eagle et al. 2004 [7] - GRACE	ACS-Überlebende	Mortalität 6 Mon		+	+	+												
Peduzzi PN et al. 1982 [8]	Kontrollgruppe der VA-CABG-Studie, Männer randomisierbar f. CABG vs. konservativ	Mortalität nach durchschn. 6,5 J	+	+							+					+		
Emond M et al. 1994 [9]	CASS-Register, Patienten ohne CABG (initial)	Mortalität nach 1 J		+		+	+ ^x			+			+				+ ^{xx}	+ ^{xxx}
Spertus et al. 2002 [10]	Pat. mit chron. KHK, Veterans Administration	Mortalität	+ ^{xxxx}		+	+												
Ruygrok et al. 1996 [5]	Pat. nach versuchter PCI, Thoraxcenter Rotterdam	Mortalität 5 und 10 J		+		+											+	+

^x bessere Prognose für Frauen

^{xx} angiografisch definiert (Score)

^{xxx} Vorhandensein einer linken Hauptstamm-Stenose, nicht jedoch Zahl der erkrankten Gefäße

^{xxxx} physische Einschränkung und Häufigkeit Angina pectoris

Relatives Risiko durch einzelne Risikofaktoren (Fortsetzung)	Stichprobe	Zielkriterium	Ausmaß/ Schwere Symptomatik	An MI	An Herzins.	Alter	Geschlecht	PAVK	Depression	Rauchen	Hypertonie	Hyperlipidämie	Diabetes	Soziök. Status	Soz. Unterstützung	EKG	Linksventr. Funktion	Kor. Gefäßstatus
Brorsson et al. 2002 [6]	Stabile chron KHK, Routineversorgung von 7 schwed. Zentren	Mortalität		+	+			+									+	
Brorsson et al. 2002 [6]	Stabile chron KHK nach Angiogr.	Lebensqualität, Symptomatik; [Mortalität]					+											
Henderson et al. 2003 [11]	RITA-2 Langzeit- Auswertung	Kardialer Tod oder MI	+															+
Yusuf et al. 1994 [12]	Metaanalyse CABG-Studien	Mortalität	+														+	+
Ruberman et al. 1984 [13]	Betablocker-Studie	Mortalität												+				
Frasure-Smith et al. 1993 [14] 1995 [15], Ladwig et al. 1994 [16]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden	Kardiale Mortalität		+					+								+	
Sanz et al. 1982 [17]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden	Mortalität			+												+	+
Multicentre 1983 [18]	Prospektive Studien von MI-Überlebenden		+ ^x		+ ^{xx}												+	
Haffner et al. 1999 [19]	4S-Kohorte	Mortalität											+					
Malmberg et al. 1999 [20]	DIGAMI-Kohorte	Mortalität											+ ^{xxx}					

^x NYHA-Klasse vo MI

^{xx} Auskultationsbefund

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

Evidenztabelle (Tabelle 3): Prognostische Modelle für Patienten mit KHK

Lediglich der GRACE-Score hat eine ausreichende externe und interne Validität. Allerdings bezieht er sich lediglich auf Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom überlebt haben. Bisher sind lediglich Outcome-Daten zum Follow-up nach 6 Monaten publiziert. Da er überwiegend Daten bei Aufnahme zur Risikoberechnung benötigt, sollte er von der behandelnden Klinik berechnet und den weiterbehandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt werden.

Quelle	Stichprobe	Modell	Zielereignis	Rel. Variablen	Einschränkungen	Nutzen	Anwendbarkeit
Tu et al. 2001 [21]	Nach MI aus Krankenhäusern der kanadischen Provinz Ontario entlassene Pat.	Multivariates Logistisches Modell; Validierung an unabhängiger Stichprobe	Mortalität nach 30 Tagen und 1 J	Alter, Schock, akutes Nierenversagen usw. (insgesamt 11)	Nur anwendbar auf lebend entlassene MI-Patienten. Beruht auf administrativen Daten		Von den Autoren nicht zur individuellen klinischen Anwendung vorgesehen, eher zur Adjustierung bei Benchmarking u. ä.
Eagle et al. 2004 [7]	GRACE Register, konsekutiv n = 5476/5209/6149 ^x ; 90 Kliniken in 14 Ländern; ACS, bis Krankenhaus-Entlassung überlebt	Multivariates Cox-Prop-Hazards-Modell; backward Eliminierung; Validierung an unabhängiger Stichprobe	Mortalität nach 6 Monaten	Alter, anamnestischer MI, anamn. Herzinsuffizienz, Tachykardie ^{xx} , Hypotonie, erhöhtes Kreatinin, erhöhte kard. Biomarker, EKG: ST-Senkungen, keine PCI	Nur anwendbar auf ACS-Patienten, die lebend entlassen werden. FU 87,5 % für Vitalstatus	Aktuelle repräsentative Stichprobe	Leicht anwendbares Punktesystem. Benötigt Daten aus Aufnahmesituation, deshalb nur sinnvoll durch entlassende Klinik zu berechnen
Peduzzi PN et al. 1982 [8], Detre K et al. 1981 [22]	Kontrollgruppe der VA-CABG-Studie, Männer randomisierbar für CABG vs. konservativ	Cox-Lifetable, Validierung an unabhängiger Stichprobe	Mortalität n. durchschn. 6,5 J.	NYHA, anamn Hypertonie, anamn MI, ST-Senkung	Nur Männer, Teilnehmer an operativer Interventions-Studie, historische Kohorte		Komplizierte Zuordnung der Risikofaktor-Kombinationen zu Risiko

^x nacheinander sind jeweils Werte für STEMI/NSTEMI/instAP genannt

^{xx} dieses und folgende Kriterien beziehen sich auf die Aufnahmebefunde

<p>Daly et al. 2003 [23]</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Medikamentenstudie (TIBET), gesicherte KHK, mindestens 1,5 mm ST-Senkung im Belastungs-EKG</p>	<p>Cox proportional hazards, keine Validierung an externer Stichprobe</p>	<p>Instabile AP, MI oder kardialer Tod nach durchschnittl. 2 J</p>	<p>Anamnestischer MI/CABG, enddiastol Durchmesser (Echo), Zeit bis 1mm ST-Senkung (Bel. EKG), Baseline LVH</p>	<p>Kleine, wenig repräsentative Stichprobe (RCT); geringe Zahl von Ereignissen (Mangel an Präzision); wichtige klinische Variablen nicht berücksichtigt</p>		
<p>Daly et al. 2006 [2]</p>	<p>Euro Heart Survey of Stable Angina: neu vorgestellte Patienten europäischer Zentren mit klinischer Diagnose von KHK mit stabiler AP</p>	<p>Cox proportional hazards</p>	<p>Tod oder MI nach durchschnittl 13 Mon</p>	<p>Komorbidität, Diabetes, Schwere der AP, Dauer der Symptomatik, linksventriculäre Funktion (Echo), Ruhe-EKG-Veränderungen</p>	<p>Validierung an externer Kohorte steht aus (nur interne Sub-Stichprobe). KHK im Verlauf bei 1/3 nicht bestätigt, 20% Verlust b Follow-up</p>		<p>Leicht anwendbares Punktesystem, Werte stehen unabhängig von stationärer Behandlung zur Verfügung</p>

Ersetzt durch Version 1.4

Literatur Kapitel H 5.

1. Weber M, Hamm C. Die instabile Angina pectoris (IAP) nach neuer Klassifikation. Welche Diagnostik--welche Therapie? Dtsch Med Wochenschr 2004;129(19):1082-8.
Ref ID: 1044
2. Daly CA, De SB, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006;332(7536):262-7.
Ref ID: 3464
3. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004;364(9437):849-57.
Ref ID: 1022
4. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). Am J Cardiol 2004;93(3):288-93.
Ref ID: 1026
5. Ruygrok PN, de Jaegere PT, van Domburg RT, van den Brand MJ, Serruys PW, de Feyter PJ. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. J Am Coll Cardiol 1996;27(7):1669-77.
Ref ID: 1024
6. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. Heart 2002;87(2):140-5.
Ref ID: 1023
7. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de WF, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004;291(22):2727-33.
Ref ID: 1028
8. Peduzzi PN, Detre KM, Chan YK, Oberman A, Cutter GR. Validation of a risk function to predict mortality in a VA population with coronary artery disease. Control Clin Trials 1982;3(1):47-60.
Ref ID: 1032
9. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T, III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation 1994;90(6):2645-57.
Ref ID: 1027
10. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation 2002;106(1):43-9.
Ref ID: 1029
11. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003;42(7):1161-70.
Ref ID: 639
12. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from



- randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563-70.
Ref ID: 1021
13. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311(9):552-9.
Ref ID: 1030
 14. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270(15):1819-25.
Ref ID: 1020
 15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005.
Ref ID: 1018
 16. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8888):20-3.
Ref ID: 1019
 17. Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, Pare JC, Navarro-Lopez F. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982;306(18):1065-70.
Ref ID: 1033
 18. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309(6):331-6.
Ref ID: 1034
 19. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159(22):2661-7.
Ref ID: 1036
 20. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99(20):2626-32.
Ref ID: 1035
 21. Tu JV, Austin PC, Walld R, Roos L, Agras J, McDonald KM. Development and validation of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):992-7.
Ref ID: 4180
 22. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, Hultgren H, Thomsen J, Oberman A, Takaro T. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation* 1981;63(6):1329-38.
Ref ID: 1031
 23. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24(6):532-40.
Ref ID: 3514

H 6. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 6: Basisdiagnostik bei KHK

Anamnese

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK (s. a. Kapitel 7 der Kurzfassung, Tabelle 5). Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle [1].

Die wesentlichen Ziele der Basisdiagnostik sind:

- die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit typischen und atypischen Angina pectoris-Beschwerden als Grundlage für die Indikation zu einer weiterführenden Diagnostik;
- die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofiles zur Planung der Therapie [2].

Risikofaktoren

Erhebung der Risikofaktoren: Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Adipositas, familiäre Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen (Verwandte 1. Grades) und psychosoziale Faktoren [1-3].

Technische Untersuchungen

- Blutdruckmessung;
 - Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen.
- [4; 5]

Laboruntersuchungen

- Kleines Blutbild, ggf. Differential-Blutbild;
 - Lipidstatus (LDL-/ HDL-/Gesamt-Cholesterin, *Triglyzeride*);
 - Gelegenheitsblutzucker.
- [2; 5]

Der Evidenzbericht der AHRQ zur KHK bei Frauen [2] leitet aus Studien ab, dass der Triglycerid-Spiegel ein unabhängiger KHK-Risikofaktor ist, der bei Frauen eine größere Relevanz als bei Männern haben soll [6; 7].

A. Verdacht auf akutes Koronarsyndrom

Bei der stationären Behandlung des akuten Koronarsyndroms ist eine spezielle Labordiagnostik (Troponin-Bestimmung) notwendig [4].



Literatur Kapitel H 6.

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
2. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Department of Health and Human Services. Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. 2003 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/chdwom/chdwom.pdf>
Ref ID: 1046
3. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Braunwald E. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
Ref ID: 1037
4. Mant J, McManus RJ, Oakes RA, Delaney BC, Barton PM, Deeks JJ, Hammersley L, Davies RC, Davies MK, Hobbs FD. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. Health Technol Assess 2004;8(2):1-158.
Ref ID: 1049
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of stable angina. A national clinical guideline. 2001 Available from: <http://www.sign.ac.uk/>
Ref ID: 1048
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3(2):213-9.
Ref ID: 113
7. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998;81(4A):7B-12B.
Ref ID: 1050

H 7. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 7: Spezielle Diagnostik, Nichtinvasive Verfahren: Indikationen

Quell-Leitlinien

Die Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik des vorliegenden Kapitels wurden unter Bezugnahme auf die Literatur und die Evidenzdarlegung der Quell-Leitlinien erstellt [1-6].

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK

Begründung zu 7-1

Risikostratifizierung mit einem Belastungstest: Die Wahl des initialen Belastungstests sollte von dem Ruhe-EKG und der Fähigkeit des Patienten sich zu belasten sowie von den vor Ort vorhandenen Gerätschaften und der lokalen Expertise abhängig gemacht werden [2].

Begründung zu 7-2

Ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen sollte bei Patienten mit Brustschmerzen durchgeführt werden, sofern eine kardiale Ursache nicht offensichtlich ausgeschlossen werden kann, obwohl davon auszugehen ist, dass in mindestens der Hälfte dieser Untersuchungen bei Patienten mit stabiler chronischer KHK das Ergebnis unauffällig sein wird. Daher schließt ein unauffälliges Ruhe-EKG eine KHK selbst dann nicht aus, wenn sie bereits weiter fortgeschritten sein sollte [7].

Folgende Ruhe-EKG-Befunde sind besonders relevant und erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer KHK. Zeichen einer Linksherzhypertrophie oder ST-Strreckenveränderungen, die mit einer myokardialen Ischämie vereinbar sind, lassen die Wahrscheinlichkeit einer KHK deutlich steigen [8]. Q-Zacken machen die Diagnose einer KHK sehr wahrscheinlich, obwohl Q-Zacken (z. B. isoliert in Ableitung III, oder QS-Zacken in Ableitung V1 und V2) ohne KHK bestehen können. Ebenfalls kommen Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder ventrikuläre Tachykardien, AV- oder intraventrikuläre Blockbilder bei KHK vor, sind allerdings nur wenig spezifisch [2].

Eine ST-Senkung in Ruhe ist bei Patienten mit oder ohne bekannte KHK ein guter Marker für ein kardiales Ereignis [7-16].

Zusätzlich sind bestimmte Veränderungen im Ruhe-EKG wichtig für die Wahl eines möglichen Belastungstests (siehe dort).

Begründung zu 7-3

Nach der ausführlichen Anamnese über den Schmerzcharakter sollte das Bestehen von möglichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas und eine positive Familienanamnese für KHK erfragt werden [17]. Diese Hauptrisikofaktoren sind additiv in ihrer Vorhersagekraft [18] und können, wenn unbehandelt, zu einer KHK führen. Zusätzlich gehen sie in die Berechnung der Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer KHK mit ein (siehe Tabelle zur Vortestwahrscheinlichkeit der chronischen KHK zum Algorithmus V. a. chronische KHK). Die zusätzliche Anamnese eines Schlaganfalls und/oder einer pAVK erhöhen weiter das Risiko einer KHK [2]. Des Weiteren müssen die möglichen Differentialdiagnosen (siehe Kapitel 8) abgeklärt werden. Als mögliche Ursache von Angina pectoris kommt die Anämie in Betracht, die ausgeschlossen werden sollte. Als anerkannte Risikofaktoren der KHK gelten Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie, die bei V. a. KHK abklärungsbedürftig sind [2; 17; 19].

Begründung zu 7-4

Die transthorakale Echokardiographie ist eine nützliche Untersuchung zur Beurteilung der globalen und regionalen Myokardfunktion und kann somit bei regionalen Wandbewegungsstörungen (Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie) bei Beachtung der Differentialdiagnosen zur Diagnose der KHK beitragen [20-31]. Die linksventrikuläre Funktion ist außerdem ein wichtiger prognostischer Indikator und erfordert bei Insuffizienz eine angepasste medikamentöse Therapie. Bei Patienten mit thorakalen Beschwerden ohne Herzgeräusch, ohne Infarktanamnese, ohne Q-Zacken im EKG und ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz liefert die Echokardiographie meist wenig zusätzliche Information [32; 33].

Bei pathologischen Herzgeräuschen kann die Echokardiographie Klappenvitien wie Aortenstenose oder Mitralsuffizienz quantifizieren [20; 34] und meist die Genese bestimmen [35-38]. Dies ist insbesondere von Wichtigkeit, da diese Erkrankungen nicht selten zusätzlich zu einer KHK bestehen, oder sich bei bekannter KHK im Laufe der Zeit entwickeln können.

Eine möglichen Genese von ventrikulären Arrhythmien ist ein LV-Aneurysma, welches mit der Echokardiographie erkannt werden kann [39-41].

Regelmäßige (z. B. alle 6-12 Monate) Kontrolluntersuchungen bei initial normalem Befund, ohne Änderung der Klinik bzw. der Befunde oder ohne beabsichtigte Therapieveränderung sind meist ohne zusätzlichen Nutzen.

Begründung zu 7-5

Der Röntgen-Thorax ist bei Patienten mit stabiler Angina pectoris meist normal und dessen Nützlichkeit als Routinetest nicht gut belegt. Pathologien sind eher wahrscheinlich bei nichtkardialen Schmerz, z. B. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Perikarderguß oder aortale Erkrankungen [2].

Begründung zu 7-6

Das Belastungs-EKG ist generell eine sichere Untersuchungsmethode. Jedoch wird die Inzidenz eines akuten Myokardinfarktes oder Tod weniger oder gleich eins bei 2500 Untersuchungen beschrieben [42]. Absolute Kontraindikationen für die Durchführung eines Belastungstests sind ein akuter Infarkt innerhalb der letzten 2 Tage, symptomatische oder hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen, symptomatische oder beträchtliche Aortenklappenstenose, symptomatische Herzinsuffizienz, akute Lungenembolie oder -infarkt, akute Myo- oder Perikarditis und akute Aortendissektion. Die Interpretation der Untersuchung basiert auf der Symptomatik, der Belastungsfähigkeit, der Hämodynamik und den pathologischen Veränderungen im EKG (> 1mm ST-Streckensenkung oder -hebung 60-80ms nach dem Ende des QRS-Komplexes [1]).

Ein Belastungs-EKG ist indiziert bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit auf eine KHK aufgrund von Alter, Geschlecht und klinischer Symptomatik. Ebenso bei Patienten mit komplettem Rechts-Schenkel-Block oder ST-Senkungen von weniger als einem Millimeter in Ruhe.

In einer Meta-Analyse aus 147 Studien mit mehr als 24 000 Patienten, die sowohl eine Koronarangiographie als auch ein Belastungs-EKG erhielten, lag die Sensitivität bei 68 % und die Spezifität bei 77 % für das Belastungs-EKG [1]. Werden allerdings nur Patienten ohne signifikante „Work-up bias“, d. h. nur Patienten, die eine Koronarangiographie unabhängig vom Testergebnis erhalten, untersucht, sinkt die Sensitivität auf 50 % und die Spezifität steigt auf 90 %. In einer Studie wurden > 800 Männer ohne nennenswerte „Work-up bias“ untersucht. Die Sensitivität betrug 45 %, die Spezifität 85 % [43].

Die wahre diagnostische Bedeutung des Belastungs-EKG liegt in seiner relativ hohen Spezifität. Die nur mäßige Sensitivität liegt zumeist unter der von bildgebenden Verfahren [20; 44]. Den höchsten diagnostischen Wert liefert das Belastungs-EKG bei mittlerer Vor-Test-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK auf Grund von Alter, Geschlecht und Symptomen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren können bei der Bewertung mit einfließen (siehe Tabelle zur Vortestwahrscheinlichkeit der chronischen KHK zum Algorithmus V. a. chronische KHK). Die Definition der Grenzen zwischen niedriger, mittlerer und hoher Vor-Test-Wahrscheinlichkeit ist uneinheitlich und liegt letzten Endes beim behandelnden Arzt. Willkürlich, aber weit verbreitet ist die Festlegung einer mittleren Wahrscheinlichkeit bei 10-90 %, die vor mehr als 20 Jahren entwickelt wurde und bis in die Neufassung der ACC/AHA Leitlinie 2002 gebräuchlich ist [1; 45-47].

Das Belastungs-EKG hat eine höhere Sensitivität bei älteren Patienten und Patienten mit 3-Gefäß-erkrankung, als bei jüngeren Personen und Patienten mit 1-Gefäß-erkrankung. Der Test hat eine geringere Spezifität bei Patienten mit Klappenerkrankungen, linksventrikulärer Hypertrophie, Ruhe-ST-Strecken-Senkungen und bei Digitalismedikation [1].

Weitere Ursachen für falsch positive Ergometrie: Kardiale Ursachen: Kardiomyopathien, Ruhetachykardie, WPW-Syndrom, LSB [48], ST-Strecken-Senkung von > 0,05 mV in Ruhe, kongenitale Vitien; nicht kardiale Ursachen: Diuretika, Alpha-Methyl-Dopa, Antiarrhythmika, Laxantien, Hormonpräparate, Katecholamine,

Psychopharmaka, Arterielle Hypertonie, Hyperventilation, Hypokaliämie, Myxödem, CO-Exposition, Anämie, Thyreotoxikose, weibliches Geschlecht [49].

Ein Belastungs-EKG ist möglich bei Patienten unter Digitalis, deren ST-Senkung weniger als einen Millimeter beträgt. Andernfalls sind bildgebende Verfahren zur Diagnostik in Betracht zu ziehen.

Digitalis verursacht abnorme belastungsinduzierte ST-Senkungen bei 25-40 % der untersuchten Personen ohne bekannte Herzkrankheit. Die Wahrscheinlichkeit dieser EKG-Veränderungen steigt mit zunehmendem Alter [50]. Ein Belastungs-EKG ist möglich bei Patienten mit Zeichen einer Linksherzhypertrophie im EKG und weniger als einen Millimeter ST-Senkung [1]. Andernfalls sind bildgebende Verfahren zur Diagnostik in Betracht zu ziehen.

Eine besondere Rolle beim Belastungs-EKG spielen Frauen. Es gibt Hinweise, dass sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität des Test bei Frauen niedriger liegt, als bei Männern. Auf Grund der jedoch nicht eindeutigen Studienlage wird bei fehlender Kontraindikation und entsprechendem Ruhe-EKG weiterhin die Ergometrie als Belastungstest der ersten Wahl empfohlen [1].

Ein Belastungs-EKG soll nicht durchgeführt werden bei Patienten mit folgenden EKG-Veränderungen: WPW, Kammer-Rhythmus, mehr als ein Millimeter ST-Senkung in Ruhe, kompletter Links-Schenkel-Block, da belastungsinduzierte ST-Streckensenkungen kein Ausdruck einer myokardialen Ischämie sind [1].

Begründung zu 7-7

Solange ein Patient sich ausreichend belasten kann, um einen adäquaten kardialen Stress zu erzeugen, sollte die körperliche Belastung (Laufband oder Fahrrad) gewählt werden, da diese der Alltagsaktivität am nächsten kommt und zusätzlich Informationen über Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten sowie klinische Symptomatik liefert. Kann der Patient allerdings die nötige Belastungsstufe (z. B. 85 % der altersadaptierten maximalen Herzfrequenz) nicht erreichen, sollte in Kombination mit einem bildgebenen Verfahren pharmakologisch belastet werden (Dobutamin, Dipyridamol, Adenosin) [2]. Die diagnostische Aussagekraft von bildgebenen Verfahren mit pharmakologischer Belastung ist ähnlich der mit körperlicher Belastung, Dobutamin-EKG wird als pharmakologischer Test zur Ischämiediagnostik nicht empfohlen.

Begründung zu 7-8

Ist die Wahrscheinlichkeit für eine KHK hoch, bestätigt ein positives Ergebnis allenfalls den Verdacht, während ein negatives Ergebnis das Vorhandensein einer KHK nicht ausschließen kann. Das Belastungs-EKG kann allerdings auch bei einer hohen Wahrscheinlichkeit Informationen über das Risiko und die Prognose des Patienten liefern, insbesondere, da das Risiko der Untersuchung bei Beachtung der Kontraindikationen und adäquater Überwachung gering ist. Zudem ist die Dokumentation einer belastungsinduzierten Ischämie bei allen Patienten, die für eine mögliche Revaskularisation evaluiert werden, erstrebenswert [2; 51; 52].

Begründung zu 7-9

Siehe vorherige und nachfolgende Empfehlungen (7-7, 7-8 und 7-10) [53-55].

Begründung zu 7-10

Bildgebende Verfahren sind nützliche Tests zur Risikostratifizierung und Festlegung des bestmöglichen weiteren klinischen Prozederes bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris [56-58]. Wenn möglich, sollten zuerst eine körperliche Belastung angestrebt werden, da dies die besten Informationen über die Symptome, kardiovaskuläre und die hämodynamische Funktion des Patienten liefert [1]. Außerdem stellt die Unfähigkeit, einen körperlichen Belastungstest durchzuführen, bereits eine ungünstige Prognose dar. Die nuklearmedizinischen Verfahren liefern wichtige Informationen über die Prognose des Patienten. So ist eine unauffällige Myokardszintigraphie ein guter prognostischer Marker, der mit Todes- und Infarkttraten im Bereich der normalen Bevölkerung einhergeht [59-61], während die Anzahl von belastungsinduzierten Perfusionsdefekten eine gute Abschätzung über möglich herzspezifische Todesraten und nicht tödlich verlaufende Infarkte zulässt [62-71]. Die Myokardszintigraphie ermöglicht die Erkennung der hämodynamischen Relevanz einer KHK [62; 63; 72-84]. Daten über die Wertigkeit von Stress-Echokardiographie und MRT sind limitiert. Es gibt jedoch Hinweise, dass ein negatives Ergebnis für eine gute Prognose spricht [85-93].

Begründung zu 7-11

Siehe auch Empfehlung 7-5. Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK sind die Kandidaten für einen nichtinvasiven Belastungstest. Bei o. g. EKG-Veränderungen sind ST-Streckenveränderungen zur Ischämiediagnostik nicht verwertbar [48]. Auf Grund des abnormen Kontraktionsablaufes ist die Beurteilung von belastungsinduzierten Wandbewegungsstörungen schwierig, aber möglich [94], sodass ein Stress-Echo nur eingeschränkt empfohlen werden kann. Daten zum Stress-MRT und LSB liegen nicht vor, können aber ähnlich bewertet werden.

Perfusionsuntersuchungen unter körperlicher Belastung bei Patienten mit LSB führten zu vermehrt falsch positiven Befunden (Mechanismus unklar) [95-97]. Dies ist bei pharmakologischer Belastung nicht der Fall [98-106]. Die diagnostische Genauigkeit einer signifikanten KHK ist grundsätzlich bei körperlicher und pharmakologischer Belastung vergleichbar.

Begründung zu 7-12

Siehe auch Empfehlung 7-5 [2]. Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK oder vor Revaskularisation zur Ischämie lokalisation sind die Kandidaten für einen nichtinvasiven Belastungstest. Bei o. g. EKG-Veränderungen sind ST-Streckenveränderungen zur Ischämiediagnostik nicht verwertbar, da sie nicht Ausdruck einer Minderperfusion sein müssen.

Begründung zu 7-13

Bei Patienten, bei denen die Ergometrie anhand von Klinik, Belastbarkeit und ST-Strecken-Veränderungen kein konklusives Ergebnis erbracht hat (mit mittlerem post-Test Risiko für eine KHK) können mit einem bildgebenden Verfahren weiter evaluiert werden [2; 107].

Ersetzt durch Version 1.4

Empfehlungen zur nichtinvasiven Diagnostik bei bekannter KHK

Begründung zu 7-14

Bei symptomatischen Patienten nach ACVB-Operation bietet das Belastungs-EKG die Möglichkeit, zwischen kardialen und nicht-kardialen Beschwerden zu unterscheiden [1]. Inkomplette Revaskularisation oder Bypassverschluss kann mittels Belastungs-EKG identifiziert werden [108]. Allerdings existieren konkurrierende Daten bezüglich der diagnostischen Genauigkeit [109]. Des Weiteren wird das weitere Prozedere nicht allein über das Vorhandensein, sondern im Besonderen über das Ausmaß und Lokalisation von Ischämie bestimmt. Deshalb muß bei der Ergometrie vermehrt auf die Symptomatik, die Hämodynamik und die Belastungsgrenze geachtet werden. Aus diesen Gründen sind bildgebende Verfahren wünschenswerter [110]. Es bestehen allerdings nicht genügend Daten, um diese generell zu empfehlen [1].

Begründung zu 7-15

Vor Revaskularisation sollte das Vorhandensein von Ischämie objektiviert werden. Einschränkend ist zu sagen, dass mit dem Belastungs-EKG die Ischämie nicht lokalisiert werden kann [1, 111-113].

Begründung zu 7-16

Siehe Empfehlung 7-10 und 7-11.

Begründung zu 7-17

Siehe Empfehlung 7-6.

Begründung zu 7-18

Das Auftreten von Ischämien mit oder ohne Beschwerden verschlechtert die Prognose des Patienten [114; 115]. Bei asymptomatischen Patienten besteht die Möglichkeit von stummen Myokardischämien auf Grund von Bypassstenosen, -verschlüssen oder Restenosen von nativen Gefäßen nach Intervention. Allerdings ist das Belastungs-EKG insbesondere in den ersten Jahren nach Revaskularisation nicht vorhersagekräftig für kardiale Ereignisse [116], sondern erst später, wenn die Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten der KHK, und somit das Vorliegen einer funktionellen Mehrgefäßerkrankung, steigt. Dadurch wird die diagnostische Aussagekraft der Ergometrie erhöht. Des Weiteren bestehen nach ACVB-Operation häufig bereits EKG-Veränderungen in Ruhe, sodass die Beurteilung bei Belastung erschwert ist. Nach interventioneller Revaskularisation kommt es gehäuft zu stummen Ischämien auf Grund von Re-Stenosen (bis 25 %) [117]. Da es sich dabei jedoch meist um funktionelle 1-Gefäßerkrankungen handelt, ist die Sensitivität des Belastungs-EKGs reduziert (40-55 %), wie auch in den ersten Jahren nach Bypass-Operation, und somit deutlich geringer als durch bildgebende Verfahren [118; 119]. Nichtinvasive Verfahren werden somit allenfalls für asymptomatische Hochrisikopatienten empfohlen. Es existieren nur wenige systematische Daten, sodass ein genaues Regime einer Follow-up Untersuchung nicht empfohlen werden kann [1].

Kürzlich veröffentlichte Meta-Analysen zeigten nach Bypass-OP zur Bestimmung von Bypass-Stenosen oder Progression der Artherosklerose der nativen Gefäße eine Sensitivität und Spezifität der Ergometrie von 45 % und 82 %, der nuklearmedizinischen Stress-Myokardperfusion von 68 % und 84 % und der Stress-Echokardiographie von 86 % und 90 % [4; 120; 121].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich nach PTCA zur Erkennung von Re-Stenosen mit einer Sensitivität und Spezifität der Ergometrie von 46 % und 77 %, der nuklearmedizinischen Stress-Myokardperfusion von 87 % und 78 % und der Stress-Echokardiographie von 63 % und 87 % [122]. Diese Studie konnte ebenfalls zeigen, dass, wenn die Re-Stenoserate abnimmt, die Gefahr von gehäuften falsch positiven Stress-Ergebnissen zunimmt [122].

Daten über die Genauigkeit der MRT als bildgebenes Verfahren liegen nicht vor. Bei ähnlicher diagnostischer Genauigkeit wie die nuklearmedizinischen und echokardiographischen Verfahren ist allerdings von ähnlichen Ergebnissen auszugehen [1; 3; 120-122].

Begründung zu 7-19

Siehe Empfehlung 7-18.

Begründung zu 7-20

Siehe Empfehlung 7-10 und 7-22.

Begründung zu 7-21

Vor dem Beginn eines Fitness-Programms sollte zunächst eine Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen. Bei bekannter KHK sollte vor dem Trainingsbeginn eine Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung durchgeführt werden [123-125]. Dies trifft ebenfalls für Patienten ohne bekannte KHK, aber mit Symptomen, die auf eine KHK hinweisen könnten und auf asymptomatische Patienten (Männer > 45 Jahren, Frauen > 55 Jahren), insbesondere wenn ein Diabetes mellitus oder ≥ 2 kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen [124] zu. Obwohl gering, liegt das Risiko eines plötzlichen Herztodes, selbst unter beaufsichtigtem Training bei Patienten mit KHK höher (geschätzt ca. 1 pro 784 000 Stunden) als in der Allgemeinbevölkerung [126].

Begründung zu 7-22

Die Hauptindikation für die Vitalitätsdiagnostik sind Patienten mit stabiler chronischer KHK, myokardialer Dysfunktion und Luftnot als Hauptsymptom. Die Wahl des nichtinvasiven Verfahrens sollte anhand der Verfügbarkeit und Erfahrung des jeweiligen Zentrums erfolgen [127]. Die meisten Daten liegen für die Szintigraphie und die Stress-Echokardiographie vor [4].

Nuklearmedizinische Verfahren weisen eine hohe Sensitivität, das „low dose“ Dobutamin Stress-Echo die höchste Spezifität in der Vorhersagekraft für eine kontraktile Erholung nach Revaskularisation auf. In den letzten Jahren kommt die MRT, sowohl mit Dobutamin als auch kontrastmittelverstärkt zum Einsatz, und zeigt gute Ergebnisse im Vergleich mit den anderen Techniken [128-130] und der kontraktile Erholung nach Revaskularisation [131-136]. Auf Grund der höheren räumlichen Auflösung des MRT gegenüber szintigraphischer Bildgebung ist das transmurale Ausmaß eines Infarktes genau bestimmbar [131] und zeigt eine höhere Sensitivität bei der Detektion kleiner subendokardialer Nekrosen im Vergleich zu SPECT und PET [128; 131].

Die Nützlichkeit einer Vitalitätsbestimmung bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion wurde in einer Meta-Analyse gezeigt [137], denn Patienten mit erhaltener myokardialer Vitalität scheinen von einer Revaskularisationsmaßnahme zu profitieren.

Ersetzt durch Version 1.4

Literatur Kapitel H 7.

1. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: http://www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/exercise_clean.pdf
Ref ID: 1051
2. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. 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 (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2005 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf
Ref ID: 1047
3. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). 2003 [cited: 2005 Jun 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/radio/index.pdf>
Ref ID: 1052
4. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Echocardiography, Cheitlin MD. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). 2003 [cited: 2005 Sept 29]. Available from: http://www.acc.org/clinical/guidelines/echo/index_clean.pdf
Ref ID: 2326
5. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
6. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1997;18(3):394-413.
Ref ID: 2328
7. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. Mayo Clin Proc 1984;59(4):247-50.
Ref ID: 1053
8. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;90(4):1786-93.
Ref ID: 1054
9. Blackburn H. Canadian Colloquium on Computer-Assisted Interpretation of Electrocardiograms. VI. Importance of the electrocardiogram in populations outside the hospital. Can Med Assoc J 1973;108(10):1262-5.
Ref ID: 1055
10. Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF. Correlation between resting ST segment depression, exercise testing, coronary angiography, and long-term prognosis. Am Heart J 1991;122(6):1617-28.
Ref ID: 1060



11. Cullen K, Stenhouse NS, Wearne KL, Cumpston GN. Electrocardiograms and 13 year cardiovascular mortality in Busselton study. *Br Heart J* 1982;47(3):209-12.
Ref ID: 1056
12. Aronow WS. Correlation of ischemic ST-segment depression on the resting electrocardiogram with new cardiac events in 1,106 patients over 62 years of age. *Am J Cardiol* 1989;64(3):232-3.
Ref ID: 1057
13. Califf RM, Mark DB, Harrell FE, Jr., Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(1):20-6.
Ref ID: 1058
14. Harris FJ, DeMaria AN, Lee G, Miller RR, Amsterdam EA, Mason DT. Value and limitations of exercise testing in detecting coronary disease with normal and abnormal resting electrocardiograms. *Adv Cardiol* 1978;(22):11-5.
Ref ID: 1062
15. Harris PJ, Harrell FE, Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60(6):1259-69.
Ref ID: 1059
16. Kansal S, Roitman D, Sheffield LT. Stress testing with ST-segment depression at rest. An angiographic correlation. *Circulation* 1976;54(4):636-9.
Ref ID: 1061
17. 27th Bethesda Conference. Matching the Intensity of Risk Factor Management with the Hazard for Coronary Disease Events. September 14-15, 1995. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):957-1047.
Ref ID: 1063
18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
Ref ID: 2294
19. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100(13):1481-92.
Ref ID: 2661
20. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997;95(6):1686-744.
Ref ID: 1065
21. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;61(6):1113-8.
Ref ID: 1069
22. Jaarsma W, Visser CA, Eenige van MJ, Verheugt FW, Kupper AJ, Roos JP. Predictive value of two-dimensional echocardiographic and hemodynamic measurements on admission with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1(3):187-93.
Ref ID: 1070
23. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995;70(1):5-15.
Ref ID: 1071



24. Aurigemma GP, Gaasch WH, Villegas B, Meyer TE. Noninvasive assessment of left ventricular mass, chamber volume, and contractile function. *Curr Probl Cardiol* 1995;20(6):361-440.
Ref ID: 1072
25. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, Chen CC, Soffer J, Pauletto FJ. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982;65(2):323-9.
Ref ID: 1073
26. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49(5):1110-9.
Ref ID: 1083
27. Kerber RE, Abboud FM. Echocardiographic detection of regional myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1973;47(5):997-1005.
Ref ID: 1074
28. Weiss JL, Bulkley BH, Hutchins GM, Mason SJ. Two-dimensional echocardiographic recognition of myocardial injury in man: comparison with postmortem studies. *Circulation* 1981;63(2):401-8.
Ref ID: 1075
29. Nixon JV, Narahara KA, Smitherman TC. Estimation of myocardial involvement in patients with acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62(6):1248-55.
Ref ID: 1076
30. Distante A, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Benassi A, L'Abbate A. Echocardiographic versus hemodynamic monitoring during attacks of variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985;55(11):1319-22.
Ref ID: 1077
31. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary artery occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351-61.
Ref ID: 1064
32. O'Keefe JH, Jr., Zinsmeister AR, Gibbons RJ. Value of normal electrocardiographic findings in predicting resting left ventricular function in patients with chest pain and suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):658-62.
Ref ID: 1067
33. Christian TF, Miller TD, Chareonthaitawee P, Hodge DO, O'Connor MK, Gibbons RJ. Prevalence of normal resting left ventricular function with normal rest electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1997;79(9):1295-8.
Ref ID: 1068
34. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1486-588.
Ref ID: 1066
35. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation* 1991;84(5):2167-80.
Ref ID: 1079
36. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Stein PD, Goldstein S. Mechanism of functional mitral regurgitation during acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(5):1101-5.
Ref ID: 1080
37. Godley RW, Wann LS, Rogers EW, Feigenbaum H, Weyman AE. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. *Circulation* 1981;63(3):565-71.
Ref ID: 1081

38. Nishimura RA, Schaff HV, Shub C, Gersh BJ, Edwards WD, Tajik AJ. Papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction: analysis of 17 patients. *Am J Cardiol* 1983;51(3):373-7. Ref ID: 1082
39. Weyman AE, Peskoe SM, Williams ES, Dillon JC, Feigenbaum H. Detection of left ventricular aneurysms by cross-sectional echocardiography. *Circulation* 1976;54(6):936-44. Ref ID: 2295
40. Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Echocardiographic-cineangiographic correlation in detecting left ventricular aneurysm: a prospective study of 422 patients. *Am J Cardiol* 1982;50(2):337-41. Ref ID: 2296
41. Barrett MJ, Charuzi Y, Corday E. Ventricular aneurysm: cross-sectional echocardiographic approach. *Am J Cardiol* 1980;46(7):1133-7. Ref ID: 2297
42. Stuart RJ, Jr., Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980;77(1):94-7. Ref ID: 2298
43. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128(12 Pt 1):965-74. Ref ID: 2299
44. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):521-47. Ref ID: 1084
45. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, Staniloff HM, Vas R, Berman DS, Swan HJ. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1980;65(5):1210-21. Ref ID: 1086
46. Goldman L, Cook EF, Mitchell N, Flatley M, Sherman H, Rosati R, Harrell F, Lee K, Cohn PF. Incremental value of the exercise test for diagnosing the presence or absence of coronary artery disease. *Circulation* 1982;66(5):945-53. Ref ID: 1087
47. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De CP, Brasseur LA, Beckers C, Detry JM. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71(3):535-42. Ref ID: 1088
48. Whinnery JE, Froelicher VF, Jr., Stewart AJ, Longo MR, Jr., Triebwasser JH, Lancaster MC. The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise of asymptomatic men with left bundle branch block. *Am Heart J* 1977;94(3):316-24. Ref ID: 1118
49. Trappe HJ, Lollgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000;89(9):821-31. Ref ID: 2666
50. Sketch MH, Mooss AN, Butler ML, Nair CK, Mohiuddin SM. Digoxin-induced positive exercise tests: their clinical and prognostic significance. *Am J Cardiol* 1981;48(4):655-9. Ref ID: 1089



51. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):543-89.
Ref ID: 1090
52. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):2033-54.
Ref ID: 1091
53. Nallamothu N, Bagheri B, Acio ER, Heo J, Iskandrian AE. Prognostic value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography imaging in patients with left ventricular bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 1997;4(6):487-93.
Ref ID: 1092
54. Nigam A, Humen DP. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with exercise and/or dipyridamole hyperemia in patients with preexisting left bundle branch block. *J Nucl Med* 1998;39(4):579-81.
Ref ID: 1093
55. Gil VM, Almeida M, Ventosa A, Ferreira J, Aguiar C, Calqueiro J, Seabra-Gomes R. Prognosis in patients with left bundle branch block and normal dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1998;5(4):414-7.
Ref ID: 1094
56. Boyne TS, Koplun BA, Parsons WJ, Smith WH, Watson DD, Beller GA. Predicting adverse outcome with exercise SPECT technetium-99m sestamibi imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79(3):270-4.
Ref ID: 2669
57. Marcovitz PA. Prognostic issues in stress echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(6):533-42.
Ref ID: 2668
58. Bonow RO. Diagnosis and risk stratification in coronary artery disease: nuclear cardiology versus stress echocardiography. *J Nucl Cardiol* 1997;4(2 Pt 2):S172-S178.
Ref ID: 2667
59. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83(2):363-81.
Ref ID: 2300
60. National Center for Health Statistics. *Vital Statistics of the United States, 1979, Vol II: Mortality, Part A*. Washington: US Government Printing Office; 1984.
Ref ID: 2329
61. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(6):535-43.
Ref ID: 2301
62. Kiat H, Berman DS, Maddahi J. Comparison of planar and tomographic exercise thallium-201 imaging methods for the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(3):613-6.
Ref ID: 1095
63. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van TK, Friedman J, Resser K, Berman DS. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar

- and tomographic methods. *Am Heart J* 1989;117(1):1-11.
Ref ID: 1108
64. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Guiney TE, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(4):994-1001.
Ref ID: 2302
65. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, Diamond GA. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):464-71.
Ref ID: 2303
66. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):109-16.
Ref ID: 2304
67. Iskandrian AS, Heo J, Decoskey D, Askenase A, Segal BL. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;61(4):269-72.
Ref ID: 2305
68. Kaul S, Lilly DR, Gascho JA, Watson DD, Gibson RS, Oliner CA, Ryan JM, Beller GA. Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization. *Circulation* 1988;77(4):745-58.
Ref ID: 2306
69. Staniloff HM, Forrester JS, Berman DS, Swan HJ. Prediction of death, myocardial infarction, and worsening chest pain using thallium scintigraphy and exercise electrocardiography. *J Nucl Med* 1986;27(12):1842-8.
Ref ID: 2307
70. Stratmann HG, Mark AL, Walter KE, Williams GA. Prognostic value of atrial pacing and thallium-201 scintigraphy in patients with stable chest pain. *Am J Cardiol* 1989;64(16):985-90.
Ref ID: 2308
71. Younis LT, Byers S, Shaw L, Barth G, Goodgold H, Chaitman BR. Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(7):1635-41.
Ref ID: 2309
72. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S. Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989;64(5):270-5.
Ref ID: 1097
73. Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, Picard M, Phaneuf DC, Leveille J. Myocardial perfusion imaging with 99mTc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. Preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1988;13(10):515-22.
Ref ID: 1098
74. Maddahi J, Kiat H, Van Train KF, Prigent F, Friedman J, Garcia EV, Alazraki N, DePuey EG, Nichols K, Berman DS. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;66(13):55E-62E.
Ref ID: 1099
75. Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV, Willerson JT, Corbett JR. Quantitative rotational tomography with 201Tl and 99mTc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989;79(6):1282-93.
Ref ID: 1100



76. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989;30(3):301-11.
Ref ID: 1101
77. Maisey MN, Mistry R, Sowton E. Planar imaging techniques used with technetium-99m sestamibi to evaluate chronic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1990;66(13):47E-54E.
Ref ID: 1102
78. Maddahi J, Kiat H, Friedman JD, Berman DS, Van Train KF, Garcia EV. Technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging for evaluation of coronary artery disease. In: Zaret BL, Beller GA, editors. *Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*. St. Louis: Mosby; 1993. p. 191-200.
Ref ID: 1138
79. Verani MS. Thallium-201 and technetium-99m perfusion agents: where we are in 1992. In: Zaret BL, Beller GA, editors. *Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*. St. Louis: Mosby; 1993. p. 216-24.
Ref ID: 1139
80. Verani MS, Marcus ML, Razzak MA, Ehrhardt JC. Sensitivity and specificity of thallium-201 perfusion scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1978;19(7):773-82.
Ref ID: 1103
81. Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Exercise radionuclide imaging approaches to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980;46(7):1188-204.
Ref ID: 1104
82. Kaul S, Boucher CA, Newell JB, Chesler DA, Greenberg JM, Okada RD, Strauss HW, Dinsmore RE, Pohost GM. Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):527-37.
Ref ID: 1105
83. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, Frank TL, Parker M, Becker LC. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(3):600-12.
Ref ID: 1106
84. Nohara R, Kambara H, Suzuki Y, Tamaki S, Kadota K, Kawai C, Tamaki N, Torizuka K. Stress scintigraphy using single-photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984;53(9):1250-4.
Ref ID: 1107
85. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990;120(1):49-55.
Ref ID: 1109
86. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, Lem V, Moser D. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. *Am J Cardiol* 1993;71(8):646-51.
Ref ID: 1110
87. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with high pretest likelihood of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71(1):33-9.
Ref ID: 1111
88. Severi S, Picano E, Michelassi C, Lattanzi F, Landi P, Distante A, L'Abbate A. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery

- disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation* 1994;89(3):1160-73.
Ref ID: 1112
89. Coletta C, Galati A, Greco G, Burattini M, Ricci R, Carunchio A, Fera MS, Bordi L, Ceci V. Prognostic value of high dose dipyridamole echocardiography in patients with chronic coronary artery disease and preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):887-94.
Ref ID: 1113
90. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(1):132-9.
Ref ID: 1114
91. Afridi I, Quinones MA, Zoghbi WA, Cheirif J. Dobutamine stress echocardiography: sensitivity, specificity, and predictive value for future cardiac events. *Am Heart J* 1994;127(6):1510-5.
Ref ID: 1115
92. Kamaran M, Teague SM, Finkelhor RS, Dawson N, Bahler RC. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients referred because of suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76(12):887-91.
Ref ID: 1116
93. Marcovitz PA, Shayna V, Horn RA, Hepner A, Armstrong WF. Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78(4):404-8.
Ref ID: 1117
94. Mairesse GH, Marwick TH, Arnesi M, Vanoverschelde JL, Cornel JH, Detry JM, Melin JA, Fioretti PM. Improved identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am J Cardiol* 1995;76(5):321-5.
Ref ID: 1119
95. Braat SH, Brugada P, Bar FW, Gorgels AP, Wellens HJ. Thallium-201 exercise scintigraphy and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1985;55(1):224-6.
Ref ID: 1120
96. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, Buettner C, Pfeiffer A, Hess OM, Krayenbuehl HP. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1984;53(6):764-9.
Ref ID: 1121
97. DePuey EG, Guentler-Krawczynska E, Robbins WL. Thallium-201 SPECT in coronary artery disease patients with left bundle branch block. *J Nucl Med* 1988;29(9):1479-85.
Ref ID: 1122
98. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. *Am J Cardiol* 1991;68(5):504-8.
Ref ID: 1123
99. Rockett JF, Wood WC, Moinuddin M, Loveless V, Parrish B. Intravenous dipyridamole thallium-201 SPECT imaging in patients with left bundle branch block. *Clin Nucl Med* 1990;15(6):401-7.
Ref ID: 1124
100. O'Keefe JH, Jr., Bateman TM, Barnhart CS. Adenosine thallium-201 is superior to exercise thallium-201 for detecting coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(6):1332-8.
Ref ID: 1125
101. Vaduganathan P, He ZX, Raghavan C, Mahmarian JJ, Verani MS. Detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block: exercise, adenosine or

- dobutamine imaging? J Am Coll Cardiol 1996;28(3):543-50.
Ref ID: 1126
102. Morais J, Soucy JP, Sestier F, Lamoureux F, Lamoureux J, Danais S. Dipyridamole testing compared to exercise stress for thallium-201 imaging in patients with left bundle branch block. Can J Cardiol 1990;6(1):5-8.
Ref ID: 1127
103. Jukema JW, van der Wall EE, van der Vis-Melsen MJ, Kruyswijk HH, Brusckhe AV. Dipyridamole thallium-201 scintigraphy for improved detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block. Eur Heart J 1993;14(1):53-6.
Ref ID: 1128
104. Larcos G, Brown ML, Gibbons RJ. Role of dipyridamole thallium-201 imaging in left bundle branch block. Am J Cardiol 1991;68(10):1097-8.
Ref ID: 1129
105. Patel R, Bushnell DL, Wagner R, Stumbris R. Frequency of false-positive septal defects on adenosine/201Tl images in patients with left bundle branch block. Nucl Med Commun 1995;16(3):137-9.
Ref ID: 1130
106. Lebtahi NE, Stauffer JC, Delaloye AB. Left bundle branch block and coronary artery disease: accuracy of dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with exercise anteroseptal perfusion defects. J Nucl Cardiol 1997;4(4):266-73.
Ref ID: 1131
107. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Braunwald E. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
Ref ID: 1037
108. Assad-Morell JL, Frye RL, Connolly DC, Davis GD, Pluth JR, Wallace RB, Barnhorst DA, Elveback LR, Danielson GK. Aorta-coronary artery saphenous vein bypass surgery: clinical and angiographic results. Mayo Clin Proc 1975;50(7):379-86.
Ref ID: 1135
109. Visser FC, van CL, de Feyter PJ. Value and limitations of exercise stress testing to predict the functional results of coronary artery bypass grafting. Int J Card Imaging 1993;9 Suppl 1:41-7.
Ref ID: 1136
110. Kafka H, Leach AJ, Fitzgibbon GM. Exercise echocardiography after coronary artery bypass surgery: correlation with coronary angiography. J Am Coll Cardiol 1995;25(5):1019-23.
Ref ID: 1137
111. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, Schork MA, Loop FD. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. Circulation 1993;87(5):1489-97.
Ref ID: 2310
112. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001;37(8):2215-39.
Ref ID: 2311



113. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent WC, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Garson A, Jr., Gregoratos G, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):1262-347.
Ref ID: 2312
114. 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.
Ref ID: 1140
115. Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ, Geller NL, Sopko G, Chaitman BR, Pratt C, Stone PH, Davies RF, Rogers WJ. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(1):11-20.
Ref ID: 1141
116. Krone RJ, Hardison RM, Chaitman BR, Gibbons RJ, Sopko G, Bach R, Detre KM. Risk stratification after successful coronary revascularization: the lack of a role for routine exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):136-42.
Ref ID: 1142
117. Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, Rendall DS, Hinojara T, Stack RS, Hlatky MA, Califf RM, Lee KL, Pryor DB. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol* 1990;65(1):28-34.
Ref ID: 1143
118. Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):670-7.
Ref ID: 1144
119. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Dunlap R, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Usefulness of supine bicycle stress echocardiography for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;71(4):293-6.
Ref ID: 1145
120. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO, Jr., Cerqueira MD, St JSM, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108(11):1404-18.
Ref ID: 1096
121. Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001;17(1):41-8.
Ref ID: 2314
122. Chin AS, Goldman LE, Eisenberg MJ. Functional testing after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2003;19(7):802-8.
Ref ID: 2313



123. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. January 6-7, 1994. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(4):845-99.
Ref ID: 1148
124. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-740.
Ref ID: 226
125. Balady GJ, Chaitman B, Driscoll D, Foster C, Froelicher E, Gordon N, Pate R, Rippe J, Bazzarre T. Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities. *Circulation* 1998;97(22):2283-93.
Ref ID: 1146
126. Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986;256(9):1160-3.
Ref ID: 1147
127. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(10):815-36.
Ref ID: 1149
128. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105(2):162-7.
Ref ID: 2319
129. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361(9355):374-9.
Ref ID: 2320
130. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, Hofman MB, Visser CA, Lammertsma AA, Heussen N, Visser FC, van Rossum AC. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1341-8.
Ref ID: 2321
131. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106(18):2322-7.
Ref ID: 2315
132. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology* 2001;218(3):703-10.
Ref ID: 2316
133. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100(19):1992-2002.
Ref ID: 2317
134. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction.



- N Engl J Med 2000;343(20):1445-53.
Ref ID: 2318
135. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, Neubauer S. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. Circulation 2004;110(12):1535-41.
Ref ID: 2322
136. Knuesel PR, Nanz D, Wyss C, Buechi M, Kaufmann PA, von Schulthess GK, Luscher TF, Schwitzer J. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. Circulation 2003;108(9):1095-100.
Ref ID: 2323
137. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002;39(7):1151-8.
Ref ID: 2662

Ersetzt durch Version 1.4

H 8. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 8: Differenzialdiagnose

[1; 2]

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Akuter oder subakuter Myokardinfarkt, Myokarditis, Perikarditis, Aortendissektion, Kardiomyopathie, Vitien (insbesondere Aortenstenose), Mitralklappenprolaps, hypertensive Krisen, (supra-) ventrikuläre Tachykardien, Postkardiotomie-Syndrom (Dressler-Syndrom).

Mediastinale Erkrankungen

Tumor, Raumforderungen, Mediastinitis, Aortenaneurysma.

Pulmonale Erkrankungen

Lungenembolie, Pleuritis, Pneumonie, Pneumothorax, Tumor, Metastasen, Raumforderungen.

Erkrankungen des Nerven- und Bewegungsapparates

HWS-BWS Syndrome, Interkostalneuralgien, Tietze-Syndrom (schmerzhafte Sternalansätze der 2. und 3. Rippe), Morbus Zoster, Myopathien, Metastasen.

Gastrointestinale Erkrankungen

Refluxösophagitis, Hiatushernie, Ösophagus-Divertikel, Ösophagus-Spasmen, Achalasie, Gastritis, Ulcuskrankheit, Gallen-, Pankreas- und Milzerkrankungen, Roemheld-Syndrom.

Vegetative und psychische Erkrankungen

Funktionelle Herzbeschwerden, Panikattacken, latente Depressionen, Hyperventilations-Syndrom.

Differential diagnosis of chronic ischemic heart disease: Noncoronary cardiac disease (CCS) [3]

A number of noncoronary disorders of the heart may induce myocardial ischemia or mimic the symptoms or signs of ischemia. Many noncardiac diseases must be considered in the differential diagnosis of chronic ischemic heart disease.

<i>The following cardiac disorders may induce or mimic myocardial ischemia:</i>	<i>The following noncardiac diseases may mimic chronic ischemic heart disease:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Arrhythmia; • Aortic aneurysm; • Pericardial disease; • Aortic dissection; • Myocarditis; • Syndrome X; • Cardiomyopathy; • Valve disease. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal disorders including esophageal disorders; • gallbladder disorders; • peptic ulcers; • pancreatitis; • splenic flexure distension; • acute upper airway aspiration; • musculoskeletal disorders including thoracic outlet syndrome; • fibromyalgia; • herpes zoster; • chest wall hyperesthesia; • pulmonary disorders including pulmonary embolus; • pulmonary hypertension; • pneumothorax; • mediastinal emphysema; • asthma; • neuropsychiatric disorders including chronic anxiety; • hypochondriasis.



Literatur Kapitel H 8.

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
2. Davies SW. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. Br Med Bull 2001;59:17-27.
Ref ID: 975
3. Canadian Cardiovascular Society 1997 Consensus Conference on the Evaluation and Management of Chronic Ischemic Heart Disease. Can J Cardiol 1998;14 Suppl C:1C-23C.
Ref ID: 4785

Ersetzt durch Version 1.4

H 9. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 9: Invasive Diagnostik - Indikationen

Unter einer Koronarangiographie versteht man die Darstellung der Herzkranzgefäße mittels Röntgenkontrastmittel [1]. Dazu wird über die Arteria femoralis oder seltener die Arteria radialis ein Katheter bis zum Herzen vorgeschoben und das Kontrastmittel in die Abgänge der Koronarien injiziert.

Die diagnostische Koronarangiographie erlaubt exakte und reproduzierbare Aussagen über die Morphologie der Koronararterien [2] und ermöglicht die definitive Diagnose der KHK sowie, bei Durchführung einer Linksherzdarstellung im Rahmen der Untersuchung, die Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion.

Inbesondere bei mittelgradig oder diffus erscheinenden Stenosen in der Koronarangiographie besteht die Möglichkeit einer Funktionsprüfung durch Bestimmung der fraktionellen Flussreserve [3] und somit der funktionellen Relevanz der Stenosierung [4].

Bei nachgewiesener Expertise und adäquater Ausstattung kann eine entsprechende Diagnostik alternativ künftig durch Schichtbildverfahren (CMR/MSCT) durchgeführt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert jedoch keine flächendeckende Alternative zur konventionellen Angiographie bei möglicher oder bekannter KHK [5].

Die Zunahme der Bedeutung der diagnostischen und der therapeutischen Herzkathetereingriffe in Deutschland lässt sich an der Entwicklung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Deutschland abmessen.

Abbildung 2: Herzkatheterlabore, Leistungszahlen [6]

Jahr	Diagnostische Herzkatheter	Koronarinterventionen (PCI)
1998	515 510	153 257
1999	561 623	166 132
2000	594 898	180 336
2001	611 882	195 280
2002	641 973	208 178
2003	652 781	221 867

Die Durchführung koronarangiographischer Untersuchungen ist an umfassende fachliche, organisatorische und apparative Voraussetzungen geknüpft. Im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung handelt es sich um eine genehmigungspflichtige Maßnahme gemäß §135 Abs. 2 SGB V [7; 8].

Im stationären Bereich durchgeführte Koronarangiographien werden durch das Programm zur externen vergleichenden Qualitätssicherung der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung evaluiert. **Schwerpunkte der Betrachtungen der Qualitätssicherung sind u. a. die Komplikationsraten und die Indikationsstellung bei Koronarangiographie [9].**

Schwerwiegende Komplikationen treten nach Koronarangiographie nur selten auf. Allerdings kann es sich bei diesen Komplikationen um Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Aorten- oder Koronar-Dissektion, Herzruptur, Luftembolie, gefährliche Arrhythmien oder periphere Gefäßläsionen handeln [10].

Aus dem stationären Bereich wurden 2004 eine Gesamtrate von 0,31 % am sogenannten Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE-Komplikationen) nach Koronarangiographie gemeldet [9].

Zu den leichteren und relativ häufigen Komplikationen gehören Hämatom an den Punktionsstellen, kurze Angina pectoris-Episoden, vasovagale Reaktionen sowie Allergien – insbesondere gegen Kontrastmittel [11].

Da die Sicherheit und Qualität der Koronarangiographie eng mit der Erfahrung des Untersuchers korreliert [10; 12], ist die Erteilung der Durchführungsgenehmigung in der kassenärztlichen Versorgung an den Nachweis von Mindestmengen gekoppelt [7], wie dies auch von internationalen Leitlinien empfohlen wird [11].

Indikationsstellung

Die diagnostische Koronarangiographie kommt in Betracht für Patienten mit klinischem Risikoprofil (siehe Risikostratifizierung) und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen nichtinvasive Verfahren keine konklusiven Ergebnisse ergeben haben oder diese nicht anwendbar sind. Dabei besteht die **eine Indikation zur Koronarangiographie grundsätzlich nur dann, wenn**

- **alle nichtinvasiven diagnostischen Maßnahmen ausgeschöpft sind**
und
- **ein Patient von einer Revaskularisation profitieren könnte**
und
- **der Betroffene zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG) bereit ist.**

Bisher existieren keine randomisiert kontrollierten Studien bei Patienten mit stabiler chronischer KHK, die sich **ausschließlich** mit dem Vergleich des Outcomes mit und ohne Angiographie beschäftigen. Vielmehr handelt es sich bei allen Studien, aus denen die Indikationsstellung abgeleitet wird, um Interventionsstudien (z. B. CABG vs. Pharmakotherapie in der CASS-Studie [13] oder CABG vs. PTCA in der BARI-Studie) [14].

Die Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien zur Indikationsstellung stimmen vor dem Hintergrund des Mangels an Evidenz aus Studien [11] erstaunlich überein [3; 4; 11; 15; 16]. Dementsprechend wurden die vorstehenden Empfehlungen im Rahmen des strukturierten NVL-Konsens-Verfahrens (siehe Leitlinien-Report) von der Leitliniengruppe einstimmig formuliert.

Insbesondere besteht international Konsens dazu, dass bei KHK-Patienten die invasive Diagnostik der Koronarangiographie dann indiziert ist, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisation zu erwarten ist.

Zudem sollten in der Regel die Krankheitszeichen (z. B. Angina pectoris, Dyspnoe oder akutes Koronarsyndrom) oder nichtinvasive Untersuchungen (Belastungs-EKG o.ä.) auf eine koronare Ischämie hinweisen. Diese Vorgabe wurde 2004 in ca. 90 % der im stationären Bereich dokumentierten Fälle eingehalten [9].

Abschätzung der Indikationsstellung (Prognosebewertung)

Die Entscheidung zur invasiven Diagnostik im Rahmen einer differenzierten Therapieplanung ist – im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (sog. Shared Decision Making) mit dem Patienten – auf der Basis einer individuellen Nutzen- und Risikoabschätzung gemeinsam vorzunehmen.

Dabei sind folgende, das individuelle Risiko des Patienten beeinflussenden Faktoren zu berücksichtigen [11; 17]:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• NYHA-Klasse;• Hypertonie-Anamnese;• Infarkt-Anamnese [18; 19];• ST-Senkung im Ruhe-EKG; | <ul style="list-style-type: none">• Alter;• Geschlecht;• Herzinsuffizienz [20; 21];• sonstige Manifestationen der Arteriosklerose;• kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe oben). |
|--|--|

Spezielle Indikationen

Die diagnostische Koronarangiographie kommt in Betracht für Patienten mit klinischem Risikoprofil und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK [17], bei denen nichtinvasive Verfahren keine konklusiven Ergebnisse ergeben haben oder diese nicht anwendbar sind, z. B. infolge von Begleiterkrankungen oder körperlicher Beeinträchtigung [3].

Die Diagnose der chronischen KHK kann insbesondere bei Diabetikern aufgrund der z. T. geringen Angina pectoris-Beschwerden infolge der autonomen und sensorischen Neuropathie schwierig sein [22].

Bei der Mehrzahl der Patienten, die einen plötzlichen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben, liegt eine schwere KHK vor [23]. Aus diesem Grund wird in diesen Fällen die diagnostische Koronarangiographie empfohlen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind nach Vorstellung der NVL KHK-Autorengruppe

- niedrige KHK-Wahrscheinlichkeit nach nichtinvasiver Diagnostik;
- stabile Angina pectoris (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung, aber ohne nachweisbare Ischämie;
- hohe Komorbidität, bei der das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose;
- fehlende Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG).

Ersetzt durch Version 1.4

Tabelle 1: Leitlinien-Synopse

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit akutem Koronarsyndrom		
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit stabiler Angina pectoris der CCS Klasse III und IV (Neuvorschlag: Patienten mit stabiler Angina pectoris trotz medikamentöser Therapie (CCS Klasse III und IV)).		Class I Patients with disabling (Canadian Cardiovascular Society [CCS] classes III and IV) chronic stable angina despite medical therapy. (Level of Evidence: B)
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Hochrisikomerkmale bei der nichtinvasiven Vortestung, unabhängig von der Schwere der Angina pectoris.		Class I Patients with high-risk criteria on noninvasive testing (Table 23) regardless of anginal severity. (Level of Evidence: B)
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Hochrisikomerkmale und typischen Beschwerden, trotz einer antianginösen Therapie.		
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Hochrisikomerkmale und positivem Ischämienachweis, trotz einer antianginösen Medikation (CCS II), auch bei fehlenden Beschwerden.		Class I Patients with clinical characteristics that indicate a high likelihood of severe CAD. (Level of Evidence: C)
Hoher Evidenzgrad	Patienten nach einem überlebten plötzlichen Herztod oder mit malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Neuvorschlag: Patienten, die einen plötzlichen Herztod oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben.***	Class I Patients with known or possible angina pectoris who have survived sudden cardiac death. (Level of Evidence: B)	Class I Patients with angina who have survived sudden cardiac death or serious ventricular arrhythmia. (Level of Evidence: B)

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit Angina pectoris und Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz.***		Class Patients with angina and symptoms and signs of CHF. (Level of Evidence: C)
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit einer ungeklärten Herzinsuffizienz.***		
Hoher Evidenzgrad	Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen die nichtinvasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat.		
Mittlerer Evidenzgrad	Patienten mit einer niedrigen oder mittleren Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen die nichtinvasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat.***	Class IIa Patients with an uncertain diagnosis after noninvasive testing in whom the benefit of a more certain diagnosis outweighs the risk and cost of coronary angiography. (Level of Evidence: C)	Class IIa Patients with inadequate prognostic information after noninvasive testing. (Level of Evidence: C)
Mittlerer Evidenzgrad	Patienten mit einer mittleren oder hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen eine nichtinvasive Testung auf Grund von Behinderung oder Erkrankungen nicht möglich ist.	Class IIa Patients who cannot undergo noninvasive testing because of disability, illness, or morbid obesity. (Level of Evidence: C)	
Mittlerer Evidenzgrad	Patienten, bei denen berufsbedingt ein sicherer Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bei entsprechendem Verdacht unabdingbar ist (z. B. Piloten, Feuerwehr).***		

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
Indikation im Einzelfall	Patienten mit stabiler Angina (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung und fehlendem Ischämienachweis.		Class III Patients with CCS class I or II angina who respond to medical therapy and who have no evidence of ischemia on noninvasive testing. (Level of Evidence: C)
Keine Indikationen	Nach Intervention (CABG oder PCI) ohne wieder aufgetretene Angina pectoris oder anderen Ischämienachweisen oder Zusatzindikationen.		
Keine Indikationen	Bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG).		Class III Patients who prefer to avoid revascularization. (Level of Evidence: C)
Keine Indikationen	Bei fehlender therapeutischer Konsequenz.		
Keine Indikationen	Bei Patienten mit einer hohen Komorbidität, bei denen das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose.	Class III Patients with significant comorbidity in whom the risk of coronary arteriography outweighs the benefit of the procedure. (Level of Evidence: C)	
		Class IIa Patients with a high pretest probability of left main or three-vessel CAD. (Level of Evidence: C)	
		Class IIa Patients with an occupational requirement for a definitive diagnosis. (Level of Evidence: C)	

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	<p>Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms</p>	<p>Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations</p>
nützlich, wenn nichtinvasive Verfahren nicht konklusiv, Konsens	auf Grund von Angina Pectoris Symptomen bei seltenen Erkrankungen (wie Koronararterien- Anomalien, Kawasaki Syndrom, Dissection, Vaskulopathien nach Bestrahlung oder HTX).***	<p>Class IIa Patients who by virtue of young age at onset of symptoms, noninvasive imaging, or other clinical parameters are suspected of having a nonatherosclerotic cause for myocardial ischemia (coronary artery anomaly, Kawasaki disease, primary coronary artery dissection, radiation-induced vasculopathy). (Level of Evidence: C)</p>	
nützlich, wenn nichtinvasive Testverfahren nicht konklusiv oder gefährlich	Patienten mit vermuteten Koronararterien-Spasmen und dem dazu notwendigen Provokationstest	<p>Class IIa Patients in whom coronary artery spasm is suspected and provocative testing may be necessary. (Level of Evidence: C)</p>	
		<p>Class IIb Patients with recurrent hospitalization for chest pain in whom a definite diagnosis is judged necessary. (Level of Evidence: C)</p>	<p>Class IIb Patients with CCS class III or IV angina, which with medical therapy improves to class I or II. (Level of Evidence: C)</p>
		<p>Class IIb Patients with an overriding desire for a definitive diagnosis and a greater-than-low probability of CAD. (Level of Evidence: C)</p>	

DGK 2003	Invasive Diagnostik, Koronarangiographie	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002	Class Gibbons, Chronic stable angina, 2002
Evidenzgrad	Beschreibung der Indikation	Recommendations for Coronary Angiography to Establish a Diagnosis in Patients With Suspected Angina, Including Those With Known CAD Who Have a Significant Change in Anginal Symptoms	Coronary Angiography for Risk Stratification in Patients With Chronic Stable Angina, Recommendations
		Class III Patients with an overriding personal desire for a definitive diagnosis and a low probability of CAD. (Level of Evidence: C)	
			Class IIa Patients with significant LV dysfunction (ejection fraction less than 45 %), CCS class I or II angina, and demonstrable ischemia but less than high-risk criteria on noninvasive testing. (Level of Evidence: C)
			Class IIb Patients with CCS class I or II angina, preserved LV function (ejection fraction greater than 45 %), and less than high-risk criteria on noninvasive testing. (Level of Evidence: C)
			Class IIb Patients with CCS class I or II angina but intolerance (unacceptable side effects) to adequate medical therapy. (Level of Evidence: C)
<p>*** bei nachgewiesener Expertise und adäquater Ausstattung möglicherweise durch Schichtbildverfahren CMR (MSCT) mit hoher Genauigkeit diagnostizierbar (vgl. Kap. 7).</p>			

Literatur Kapitel H 9.

1. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967;89(5):815-24.
Ref ID: 3496
2. Trask N, Califf RM, Conley MJ, Kong Y, Peter R, Lee KL, Hackel DB, Wagner GS. Accuracy and interobserver variability of coronary cineangiography: a comparison with postmortem evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(5):1145-54.
Ref ID: 3497
3. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation* 2001;104(20):2401-6.
Ref ID: 4183
4. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De BB. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):438-42.
Ref ID: 4184
5. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med* 1993;328(12):828-32.
Ref ID: 3498
6. van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D. 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2003. *Z Kardiol* 2005;94(3):212-5.
Ref ID: 3499
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherungs-Vereinbarung zur invasiven Kardiologie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V, 1999 [cited: 2005 Sept 29]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3917.html>
Ref ID: 2340
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherungsmaßnahmen der Kassenärztlichen Vereinigungen. 2006 [cited: 2006 Feb 21]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3723.html>
Ref ID: 3500
9. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Qualitätsreport 2004. Koronarangiografie und PTCA. Düsseldorf: 2005 [cited: 2006 Feb 21]. Available from: http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2004/ergebnisse/leistungsbereiche/ptca/einleitung/document_view
Ref ID: 3501
10. de Bono D. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from 34,041 patients in the United Kingdom confidential enquiry into cardiac catheter complications. The Joint Audit Committee of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London. *Br Heart J* 1993;70(3):297-300.
Ref ID: 3502
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Coronary Revascularisation in the Management of Stable Angina Pectoris. SIGN Publication No. 32. 1998 Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/32/index.html>
Ref ID: 3503
12. Jollis JG, Peterson ED, DeLong ER, Mark DB, Collins SR, Muhlbaier LH, Pryor DB. The relation between the volume of coronary angioplasty procedures at hospitals treating Medicare beneficiaries and short-term mortality. *N Engl J Med* 1994;331(24):1625-9.
Ref ID: 3504



13. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T, III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90(6):2645-57.
Ref ID: 1027
14. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(4):217-25.
Ref ID: 2346
15. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999;99(17):2345-57.
Ref ID: 3505
16. North of England Evidence Based Guideline Development Project. Evidence based clinical practice guideline: The primary care management of Stable Angina. Report 74. Newcastle upon Tyne: Centre for Health Service Research; 1996.
Ref ID: 3507
17. Pryor DB, Bruce RA, Chaitman BR, Fisher L, Gajewski J, Hammermeister KE, Pauker SG, Stokes J, III. Task Force I: Determination of prognosis in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(4):1016-25.
Ref ID: 3508
18. Califf RM, Mark DB, Harrell FE, Jr., Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(1):20-6.
Ref ID: 1058
19. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984;311(21):1333-9.
Ref ID: 3509
20. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, Tyras DH, Berger RL, Judkins MP, Ringqvist I, Mock MB, Killip T. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981;48(4):765-77.
Ref ID: 3510
21. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, Holmes DR, Ryan TJ, Kaiser GC. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97(4):487-95.
Ref ID: 3511
22. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):72-7.
Ref ID: 3512
23. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336(23):1629-33.
Ref ID: 3513

H 10. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 10: Risikofaktoren- Management, Prävention

[1; 2]

Fettstoffwechselstörungen

Begründung zu 10-1 bis 10-3

Lebensstiländerungen wie Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost), Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sind die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie [3-7], sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend [8; 9].

Eine medikamentöse Therapie – bevorzugt durch die Gabe eines Statins – ist eine sinnvolle Ergänzung [10-13], weil hierdurch bei stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann [14]. Statine vermindern Komplikationen der Atherosklerose wie Schlaganfall und pAVK. Die absolute Risikoreduktion hängt vom globalen Risiko eines Patienten ab [15]. Es wurde gezeigt, dass auch Patienten mit KHK und LDL-Ausgangswerten < 100 mg/dl von einer Behandlung mit Statinen profitieren [11; 13; 16-27].

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder Diabetes mellitus führt die Therapie mit Statinen auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose [11; 15].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-1 bis 10-3

[12; 14; 15; 24; 28]

A. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis

[29]

Auf dem Hintergrund einer überzeugenden Studienlage stellen HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) ein effizientes Mittel für die Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Aktuelle Studien zeigen, dass auch Patienten mit hohem Risiko und niedrigen Cholesterinwerten von dieser Wirkstoffgruppe profitieren können. Daher empfehlen nationale und internationale Leitlinien immer mehr die Behandlung von allen Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit mit einem Statin. Bezüglich des praktischen Vorgehens werden allerdings zwei unterschiedliche Vorgehensweisen diskutiert, die Strategie der Dosititration nach Lipidwerten und die Strategie der festen Dosis.

Strategie der festen Dosis

[29]

Nach internationalen Leitlinien sollen zur Therapie von Störungen des Lipidstoffwechsels Diät, körperliche Bewegung und verschiedene Medikamente stufenweise eingesetzt werden, um einen bestimmten Zielwert (zum Beispiel LDL = 100 mg/dl) zu erreichen [30]. Zwar ist in epidemiologischen Studien das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen umso geringer, je niedriger der Cholesterinspiegel ist. Wie bei anderen biologischen Größen auch ist ein medikamentös erzielter niedriger LDL-Spiegel jedoch nicht zwangsläufig so „gesund“ wie ein „natürlicher“. Entscheidend ist, was die Medikamente für den Patienten erfahrbar bewirken: verhütete Herzinfarkte, Schlaganfälle und eine verlängerte Lebensdauer. Die Cholesterinwerte sind hier letztlich nur Surrogatgrößen.

Geht man von dieser Tatsache aus, ergeben sich aus aktuellen Endpunkt-Studien interessante Konsequenzen für die tägliche Behandlung. Diese Studien haben die Wirksamkeit der Statine für immer breitere Indikationsgebiete nachgewiesen, wobei die Bedeutung der Lipidspiegel vor oder unter Therapie zunehmend relativiert wurde.

Die Verhütung kardiovaskulärer Erkrankungen durch Statine erfolgt unabhängig vom Sinken des Lipidspiegels beim einzelnen Patienten.

In der Heart Protection Study [11], in der die Wirkung von Simvastatin auf ein Hochrisiko-Kollektiv nachgewiesen wurde, nahmen alle Probanden vor der Randomisierung für vier bis sechs Wochen Simvastatin (40 mg/d) ein, sodass ihr „Ansprechen“ auf die Behandlung im Sinne eines LDL-Abfalls bestimmt werden konnte. In der späteren Behandlungsphase unterschied sich die Gruppe mit deutlichem LDL-Abfall jedoch nicht von der ohne beziehungsweise mit einem geringen Abfall in Bezug auf die klinisch relevanten Endpunkte.

Die Verhütung kardiovaskulärer Erkrankungen durch Statine erfolgt unabhängig vom Lipid-Ausgangswert.

Während bei den früheren Studien Patienten mit erhöhten Cholesterin-Werten rekrutiert wurden, legte man bei den folgenden Studien immer niedrigere Schwellen als Einschlusskriterium fest. Bei der ASCOT-LLA-Studie galt für die Rekrutierung ausschließlich eine Obergrenze (Gesamtcholesterin = 250 mg/dl) [31]. Trotzdem ergaben sich überall vergleichbare Effekte (relative Risikoreduktion). Auch in der skandinavischen 4S-Studie war der Therapieeffekt unabhängig vom Cholesterinspiegel (LDL und Gesamt) [32].

Die Evidenzlage ist für die Strategie der festen Dosis besser als für die Titrierung mit den heute propagierten Zielwerten. Der präventive Effekt (relative Risikoreduktion) ist nicht von der gewählten Strategie abhängig.

In keiner der großen Lipidstudien ist konsequent eine Titrierungs-Strategie praktiziert worden, wie sie in aktuellen Leitlinien empfohlen wird. Überwiegend wurde eine feste Dosis eingesetzt (siehe Tabelle 1), in einigen Studien erfolgte eine Dosisanpassung des Statins; lediglich in der CARE-Studie wurde ein zusätzliches Medikament gegeben (Cholestyramin). In keiner Studie wurde der heute bei KHK empfohlene Zielwert von LDL = 100 mg/dl angestrebt. Unabhängig von der eingesetzten Strategie waren die Effekte von der gleichen Größenordnung (siehe Tabelle 1) [12].

Belege für die Wirksamkeit von hohen Dosierungen von Statinen, zu denen man unter der Titrierungsprämisse häufig greifen muss, sind begrenzt. Wir wissen allerdings, dass bei höheren Dosen der zusätzliche Effekt auf die Lipidspiegel immer kleiner wird [33]. Zwar sind die Statine grundsätzlich sichere Medikamente. Während der Grenznutzen durch höhere Dosierungen jedoch immer kleiner wird, steigen die Nebenwirkungen linear [34].

Die vorgegebenen Ziele sind völlig unrealistisch.

Selbst unter Studienbedingungen erreicht weniger als die Hälfte der Probanden die heute empfohlenen Zielwerte. In der AF-Caps/TEX-Caps-Studie [35] erreichten lediglich 42 % den dort angestrebten Wert von LDL < 110 mg/dl. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung. Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK nur zu 18 % [36] beziehungsweise 14 % [37] das Ziel von LDL < 100 mg/dl erreichen.

Erreicht ein Patient mit einem Statin seinen Zielwert nicht, sind die weiteren Möglichkeiten begrenzt. Lebensstilbezogene Maßnahmen haben unter den Bedingungen der Praxis nur begrenzt Erfolg, andere lipidsenkende Medikamente sind schwer zu tolerieren (zum Beispiel Cholestyramin) oder sind in Bezug auf die Langzeiteffekte überhaupt nicht untersucht (zum Beispiel Cholesterinaufnahme-Hemmer wie Ezetimib).

Gesichtspunkte des Qualitätsmanagements

Die Titrierungs-Strategie ist komplex und aufwendig: Es müssen regelmäßig Laborwerte bestimmt werden, und es besteht eine große Zahl von Fehlermöglichkeiten. Die Strategie der fixen Dosis dagegen ist bestechend einfach: Einem Risikopatienten wird die Behandlung mit einem Statin (etwa Simvastatin 40 mg) angeboten, ohne dass LDL-Kontrollen erforderlich wären. Aus der Perspektive einer modernen Qualitätsförderung ist es absurd, einen Standard zu setzen, der nur von einer Minderheit von Ärzten beziehungsweise Patienten erreicht werden kann. Dies kann nur zu Gleichgültigkeit oder Frustration führen.

Höhere Effizienz und Wirtschaftlichkeit

Modellrechnungen ergeben, dass mit der Strategie der festen Dosis („fire-and-forget“ im Gegensatz zu „treat-to-target“) bei Hochrisikopatienten mit den gleichen finanziellen Mitteln doppelt so viele Gefäß-Ereignisse verhindert werden können wie bei der Titrierungs-Strategie [38]. Die pharmaökonomische Situation wird sich

* Aus der Reihe fällt – was die Wirksamkeit angeht – die ALLHAT-LLT-Studie. Grund ist wohl ein sog. „Cross over“: zu Studienende nahmen mehr als ein Viertel der Teilnehmer in der Kontrollgruppe ein Statin ein.

weiter verbessern, wenn die selbst für Generika noch überhöhten Preise durch bewusstes Verschreiben weiter sinken.

Praktische Pharmakotherapie

Folgende in großen Endpunkt-Studien auf ihre Wirksamkeit untersuchten Substanzen stehen in jeweiliger Tagesdosis zur Verfügung: Simvastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Lovastatin 40 mg.

Die kürzlich publizierte PROVE-IT-Studie [39] kann die Kontroverse „feste Dosierung oder Titrierung“ nicht lösen. Hier wurde eine feste Hochdosis (Atorvastatin 80 mg) bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom mit einer Kontrollgruppe verglichen, in der Pravastatin auf einen Zielwert von LDL = 125 mg/dl titriert wurde.

Die Überlegenheit der hohen Dosis in Bezug auf ein kombiniertes Zielkriterium kommt nur dadurch zustande, dass hier auch Revaskularisationen und Krankenhausaufnahmen berücksichtigt wurden – höchst problematisch, da durch die niedrigeren Lipidspiegel unter Atorvastatin die Verblindung nicht konsequent gegeben war, und damit die Indikationsstellung beeinflusst werden konnte. Die absolute Risikoreduktion für die Kombination von koronarem Tod und Myokardinfarkt dagegen beträgt lediglich 1,1 % und ist statistisch nicht mehr signifikant. Wenn hier überhaupt ein Mehrwert für die Hochdosis-Behandlung vorliegt, so ist er minimal und steht in keinem sinnvollen Verhältnis mehr zum Aufwand [40; 41].

Schlussfolgerung

Insgesamt bewegt sich die Risikofaktoren-Behandlung von einer Korrektur einzelner physiologischer Größen zu einem integrierten Beurteilungskonzept, in dessen Mittelpunkt das globale Risiko steht. Dieses wiederum wird von Alter, Geschlecht, einzelnen Risikofaktoren und kardiovaskulären Vorerkrankungen bestimmt. Inzwischen stehen verschiedene Berechnungshilfen zur Verfügung, die eine Bestimmung des Globalrisikos für Gefäßkrankheiten im Einzelfall erlauben [42; 43]. Die präventive Wirkung von Statinen ist mit guten klinischen Studien dokumentiert wie nur wenige andere therapeutische Maßnahmen. Die Strategie der festen Dosis nimmt diese Erkenntnisse auf und stellt sicher, dass möglichst viele Menschen davon profitieren.

Ersetzt durch Version 1.4

Tabelle 1: Placebokontrollierte Statin-Studien mit klinisch relevanten Endpunkten und mehrjähriger Laufzeit [29]

Studie [Jahr]	Einschlusskriterien	Titrierung	Dosis; ggf. Prozedere, wenn Zielwert nicht erreicht	Zielwert	relative Risiko-Reduktion ^a
4S [1994] [20]	AP oder MI, Ges. Chol. 213-310	JA	nach 3. bzw. 6. Monat Dosisanpassung 10/20/40 mg Simvastatin	Ges. Chol 200	38
WoS [1995] [21]	M 45-64 J, LDL 155-232, ohne MI	NEIN	Pravastatin 40mg feste Dosis	entfällt	31
CARE [1996] [22]	mit MI, LDL 115-174	JA	zusätzlich zu Pravastatin (40 mg) intensivierte Diät + Cholestyramin	LDL 175	25
LIPID [1998] [44]	MI oder instab. AP, Ges. Chol 155-271	NEIN	Pravastatin 40 mg feste Dosis	entfällt	24
AF-Caps/TEX-Caps [1998] [35]	M 45-73 J, F 55-73 J, HDL < 45, mittlere LDL, ohne manifeste Gefäßkrankheiten	JA	Lovastatin von 20mg auf 40 mg (im 3. Monat in Abhängigkeit von LDL)	LDL 110	38
HPS [2002] [11]	KHK, andere manif. Gefäß-KH oder Diab. mellitus	NEIN	Simvastatin 40 mg feste Dosis	entfällt	27
ALLHAT-LLT [2002] [45]	Hypertoniker ≥ 55 J+ > 1 weiteren Risikofaktor. LDL 120-189 (o. KHK) bzw. 100-129 (m. KHK)	JA/NEIN	Pravastatin von 20 mg auf 40mg, später im Studienverlauf feste Dosis 40 mg	> 25 % LDL-Abfall	9
PROSPER [2003] [46]	Ältere (70-82 J) Hochrisikopatienten	NEIN	Pravastatin 40 mg feste Dosis	entfällt	23
ASCOT-LLA [2003] [47]	Nierentransplantierte (30-79 J)	NEIN	Atorvastatin 10 mg feste Dosis	entfällt	36
ALERT [2003] [48]	Nierentransplantierte (30-75 J)	NEIN	Fluvastatin 40 mg feste Dosis, nach 2 J bei allen Probanden auf 80mg erhöht	entfällt	28 ^b

Legende

Abkürzungen: AP – Angina pectoris, F – Frauen, Ges. Chol. – Gesamtcholesterin, M – Männer, KH – Krankheit, MI – Myokardinfarkt

Angaben über Lipidspiegel jeweils in mg/dl

^a bezieht sich auf "major coronary events"; Unterschiede zwischen den Studien (publiziert bis 1998) sind statistisch nicht signifikant (5)

^b für den Haupt-Endpunkt statistisch nicht signifikant

Strategie der Titration

[29]

Für Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung sollte nach den Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften ein LDL-Cholesterin 100 mg/dl angestrebt werden [13; 27; 49; 50]. Hierfür liegen folgende Gründe vor: Epidemiologische Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder ohne KHK zeigen, dass erhöhte Cholesterin-Konzentrationen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind. Besonders eindrücklich wird dies bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie deutlich [13; 51].

Allerdings verläuft die Beziehung zwischen Cholesterin und vaskulärem Risiko nicht linear. Der Anstieg des kardiovaskulären Risikos wird ab einer Gesamtcholesterin-Konzentration von etwa 200 mg/dl steiler.

Dagegen sind LDL-Cholesterinwerte < 100 mg mit einem geringeren Abfall des KHK-Risikos assoziiert [11; 52-54]. Aus diesem Zusammenhang leitet sich das von deutschen und internationalen Leitlinien übereinstimmend empfohlene Prinzip der Lipid-Zielwerte ab [13; 15; 22; 27; 55].

Risikoreduktion durch Cholesterinsenkung

LDL-Cholesterin ist kausal an der Pathogenese der Arteriosklerose beteiligt. Viele gefäßschädigende Wirkungen der Hypercholesterinämie konnten auf molekularer Ebene aufgeklärt werden. LDL-Cholesterin ist nicht nur ein Surrogat-Parameter für ein vaskuläres Risiko, sondern ist direkt gefäßtoxisch. Entsprechend belegen große Studien eine kontinuierliche Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse durch Cholesterinreduktion [11; 20-22; 39; 56]. Dafür stehen verschiedene nichtpharmakologische und pharmakologische Maßnahmen zur Verfügung [13; 57; 58].

Die Bedeutung einer kalkulierten LDL-Senkung wurde zum Beispiel in der PostCABG-Studie untersucht. Hierbei erfolgte die Randomisierung von 1 300 Patienten nach einer koronaren Bypass-Operation auf zwei Titrations-Strategien. Patienten, deren LDL auf Werte < 100 mg/dl gesenkt wurden, wiesen im Vergleich zu Patienten, deren LDL nur auf 132–136 mg/dl reduziert wurde, eine signifikante Reduktion vaskulärer Ereignisse auf [59-62].

In der PROVE-IT Studie wurden mehr als 4 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom prospektiv mit 40 mg Pravastatin (Standard-Therapie) oder 80 mg Atorvastatin (intensive Therapie) behandelt [39]. Der mittlere LDL-Spiegel der Patienten unter Standardtherapie betrug 95 mg/dl, die intensive Behandlung führte zu einer mittleren Senkung des LDL auf 62 mg/dl. Die intensivere Therapie führte im Vergleich zur Standardbehandlung zu einer Verminderung des kombinierten Endpunktes aus Tod, Herzinfarkt, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris, Revaskularisierung oder Schlaganfall um 16 % (22,4 versus 26,3 %). Weitere Studien testen den Effekt von unterschiedlich intensiven Statindosen.

Probleme einer festen Dosis

Bei der Strategie einer festen Dosierung ohne Festlegung von LDL-Zielwerten würde Patienten mit hohen Ausgangswerten der protektive Effekt einer weiteren LDL-Senkung vorenthalten. Menschen mit familiärer Hyperlipidämie würden ohne Lipidbestimmung sträflich unterversorgt. Die Strategie einer festen Dosis lässt weiterhin offen, welche Dosen der verschiedenen Statin-Präparate eingesetzt werden sollen. Wichtiger ist jedoch, dass die Ausrichtung an der Cholesterinsenkung als Therapiekonzept eine individuelle Auswahl der lipidsenkenden Intervention unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und -interaktionen sowie eine sinnvolle Kombination verschiedener Maßnahmen (wie Diät und Statin, Statin und Cholesterinaufnahmehemmer) ermöglicht. Daher sind die Bestimmung der Serumlipide und die Definition von Zielwerten als Basis für eine Lipidtherapie notwendig.

Pharmakotherapie

Alle Leitlinien empfehlen bei unzureichender Cholesterinsenkung durch Lebensstiländerung Statine als Medikamente der ersten Wahl aufgrund der überlegenen Datenlage zu Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen lipidsenkenden Pharmaka [11; 20-22; 63]. Tierversuche zeigen, dass Statine zusätzlich zu der Cholesterinsenkung günstige lipidunabhängige Effekte besitzen [64]. Diese Befunde unterstützen die Empfehlungen, Statine als Lipidsenker der ersten Wahl einzusetzen. Die „pleiotropen Effekte“ der Statine sind dosisabhängig. Da sie genau wie die Hemmung der Cholesterinbildung durch die Hemmung der Mevalonat-Synthese, den primären Angriffspunkt der Statine, vermittelt werden, ist eine stärkere Lipidsenkung auch mit einer vermehrten „pleiotropen“ Wirkung assoziiert.

Relative Risikoreduktion ist nicht gleich absolute Risikoreduktion.

Die absolute Risikoreduktion durch Statine oder die so genannte „Number needed to treat“ (NNT) muss von der relativen Risikoreduktion unterschieden werden. Aktuelle Studien, wie zum Beispiel die Heart Protection Study, zeigen, dass die relative Risikoreduktion im Rahmen der Sekundärprävention unabhängig vom Ausgangscholesterin ist [11]. Die absolute Risikoreduktion durch Statine und NNT ist jedoch vom globalen vaskulären Risiko eines Patienten abhängig, welches wesentlich durch die Lipide mitbestimmt wird. Um einen Herzinfarkt oder kardiovaskulären Tod in 15 Jahren zu verhindern, beträgt zum Beispiel bei einem 10-Jahres-Herzinfarkt-Risiko von 10 % die NNT 21 – im Vergleich zu einer NNT von 7 bei einem Globalrisiko von 30 % [13; 65].

Dieser Tatsache wird durch die nach Risiko abgestuften Zielwerte der aktuellen Leitlinien Rechnung getragen [13; 27; 66]. Es gilt ein LDL-Zielwert von 160 mg/dl für Menschen ohne vaskuläre Risikofaktoren, bei Vorliegen von zwei oder mehr Risiken (entsprechend einem Globalrisiko > 10 %) ist der Zielwert 130 mg/dl und bei hohem Risiko, zum Beispiel Patienten mit KHK oder Diabetes beträgt das LDL-Ziel 100 mg/dl. Diese Zielwerte sind praxiserprobt und didaktisch eingängig. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit hohem Globalrisiko und LDL-Ausgangswerten < 100 mg/dl von einer Behandlung mit Statinen profitieren [11; 67].

Die PROVE-IT Studie weist darauf hin, dass besondere Risikopatienten, wie beispielsweise Menschen mit akutem Koronarsyndrom, von einer noch aggressiveren Lipidsenkung profitieren können [39]. Diese Befunde erzwingen jedoch nicht notwendigerweise ein weiteres Herabsetzen des LDL-Zielwertes in der Primärprävention und für die große Zahl der Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit [40; 41; 68-70].

Schlussfolgerung

Es besteht eine direkte Assoziation von LDL-Cholesterin und vaskulärem Risiko. Eine Bestimmung des Lipidprofils ist daher die Voraussetzung für eine rationale Therapie. Die Wirksamkeit einer Statintherapie ist abhängig von dem Lipidprofil und dem individuellen globalen vaskulären Risiko des Patienten. Die aktuellen Leitlinien kondensieren diese Prinzipien auf den praxistauglichen LDL-Zielwert von 100 mg/dl für Patienten mit erhöhtem vaskulären Risiko, wie zum Beispiel stabile KHK oder Diabetes mellitus.

Hypertonie

Begründung zu 10-4 und 10-5

Die Prävalenz einer Hypertonie beträgt bei Männern 29,7 % und bei Frauen 26,9 %. Hypertonie erhöht die Inzidenz und Morbidität einer KHK [71-74]. Als Therapieziel werden wie auch bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz Ruheblutdruckwerte < 130/80 mmHg empfohlen [8; 9; 73-77].

Das kardiovaskuläre Risiko steigt kontinuierlich ohne Schwellenwert mit der Höhe des Blutdrucks. Bereits dauerhaft hochnormale Blutdruckwerte (130-139/85-89 mmHg) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verknüpft [78-82].

Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz profitieren in besonderem Maß von niedrigen Blutdruckwerten; empfohlen werden Ruheblutdruckwerte unter 120/80 mmHg [82-85].

Lebensstiländerungen (Gewichtsnormalisierung, regelmäßiges körperliches Ausdauertraining, Limitierung des Alkoholkonsums, Reduktion der Kochsalzzufuhr auf ca. 6 g/Tag) sollten regelhaft neben der medikamentösen antihypertensiven Therapie umgesetzt werden [86-89].

Begründung zu 10-6

Die beste Datenlage zur Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte (Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität) existiert für Diuretika, Betarezeptorenblocker und ACE-Hemmer. Diese Wirkstoffe werden daher als Therapeutika der ersten Wahl zur Monotherapie der unkomplizierten Hypertonie angesehen [18; 73; 74; 76-78; 86-99].

Die Datenlage zur Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse durch langwirkende Kalziumantagonisten aus randomisierten kontrollierten Studien ist widersprüchlich [16; 78; 96; 100-105].

Daher gehören langwirkende Kalziumantagonisten bei Patienten mit stabiler KHK trotz ihrer antianginösen Wirkung nicht zu den Mitteln der ersten Wahl zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie, können jedoch bei Kontraindikationen gegenüber anderen Substanzen oder in Kombination eingesetzt werden.

Der Kalziumantagonist Amlodipin zeigte in der ALLHAT-Studie bei Patienten mit arterieller Hypertonie und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon und dem ACE-Hemmer Lisinopril die gleiche Reduktion der kardiovaskulären Mortalität [78]. Über 50 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine KHK auf. Der sekundäre Endpunkt Herzinsuffizienz wurde unter Amlodipin im Vergleich zu Chlortalidon häufiger beobachtet. Das Thiazid war im Vergleich zu Amlodipin und Lisinopril in Bezug auf sekundäre Endpunkte überlegen [106].

Bei ungenügendem Effekt der Monotherapie sollte eine Kombinationstherapie aus den vorgenannten Substanzen erfolgen [84-86]. Die Auswahl der Medikamentengruppen erfolgt individuell unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, der Begleiterkrankungen und der Verträglichkeit [84-86]. Bei diabetischer Nephropathie, bei nichtdiabetischer Nephropathie mit Proteinurie und bei chronischer Myokardinsuffizienz stellen ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit AT1-Blocker) auch bei normalen Blutdruckwerten die medikamentöse Basistherapie dar [86; 107; 108].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-4 bis 10-6

[89; 97; 105; 109-112]

Diabetes mellitus

Begründung zu 10-7 bis 10-9

In Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko wird Diabetes mellitus als KHK Äquivalent angesehen, d. h. es gelten die Lipid- und Blutdruckzielwerte der Sekundärprävention, unabhängig davon, ob bereits eine stenosierende KHK dokumentiert ist [74; 113; 114].

Trotz unzureichender Datenlage ist in Anbetracht des hohen kardiovaskulären Risikos bei gemeinsamem Auftreten von stabiler Angina pectoris und Diabetes mellitus, aber auch in Anbetracht der möglichen Prävention mikrovaskulärer Komplikationen eine konsequente Einstellung auf die erforderlichen Zielparameter anzustreben [90; 115].

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

Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität

Begründung zu 10-10 und 10-11

Psychosoziale Risikofaktoren tragen über verschiedene Mechanismen zur Entstehung der KHK bei und beeinflussen deren Prognose negativ [116-118].

Betroffen sind vor allem Patienten mit Depression, sowie fehlendem sozialem und emotionalem Rückhalt.

Ziele und Indikationsstellung zur Therapie/Prävention

Die wesentlichen Ziele der Behandlung/Prävention der stabilen Angina pectoris sind

- Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Angina pectoris-Häufigkeit und Beschwerden sowie Verbesserung der Belastungsfähigkeit und Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörungen);
- Prävention von Folgeerkrankungen der KHK, insbesondere Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz;
- Reduktion der Sterblichkeit.

Die Strategie zur Modifikation der Risikofaktoren richtet sich nach dem individuellen Gesamtrisiko des Patienten. Dabei sollte für jeden Patienten eine systematische Risikostratifizierung durchgeführt werden.

Die nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten (Lebensstiländerungen) bilden immer die Grundlage des Risikofaktoren-Managements. Die kontinuierliche Aufklärung, Beratung und Schulung sind wesentliche Elemente des Risikofaktoren-Managements, an dem alle behandelnden Ärzte beteiligt sind [119-121].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-10 und 10-11

[116-118]

Ernährung

Begründung zu 10-12 bis zu 10-13

Durch eine zielgerichtete Ernährungsumstellung kann das koronare Risiko signifikant gesenkt werden. Dieser günstige Effekt geht über die alleinige Cholesterinsenkung hinaus [3; 122-124].

Es wird eine fettarme (Cholesterin < 300 mg/Tag) und ballaststoffreiche (> 20 g/Tag) Ernährung empfohlen, die reich an Früchten, Gemüse und Kohlenhydraten ist, und vor allem wenig gesättigte Fette enthält (gesättigte Fettsäuren < 10 % der Gesamtkalorien) [125; 126]. Aus Post-Infarkt-Studien liegen Hinweise vor, dass eine »mediterrane« Ernährung Mortalität und Re-Infarktrate senken kann [8; 9; 124; 127].

Folsäure senkt den Risikofaktor Homozystein. Interventionsstudien konnten jedoch keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch eine Therapie mit Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure demonstrieren [128-131].

Für Vitamin E, C oder Betacaroten liegen keine Daten vor, die eine Absenkung des Risikos für Herzerkrankungen belegen [132-134].

Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Angina pectoris:

- reichlich Gemüse und Früchte;
- öfters Fisch;
- wenig gesättigte Fette zugunsten;
- ungesättigter Fette und stärkehaltiger Produkte.

Die DGK empfiehlt einen hohen Anteil ein- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren, sowie einen hohen Anteil an Omega-3-Fettsäuren. Weitere Informationen siehe unter Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie bzw. in den jeweiligen Therapieempfehlungen der AkdÄ zu diesen Erkrankungen [8; 9; 27; 76].

Alkohol

Begründung zu 10-14

Nach den Ergebnissen von Beobachtungsstudien ist moderater Alkoholkonsum nicht mit einem erhöhten, sondern möglicherweise mit einem etwas geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden [135]. Bei höherem Alkoholkonsum (> 30 g/Tag) nimmt das Gesamtrisiko jedoch zu [136-144].

Daher wird eine Reduktion des Alkoholkonsums für Männer auf < 30g/Tag und für Frauen < 20g/Tag empfohlen (1 g Alkohol = 7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100 ml: Bier: 2-5; Wein 6-11; Sekt 7-10; Branntwein 32-50) [145].

Rauchen

Begründung zu 10-15 bis 10-17

Nichtinterveniierende Studien weisen auf eine höhere Gesamtletalität und vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse bei Zigarettenrauchern hin. Das relative Risiko eines starken Rauchers ist 5,5fach erhöht [146]. Ein Rauchstopp führt zur Risikominderung hinsichtlich koronarer Ereignisse und Sterblichkeit [125; 147]. Durch Beendigung des Rauchens ist eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50% zu erwarten [148-151].

Für die Wirksamkeit einiger nichtmedikamentöser Verfahren zur Raucherentwöhnung wie z. B. ärztliche Beratung, Selbsthilfainterventionen, aber insbesondere auch verhaltenstherapeutische Methoden gibt es gute Belege [152-154].

Für andere nichtmedikamentöse Verfahren wie Hypnose, Akupunktur oder reduziertes Rauchen liegen keine hinreichenden Wirksamkeitsnachweise vor [154].

Da auch die physische Abhängigkeit zu behandeln ist, bieten sich neben den nachweislich wirksamen nichtmedikamentösen Verfahren zusätzliche pharmakotherapeutische Maßnahmen an, die zu einer Minderung der Entzugserscheinungen führen. Zur Tabakentwöhnung sind in Deutschland Nikotin in

verschiedenen Darreichungsformen (Kaugummi, Pflaster, Nasalspray, Inhaler, Sublingualtabletten) und Bupropion zugelassen.

Die Wirksamkeit von Nikotin und Bupropion hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen [154].

Die Sicherheit der Nikotinsubstitutionstherapie erscheint auch für die Anwendung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris hinreichend belegt. Im Vergleich zur Nikotinsubstitutionstherapie liegen zu Bupropion bislang nur begrenzte Langzeiterfahrungen vor.

Interventionsstudien zur Morbidität oder Mortalität liegen für die stabile KHK nicht vor.

Die Aufgabe des Rauchens ist die wichtigste Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen! [154]

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-14 bis zu 10-16 [147]

Training

Begründung zu 10-18

Körperliche Aktivität

Kontrollierte Studien belegen eine erhöhte Belastungstoleranz und eine Verbesserung von Ischämie-Parametern bei trainierten Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zur Kontrollgruppe [155-162]. Sowohl moderate (spazieren gehen) als auch intensive körperliche Aktivität stellen einen unabhängigen positiven Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar [163]. Ergebnisse aus Interventionsstudien zur Sekundärprävention mit klinischen Endpunkten zur Morbidität oder Mortalität sind nicht vorhanden.

Über optimale Art, Ausmaß, Dauer und Frequenz der körperlichen Betätigung liegen keine hinreichenden Daten vor. Als Anhalt dient ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (3–7x pro Woche, je 15–60 Min.) bei 40–60 % der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämiefreien Bereich [161; 164-168].

Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation und der ambulanten Herzgruppen [8; 9; 71; 72; 155; 160; 169-171].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-18 [161; 162]

Übergewicht

Begründung zu 10-19 und 10-20

Eine Adipositas (Body-Mass-Index $> 30 \text{ kg/m}^2$) weisen rund jede und jeder fünfte Deutsche auf. Zwei Drittel der Bevölkerung sind übergewichtig (BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) [172].

Nichtinterveningende Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Übergewicht hin. Übergewicht erhöht die Inzidenz der Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie [132; 173-176].

Hierbei kommt der abdominalen Adipositas eine besondere Bedeutung zu [177].

Kleinere aktuelle Studien weisen darüber hinaus auf eine Bedeutung der Adipositas als unabhängigen Risikofaktor hin. Eine Gewichtsreduktion verbessert Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie und ist damit ein basaler Bestandteil der KHK-Prävention.

Ergebnisse aus Interventionsstudien, die durch Gewichtsreduktion bei Adipositas unabhängig von den genannten Risikofaktoren eine Verminderung der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität belegen, sind allerdings nicht vorhanden [7; 178].

Patienten mit Adipositas und stabiler Angina pectoris sollen im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion individuell beraten und behandelt werden. Neben dem Gewicht sollte Bauch- und Hüftumfang dokumentiert



werden. Aufgrund der vorliegenden Datenlage richten sich die Therapieempfehlungen trotz der besseren Korrelation der abdominalen Adipositas nach dem BMI.

Patienten mit einem Body-Mass-Index von 27-35 kg/m² und einer koronaren Herzkrankheit ist nahe zu legen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um 5-10% zu reduzieren [7; 178].

Patienten mit einem Body-Mass-Index > 35 kg/m² wird empfohlen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um mehr als 10% zu reduzieren [179].

Ob bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung diese Empfehlungen auch angewandt werden können, ist zur Zeit noch offen [162].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 10-19 und 10-20 [161; 162]

Ersetzt durch Version 1.4

Literatur Kapitel H 10.

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Koronare Herzkrankheit. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
Ref ID: 876
3. de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002;23(4):277-85.
Ref ID: 105
4. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89(3):975-90.
Ref ID: 111
5. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kübler W. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96(8):2534-41.
Ref ID: 117
6. Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccacandro F, Mullani N, Haynie M, Hess MJ, Gould KL. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):263-72.
Ref ID: 119
7. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341(6):427-34.
Ref ID: 126
8. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
Ref ID: 4621
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 2005;94(III1):114.
Ref ID: 4622
10. 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.
Ref ID: 104
11. 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.
Ref ID: 112



12. 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.
Ref ID: 115
13. 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.
Ref ID: 172
14. 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.
Ref ID: 289
15. 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.
Ref ID: 2271
16. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):2092-197.
Ref ID: 12
17. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC, Jr., Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1751-5.
Ref ID: 63
18. 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, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):159-68.
Ref ID: 86
19. Fihn SD, Williams SV, Daley J, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: treatment. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):616-32.
Ref ID: 87
20. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
Ref ID: 173
21. 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.
Ref ID: 174
22. 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.
Ref ID: 175
23. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*



- 2001;103(3):387-92.
Ref ID: 177
24. Hebert PR, Gaziano 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.
Ref ID: 178
25. Endres M, Laufs U. HMG-CoA-Reduktasehemmer und Schlaganfallrisiko. *Nervenarzt* 1998;69(8):717-21.
Ref ID: 179
26. 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.
Ref ID: 180
27. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Fettstoffwechselstörungen. 2nd ed. Köln: 1999 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/95_Fettstoffwechsel_1999_2Auflage.pdf
Ref ID: 182
28. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7267):983-6.
Ref ID: 242
29. Laufs U, Donner-Banzhoff N, Popert U. Lipidsenkung mit Statinen: Titration oder feste Dosis. *Dt Arztebl* 2004;101(23):A-1649-51.
Ref ID: 2188
30. National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
Ref ID: 108
31. 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.
Ref ID: 180
32. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345(8960):1274-5.
Ref ID: 1760
33. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81(5):582-7.
Ref ID: 1766
34. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346(7):539-40.
Ref ID: 1771
35. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM, Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary*



- Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279(20):1615-22.
Ref ID: 1764
36. 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.
Ref ID: 1768
37. 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.
Ref ID: 1767
38. Shepherd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. Lancet 2002;359(9325):2271-3.
Ref ID: 1770
39. 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.
Ref ID: 658
40. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen 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.
Ref ID: 2768
41. 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.
Ref ID: 1214
42. Donner-Banzhoff N. ARRIBA-HERZ: Absolutes und Relatives Risiko - Individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis. Marburg: Abteilung für Allgemeinmedizin - Universität Marburg; 2002.
Ref ID: 1763
43. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Homepage. 2005 [cited: 2005 Sept 26]. Available from: <http://www.chd-taskforce.de>
Ref ID: 2189
44. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998;339(19):1349-57.
Ref ID: 1761
45. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288(23):2998-3007.
Ref ID: 1762
46. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, MacFarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360(9346):1623-30.
Ref ID: 1769
47. 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.
Ref ID: 180
48. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-31.
Ref ID: 1765
49. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
50. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106(8):1024-8.
Ref ID: 1772
51. 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.
Ref ID: 170
52. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823-8.
Ref ID: 123
53. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76(9):69C-77C.
Ref ID: 1773
54. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322(24):1700-7.
Ref ID: 1774
55. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
56. 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.
Ref ID: 180
57. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95(1):76-82.
Ref ID: 1775
58. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD, Jr. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of



- the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323(14):946-55.
Ref ID: 1776
59. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, Forrester JS, Gobel FL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Terrin ML, White C. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG Investigators. *Circulation* 2000;102(2):157-65.
Ref ID: 1777
60. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;336(3):153-62.
Ref ID: 1778
61. Campeau L, Hunninghake DB, Knatterud GL, White CW, Domanski M, Forman SA, Forrester JS, Geller NL, Gobel FL, Herd JA, Hoogwerf BJ, Rosenberg Y. Aggressive cholesterol lowering delays saphenous vein graft atherosclerosis in women, the elderly, and patients with associated risk factors. NHLBI post coronary artery bypass graft clinical trial. Post CABG Trial Investigators. *Circulation* 1999;99(25):3241-7.
Ref ID: 1779
62. White CW, Gobel FL, Campeau L, Knatterud GL, Forman SA, Forrester JS, Geller NL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Hunninghake DB, Rosenberg Y, Terrin ML. Effect of an aggressive lipid-lowering strategy on progression of atherosclerosis in the left main coronary artery from patients in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation* 2001;104(22):2660-5.
Ref ID: 1781
63. 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.
Ref ID: 180
64. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol* 2002;97(2):105-16.
Ref ID: 1780
65. Gordon D. Cholesterol Lowering reduces mortality: the statins. In: Grundy SM, editor. Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trials evidence. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 299-311.
Ref ID: 2190
66. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
67. 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.
Ref ID: 180
68. 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. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1772-9.
Ref ID: 4648



69. 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.
Ref ID: 2185
70. 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.
Ref ID: 2184
71. Bundesministerium für Gesundheit. Bundesgesundheitsurvey 1998. 1999 [cited: 2005 Oct 21]. Available from:
http://www.rki.de/cln_011/nn_327962/DE/Content/GBE/Erhebungen/Gesundheitsurveys/BGSurveys/bgsurveys_node.html_nnn=true
Ref ID: 88
72. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2000;43:415-23.
Ref ID: 89
73. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21(6):1011-53.
Ref ID: 90
74. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289(19):2560-72.
Ref ID: 91
75. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from:
http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
76. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Arterielle Hypertonie. 2nd ed. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from:
http://www.akdae.de/35/74_Hypertonie_2004_2Auflage.pdf
Ref ID: 81
77. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Hypertonie. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Heidelberg: 2001.
Ref ID: 82
78. 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.
Ref ID: 34
79. 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.
Ref ID: 96
80. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in



- hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):995-1003.
Ref ID: 102
81. Moser M. Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? J Hypertens 2002;20 Suppl 1:S3-10.
Ref ID: 116
82. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. N Engl J Med 2000;342(1):1-8.
Ref ID: 124
83. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diabetes mellitus Typ 2. 2002 [cited: 2005 Oct 21]. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
Ref ID: 106
84. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 2001;126(Suppl. 4):S201-S238.
Ref ID: 107
85. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 1997. Available from: http://hin.nhlbi.nih.gov/inhbpep_slds/menu.htm#jnc
Ref ID: 127
86. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17(2):151-83.
Ref ID: 110
87. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol, hypertension and cardiovascular disease--implications for management. Clin Exp Hypertens 1993;15(6):1157-70.
Ref ID: 128
88. De Wardener HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. Curr Opin Cardiol 2002;17(4):360-7.
Ref ID: 129
89. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002;136(7):493-503.
Ref ID: 130
90. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317(7160):713-20.
Ref ID: 20
91. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Hormontherapie im Klimakterium. Köln: 2003 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
Ref ID: 84
92. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet 1980;1(8181):1261-7.
Ref ID: 131
93. Mild hypertension: MRC working party report. BMJ 1988;297(6650):739.
Ref ID: 132



94. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304(6824):405-12.
Ref ID: 133
95. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
Ref ID: 134
96. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke 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.
Ref ID: 137
97. 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.
Ref ID: 138
98. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9.
Ref ID: 4284
99. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.
Ref ID: 4288
100. 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.
Ref ID: 29
101. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350(9080):757-64.
Ref ID: 30
102. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
Ref ID: 31
103. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338(10):645-52.
Ref ID: 32
104. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(4):597-603.
Ref ID: 33
105. 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.
Ref ID: 140



106. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
Ref ID: 4286
107. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156(3):286-9.
Ref ID: 118
108. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349(9068):1787-92.
Ref ID: 122
109. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger C, V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneblich EH. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13(1):28-32.
Ref ID: 139
110. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004804.
Ref ID: 243
111. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
Ref ID: 244
112. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427.
Ref ID: 246
113. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25 Suppl 1:S1-147.
Ref ID: 190
114. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, Marcassa C, Quinn T, van Weert H. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23(15):1153-76.
Ref ID: 191
115. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140(8):650-8.
Ref ID: 247
116. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek VM, Oldenburg BF, Peach HG, Ruth D, Tennant CC, Tonkin AM. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003;178(6):272-6.
Ref ID: 193
117. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192-217.
Ref ID: 194
118. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 2001;22(13):1082-101.
Ref ID: 195



119. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95(10):481-8.
Ref ID: 622
120. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):832-8.
Ref ID: 623
121. McColl E, Steen IN, Meadows KA, Hutchinson A, Eccles MP, Hewison J, Fowler P, Blades SM. Developing outcome measures for ambulatory care--an application to asthma and diabetes. *Soc Sci Med* 1995;41(10):1339-48.
Ref ID: 1230
122. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine* 2002;112(4):298-304.
Ref ID: 196
123. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-61.
Ref ID: 197
124. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-85.
Ref ID: 200
125. Hjerermann I, Velve BK, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1981;2(8259):1303-10.
Ref ID: 198
126. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Colditz G, Ascherio A, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001;134(12):1106-14.
Ref ID: 199
127. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343(1):16-22.
Ref ID: 201
128. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340(19):1449-54.
Ref ID: 202
129. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345(22):1593-600.
Ref ID: 203
130. Lange H, Suryapranata H, De LG, Borner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350(26):2673-81.
Ref ID: 4649
131. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578-88.
Ref ID: 4623



132. Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft zur Therapie der Adipositas. Adipositas 1998;16:6-28.
Ref ID: 204
133. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342(3):154-60.
Ref ID: 205
134. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360(9326):23-33.
Ref ID: 206
135. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. Circulation 2000;102(5):500-5.
Ref ID: 221
136. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. Circulation 2001;103(3):472-5.
Ref ID: 207
137. Laufs U, Böhm M. Einfluss von Alkohol auf das kardiovaskuläre Risiko. Dtsch Z Sportmed 2001;52:227-30.
Ref ID: 208
138. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sorensen TI. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. Ann Intern Med 2000;133(6):411-9.
Ref ID: 209
139. Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. Epidemiology 1997;8(2):150-6.
Ref ID: 210
140. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. Epidemiology 1998;9(2):184-8.
Ref ID: 211
141. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. Lancet 1991;338(8765):464-8.
Ref ID: 212
142. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA 1999;281(1):53-60.
Ref ID: 213
143. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr., Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. N Engl J Med 1997;337(24):1705-14.
Ref ID: 214
144. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the copenhagen city heart study. Stroke 1998;29(12):2467-72.
Ref ID: 215
145. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79



146. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317(21):1303-9.
Ref ID: 217
147. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041.
Ref ID: 553
148. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988;319(21):1365-9.
Ref ID: 216
149. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
Ref ID: 4624
150. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000165.
Ref ID: 1643
151. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 2002;325(7357):188.
Ref ID: 1639
152. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982;248(12):1465-77.
Ref ID: 171
153. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321(7257):323-9.
Ref ID: 218
154. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Tabakabhängigkeit. Köln: 2001 [cited: 2006 Feb 06]. Available from:
http://www.akdae.de/35/90_Tabakabhaengigkeit_2001_1Auflage.pdf
Ref ID: 219
155. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342(7):454-60.
Ref ID: 222
156. Miller TD, Balady GJ, Fletcher GF. Exercise and its role in the prevention and rehabilitation of cardiovascular disease. *Ann Behav Med* 1997;19(3):220-9.
Ref ID: 223
157. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001;103(1):E1-E6.
Ref ID: 224
158. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002;288(13):1622-31.
Ref ID: 225
159. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*



- 2001;104(14):1694-740.
Ref ID: 226
160. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109(11):1371-8.
Ref ID: 248
161. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001800.
Ref ID: 624
162. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine* 2004;116(10):682-92.
Ref ID: 625
163. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
164. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G. Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronärer Herzerkrankung, Gefässerkrankungen und Diabetes. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung Bearbeitet im Auftrag der Kommission Klinische Kardiologie durch die Projektgruppe Prävention. *Z Kardiol* 2002;91 Suppl 2:61-2.
Ref ID: 109
165. Heart Research Centre, Department of Human Services Victoria, Goble AJ, Worcester MUC. Best Practice Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention. Melbourne: 1999 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.health.vic.gov.au/nhpa/card-resc.htm>
Ref ID: 238
166. New Zealand Guidelines Group (NZGG), New Zealand Heart Foundation. Cardiac Rehabilitation. Best Practice Evidence-Based Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineCatID=32&guidelineID=1
Ref ID: 239
167. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac Rehabilitation. A National Clinical Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/57/index.html>
Ref ID: 240
168. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), US Department of Health and Human Services. Cardiac Rehabilitation. Clinical Guideline No. 17. 1995 [cited: 2005 Oct 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat2.chapter.6677>
Ref ID: 241
169. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341(9):650-8.
Ref ID: 4625
170. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347(10):716-25.
Ref ID: 4626



171. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, Hauer K, Kubler W. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. J Am Coll Cardiol 1992;19(1):34-42.
Ref ID: 4627
172. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med 2002;346(8):591-602.
Ref ID: 227
173. National Institutes of Health (NIH). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. 1998 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm
Ref ID: 230
174. Laufs U, Böhm M. Kardiovaskulärer Risikofaktor Adipositas. Dtsch Med Wochenschr 2000;125(9):262-8.
Ref ID: 231
175. Montaye M, De Bacquer D, De Backer G, Amouyel P. Overweight and obesity: a major challenge for coronary heart disease secondary prevention in clinical practice in Europe. Eur Heart J 2000;21(10):808-13.
Ref ID: 232
176. Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Übergewicht und Hochdruck. Heidelberg: 1999.
Ref ID: 233
177. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005;366(9497):1640-9.
Ref ID: 4628
178. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 2000 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>
Ref ID: 228
179. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2001;38(3):789-95.
Ref ID: 229

Ersetzt durch Version 1.4

H 11. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 11: Medikamentöse Therapie Behandlung und Prophylaxe der Angina Pectoris

A. Nitrate

Begründung zu 11-1 und 11-2

Nitrate

Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbidmononitrat (ISMN), Pentaerythryltetranitrat (PETN)

Wirkung und Wirksamkeit

Nitrate senken durch Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch. 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 [1-12].

Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Nitrate liegen nicht vor.

Weitere Hinweise

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 Beta-Rezeptorenblocker sowie bei unzureichender antianginöser Wirkung einer Monotherapie mit Beta-Rezeptorenblockern in Kombination mit diesen eingesetzt werden. Es besteht eine synergistische antianginöse Wirkung in Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern. Der Effekt von Nitratpflastern ist nur für eine intermittierende Applikation belegt. Der Nitrat-toleranz muss durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem Nitrat-freien Intervall von 8-12 Stunden begegnet werden. In der Nitratpause bleiben kurzwirkende Nitrate wirksam [7; 8; 13-19].

Aus Studien mit kleinen Patientenzahlen gibt es Hinweise auf eine verminderte Toleranzentwicklung von PETN [20; 21].

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 eine erektile Dysfunktion einschließen [22]. Die Interaktion von Nitraten mit Phosphodiesterase-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen.

B. Beta-Rezeptorenblocker

Siehe auch Abschnitt Hypertonie in Kapitel 10: „Risikofaktoren-Management, Prävention“.

Begründung zu 11-3 bis 11-6

Beta-Rezeptorenblocker senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch Hemmung der Katecholaminwirkung auf Herzfrequenz, Kontraktilität und Blutdruck. Sie vermindern hierdurch bei langfristiger Gabe die Angina pectoris-Symptome und verbessern die Belastungstoleranz. Beta-Rezeptorenblocker haben sich in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt als prognostisch günstig erwiesen. Bei Patienten mit Hypertonie reduzieren sie nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Obwohl speziell für Patienten mit stabiler Angina pectoris keine entsprechenden Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei KHK-Patienten akzeptiert [23-43].

Weitere Hinweise

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

Beta1-selektive Rezeptorenblocker ohne partielle antagonistische (paA) bzw. intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) sollten bei dieser Indikation bevorzugt eingesetzt werden. Beta-Rezeptorenblocker senken die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz [44]. Bei diesen Patienten ist eine einschleichende Dosierung notwendig [28; 30; 45].

Die Dosierung sollte so titriert werden, dass eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf 55–60 Schläge pro Minute erreicht wird.

Beta1-selektive Rezeptorenblocker sind bei Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder COPD nicht kontraindiziert, sondern für die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil [24; 25; 29; 46; 47].

Beta-Rezeptorenblocker sollten ausschleichend abgesetzt werden. Ein Absetzen vor Operationen ist nicht erforderlich.

Beta-Rezeptorenblocker sind auch wirksam in der Prophylaxe der Angina pectoris (s. o.) und werden daher bei Patienten mit stabiler KHK und Hypertonie als Therapie der ersten Wahl angesehen. Beta-Rezeptorenblocker senken die Sterblichkeit von Patienten nach Myokardinfarkt und bei Herzinsuffizienz [23-27; 32-34; 36; 37; 39; 40; 42; 43; 48].

ACE-Hemmer wirken günstig bei Patienten mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz, nach Myokardinfarkt und bei diabetischer Nephropathie [28; 30; 41; 45; 48-54].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 11-3 - 11-6
[39-41; 44; 55-57]

C. Kalziumkanalblocker

Siehe auch Abschnitt Hypertonie in Kapitel 10, „Risikofaktoren-Management, Prävention“.

Begründung zu 11-7

Kalziumantagonisten

z. B. Diltiazem, Verapamil, Amlodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin

Wirkung und Wirksamkeit

Kalziumantagonisten wirken bei der Behandlung der Angina pectoris insbesondere durch Verringerung von Kontraktilität und Nachlast. Langwirkende oder Retardformulierungen kurzwirkender Kalziumantagonisten verbessern bei Dauermedikation Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris im gleichen Ausmaß wie Beta-Rezeptorenblocker [41; 58-60].

Die Datenlage zur Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse durch langwirkende Kalziumantagonisten aus randomisierten kontrollierten Studien ist widersprüchlich [38; 41; 61-68].

Weitere Hinweise

Kalziumantagonisten sollten zur Prophylaxe von Angina pectoris als Mittel der zweiten Wahl angesehen werden, ggf. als Kombinationspartner für Beta-Rezeptorenblocker, wenn mit diesen keine ausreichende Symptomreduktion erzielt werden kann [69].

Im Allgemeinen ist eine Herzinsuffizienz als Kontraindikation für Kalziumantagonisten zu beachten [30; 45; 68].

Bei Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Überleitungsstörungen oder Beta-Rezeptorenblocker-Gabe sind Nicht-Dihydropyridine (z. B. Verapamil, Diltiazem) wegen der Gefahr lebensbedrohlicher bradykarder Rhythmusstörungen zu vermeiden.

Kalziumantagonisten sind wirksam bei der symptomatischen Behandlung einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina) [70].

Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.

Daher gehören langwirkende Kalziumantagonisten bei Patienten mit stabiler KHK trotz ihrer antianginösen Wirkung nicht zu den Mitteln der ersten Wahl zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie, können jedoch bei Kontraindikationen gegenüber anderen Substanzen oder in Kombination eingesetzt werden.

Der Kalziumantagonist Amlodipin zeigte in der ALLHAT-Studie bei Patienten mit arterieller Hypertonie und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon und dem ACE-Hemmer Lisinopril die gleiche Reduktion der kardiovaskulären Mortalität [68].

Über 50 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine KHK auf. Der sekundäre Endpunkt Herzinsuffizienz wurde unter Amlodipin im Vergleich zu Chlortalidon häufiger beobachtet. Das Thiazid war im Vergleich zu Amlodipin und Lisinopril in Bezug auf sekundäre Endpunkte überlegen [71].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 11-7
[41; 68; 72-76]

Sekundär-/Tertiärprophylaxe

A. Thrombozytenaggregationshemmer

Empfehlung 11-8

Siehe Leitlinie der DGK zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung [77]

Begründung zu 11-8

Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel

Wirkung und Wirksamkeit

Thrombozytenfunktionshemmer wirken über ihre aggregationshemmenden Eigenschaften antithrombotisch. Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt die Cyclooxygenase und die Synthese von Thromboxan-A₂ in Thrombozyten. ASS (75-325 mg/Tag) reduziert bei 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 [78-85].

Wirksamkeitsunterschiede im genannten Dosisbereich fanden sich nicht.

Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS wurde in der CAPRIE-Studie an 19 185 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, pAVK) über einen Beobachtungszeitraum von 1-3 Jahren untersucht. Im Gesamtkollektiv fand sich hierbei für den kombinierten Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulär bedingter Tod) unter Clopidogrel (5,32 %) im Vergleich zu ASS (5,83 %) eine geringfügige, aber statistisch signifikante ($p = 0,043$) Reduktion des absoluten Risikos (-0,51 %). Vergleichende Studien bei Patienten mit stabiler KHK liegen nicht vor

[80; 86].

Weitere Hinweise

Jeder Patient mit einer stabilen Angina pectoris sollte lebenslang mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt.

ASS stellt aufgrund der guten Belege zur Wirksamkeit und auch hinsichtlich der geringen Kosten die Substanz der ersten Wahl für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse dar. Bei

Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit einer ASS-Gabe wird die Behandlung mit Clopidogrel empfohlen [78; 86-89].

Die Häufigkeit unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen unter ASS ist sowohl innerhalb des genannten Dosisbereichs als auch unter den verschiedenen galenischen Darreichungsformen (einschließlich »verkapselter« Präparationen) vergleichbar [90].

In der Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika haben sich Omeprazol und Misoprostol als wirksam erwiesen. H₂-Rezeptorenblocker sind weniger, Antazida nicht effektiv.

Bei Patienten nach PCI mit Stent-Implantation sind zur Verhinderung von Akutthrombosen spezielle medikamentöse Therapiestrategien (ASS in Kombination mit Thienopyridinen, z. B. Clopidogrel) [91; 92] nach individueller Risikostratifizierung notwendig (nach Implantation eines nicht beschichteten Stents mindestens über 4 Wochen, nach Implantation eines beschichteten Stents [93; 94] bzw. nach Brachytherapie [95] mindestens über 6 Monate); die Absprache mit einem interventionellen Kardiologen wird empfohlen.

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 11-8

[78; 85; 92; 96-100]

B. Cholesterinsenkende Medikamente

Begründung zu 11-9 und 11-10

Über ein Drittel der 18- bis 79-jährigen Männer und Frauen in Deutschland haben einen Cholesterinspiegel > 250 mg/dl. LDL-Cholesterin und Triglyzeride sowie erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel stellen unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar (PROCAM) [101; 102].

Unter den behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren kommt den Lipiden nach dem Zigarettenrauchen die wichtigste Bedeutung zu [101-104].

Eine lipidsenkende Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) senkt bei Patienten mit stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch die Gesamtmortalität. Statine vermindern Komplikationen der Atherosklerose wie Schlaganfall [105; 106] und pAVK. Nach aktueller Datenlage ist hierbei von einem Klasseneffekt der Statine auszugehen. Die absolute Risikoreduktion hängt vom globalen Risiko eines Patienten ab. Es wurde gezeigt, dass auch Patienten mit KHK und LDL-Ausgangswerten < 100 mg/dl von einer Behandlung mit Statinen profitieren (ASCOT, HPS) [50; 62; 104; 105; 107-116].

Lipidsenkende Arzneimittel der zweiten Wahl sind Fibrate und Anionenaustauscher [116].

Eine Kombinationstherapie mit Statinen und dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib verstärkt die cholesterinsenkende Wirkung. Über klinische Wirksamkeit und UAW liegen noch keine ausreichenden Daten vor [117-120].

Bei Patienten mit KHK wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dl empfohlen. Als Mittel der ersten Wahl werden Statine eingesetzt.

Ausführliche Hinweise siehe Empfehlungen der AKdÄ zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen [116].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 11-9 und 11-10

[105; 106; 121-127]

C. ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptorantagonisten

ACE-Hemmer

Begründung zu 11-11 bis 11-14

Bei allen Patienten mit KHK und arterieller Hypertonie muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und behandelt werden.

Therapieziel ist die Senkung der Ruheblutdruckwerte <130/80 mmHg.
Beta-Rezeptorenblocker sind wirksam zur Prophylaxe der Angina pectoris.
Patienten nach Myokardinfarkt und Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion sollten mit ACE-Hemmern und Beta-Rezeptorenblockern behandelt werden.

Die beste Datenlage zur Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte (Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität) existiert für Diuretika, Beta-Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer. Diese Wirkstoffe werden daher als Therapeutika der ersten Wahl zur Monotherapie der unkomplizierten Hypertonie angesehen [29-31; 34-39; 48; 68; 108; 128; 129].

ACE-Hemmer senken den Blutdruck, verringern die Nachlast für ein insuffizientes Herz und verbessern die Prognose bei Patienten mit einem hohen Risiko für atherothrombotische kardiovaskuläre Komplikationen [49; 61; 130; 131].

ACE-Hemmer wirken günstig bei Patienten mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz, nach Myokardinfarkt und bei diabetischer Nephropathie [28; 30; 41; 45; 48-54].

Der ACE-Hemmer Ramipril senkte in der HOPE-Studie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem weiteren vaskulären Risikofaktor. Bei den Patienten bestand keine nachweisbare Einschränkung der LV-Funktion, und die Ausgangsblutdruckwerte lagen im normotonen Bereich (im Mittel < 140/80 mmHg) [49].

Weitere Studien sind jedoch notwendig, um zu klären, ob ACE-Hemmer die Progression der Atherosklerose unabhängig von der Blutdrucksenkung beeinflussen [132].

Kommentar: Die PEACE Studie [131] hat gezeigt, dass ACE-Hemmer keinen Effekt zusätzlich zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und normaler linksventrikulärer Funktion besitzen [133-135].

AT1-Rezeptorantagonisten

Nach gegenwärtiger Studienlage gehören AT1-Antagonisten bei Patienten mit stabiler KHK nicht zu den Arzneimitteln der ersten Wahl. Die Indikationen sind denen der ACE-Hemmern vergleichbar. Es liegen für AT1-Antagonisten keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit vor. Sie sind daher in der Regel indiziert, wenn bei erforderlicher Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmern (z. B. Herzinsuffizienz, Nephropathie) keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann oder bei deren Unverträglichkeit, z. B. bei Hustenreiz [30; 136-140].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 11-11 bis 11-14

[141]

Weitere Literatur zu 11-11 bis 11-14

[66; 138; 142-152]

Gripeschutzimpfung

Literatur zu 11-15

[153-158]

Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis

Begründung zu 11-16

Berichte über kardioprotektive Wirkungen der sog. Hormonersatztherapie entstammen nicht-intervenierenden Studien. Kontrollierte Studien sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention



erbrachten einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Detailliertere Informationen siehe Empfehlungen der AkdÄ zur Hormontherapie im Klimakterium .

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 11-16

[107; 128; 159-167]

Ersetzt durch Version 1.4

Literatur Kapitel H 11.

1. 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.
Ref ID: 35
2. 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.
Ref ID: 36
3. 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.
Ref ID: 37
4. 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.
Ref ID: 38
5. 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.
Ref ID: 39
6. 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.
Ref ID: 40
7. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991;338(8774):1036-9.
Ref ID: 41
8. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338(8):520-31.
Ref ID: 42
9. Abrams J. A reappraisal of nitrate therapy. *JAMA* 1988;259(3):396-401.
Ref ID: 43
10. 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.
Ref ID: 44
11. Held P. Effects of nitrates on mortality in acute myocardial infarction and in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34 Suppl 1:25S-8S.
Ref ID: 45
12. Thadani U, Lipicky RJ. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(4):611-23.
Ref ID: 46
13. 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.
Ref ID: 47
14. 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.
Ref ID: 48



15. 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.
Ref ID: 49
16. Feelisch M. The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998;358(1):113-22.
Ref ID: 51
17. 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.
Ref ID: 53
18. 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.
Ref ID: 54
19. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106(19):2510-3.
Ref ID: 55
20. Keimer R, Stutzer FK, Tsikas D, Troost R, Gutzki FM, Frolich JC. Lack of oxidative stress during sustained therapy with isosorbide dinitrate and pentaerythryl tetranitrate in healthy humans: a randomized, double-blind crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(2):284-92.
Ref ID: 56
21. Jurt U, Gori T, Ravandi A, Babaei S, Zeman P, Parker JD. Differential effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin on the development of tolerance and evidence of lipid peroxidation: a human in vivo study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):854-9.
Ref ID: 57
22. 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.
Ref ID: 58
23. 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.
Ref ID: 14
24. Bradford WD, Chen J, Krumholz HM. Under-utilisation of beta-blockers after acute myocardial infarction. Pharmacoeconomic implications. *Pharmacoeconomics* 1999;15(3):257-68.
Ref ID: 15
25. 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.
Ref ID: 16
26. Miller DB. Secondary prevention for ischemic heart disease. Relative numbers needed to treat with different therapies. *Arch Intern Med* 1997;157(18):2045-52.
Ref ID: 17
27. Teerlink JR, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84(9A):94R-102R.
Ref ID: 18
28. 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.
Ref ID: 19
29. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):713-20.
Ref ID: 20
30. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Arterielle Hypertonie. 2nd ed. Köln: 2004 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/74_Hypertonie_2004_2Auflage.pdf
Ref ID: 81
31. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Hypertonie. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Heidelberg: 2001.
Ref ID: 82
32. Laufs U, Erdmann E. Therapie der Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptoren-Blockern. *Herz/Kreislauf* 1999;31:363-6.
Ref ID: 85
33. Smith SC, Jr., Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(5):1581-3.
Ref ID: 103
34. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980;1(8181):1261-7.
Ref ID: 131
35. Mild hypertension: MRC working party report. *BMJ* 1988;297(6650):739.
Ref ID: 132
36. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304(6824):405-12.
Ref ID: 133
37. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
Ref ID: 134
38. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck 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.
Ref ID: 137
39. 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.
Ref ID: 138



40. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger C, V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneblich EH. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13(1):28-32.
Ref ID: 139
41. 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.
Ref ID: 140
42. 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.
Ref ID: 142
43. 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.
Ref ID: 143
44. 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.
Ref ID: 251
45. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Chronische Herzinsuffizienz. 2nd ed. Köln: 2001 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/88_Herzinsuffizienz_2001_2Auflage.pdf
Ref ID: 83
46. Dahlof C, Dimenas E, Kendall M, Wiklund L. Quality of life in cardiovascular diseases. Emphasis on beta-blocker treatment. *Circulation* 1991;84(6 Suppl):VI108-VI118.
Ref ID: 22
47. Herlitz J, Malmberg K. How to improve the cardiac prognosis for diabetes. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B89-B96.
Ref ID: 24
48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
Ref ID: 91
49. 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.
Ref ID: 9
50. Fihn SD, Williams SV, Daley J, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: treatment. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):616-32.
Ref ID: 87
51. 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.
Ref ID: 92
52. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl*



- J Med 1987;316(23):1429-35.
Ref ID: 94
53. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325(5):293-302.
Ref ID: 95
54. 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.
Ref ID: 96
55. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. Arch Intern Med 2000;160(5):621-7.
Ref ID: 250
56. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure--a meta-regression analysis. Eur J Heart Fail 2002;4(4):515-29.
Ref ID: 252
57. 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.
Ref ID: 253
58. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. N Engl J Med 1981;304(15):862-6.
Ref ID: 25
59. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Cary JR, Hillis LD. Verapamil administration in variant angina pectoris. Efficacy shown by ecg monitoring. JAMA 1981;245(18):1849-51.
Ref ID: 26
60. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, Vanov SK. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol 1993;21(6):1365-70.
Ref ID: 27
61. 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, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation 2003;107(1):149-58.
Ref ID: 11
62. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999;33(7):2092-197.
Ref ID: 12
63. 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.
Ref ID: 29



64. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350(9080):757-64.
Ref ID: 30
65. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
Ref ID: 31
66. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338(10):645-52.
Ref ID: 32
67. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(4):597-603.
Ref ID: 33
68. 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.
Ref ID: 34
69. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002;13(8):427-36.
Ref ID: 249
70. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978;299(13):695-702.
Ref ID: 3
71. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9437):849-57.
Ref ID: 1022
72. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
Ref ID: 244
73. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
Ref ID: 254
74. 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.
Ref ID: 255



75. de Leeuw PW, Birkenhager WH. The effects of calcium channel blockers on cardiovascular outcomes: a review of randomised controlled trials. *Blood Press* 2002;11(2):71-8.
Ref ID: 256
76. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281(20):1927-36.
Ref ID: 257
77. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
78. 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. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
Ref ID: 4
79. 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.
Ref ID: 71
80. Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346(19):1468-74.
Ref ID: 72
81. 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 (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5.
Ref ID: 73
82. 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. *American Journal of Medicine* 1990;89(6):772-6.
Ref ID: 74
83. 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.
Ref ID: 75
84. 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.
Ref ID: 76
85. 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.
Ref ID: 260
86. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
Ref ID: 5
87. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of



- Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006;1706-17.
Ref ID: 3989
88. Kubler W. Sekundäre und primäre Prävention der koronaren Herzerkrankung: Aggregationshemmer und Antikoagulantien. *Z Kardiol* 2002;91 Suppl 2:40-8.
Ref ID: 13
89. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-44.
Ref ID: 4285
90. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348(9039):1413-6.
Ref ID: 78
91. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. 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.
Ref ID: 1
92. 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. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):9-14.
Ref ID: 2
93. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
Ref ID: 6
94. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003;361(9353):247-9.
Ref ID: 10
95. Nguyen-Ho P, Kaluza GL, Zymek PT, Raizner AE. Intracoronary brachytherapy. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;56(2):281-8.
Ref ID: 7
96. 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.
Ref ID: 258
97. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136(2):161-72.
Ref ID: 259
98. Lip GYH, Felmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003186.
Ref ID: 261
99. Lip GYH, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD003336.
Ref ID: 262
100. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2).
Ref ID: 263



101. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2000;43:415-23.
Ref ID: 89
102. 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.
Ref ID: 170
103. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA 1982;248(12):1465-77.
Ref ID: 171
104. 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.
Ref ID: 172
105. Hebert PR, Gaziano 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.
Ref ID: 178
106. 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.
Ref ID: 270
107. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC, Jr., Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1999;33(6):1751-5.
Ref ID: 63
108. 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, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003;41(1):159-68.
Ref ID: 86
109. 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.
Ref ID: 112
110. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344(8934):1383-9.
Ref ID: 173
111. 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.
Ref ID: 174
112. 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.
Ref ID: 175



113. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103(3):387-92.
Ref ID: 177
114. Endres M, Laufs U. HMG-CoA-Reduktasehemmer und Schlaganfallrisiko. *Nervenarzt* 1998;69(8):717-21.
Ref ID: 179
115. 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.
Ref ID: 180
116. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Fettstoffwechselstörungen. 2nd ed. Köln: 1999 [cited: 2006 Feb 06]. Available from: http://www.akdae.de/35/95_Fettstoffwechsel_1999_2Auflage.pdf
Ref ID: 182
117. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo 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.
Ref ID: 183
118. 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.
Ref ID: 184
119. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E. 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.
Ref ID: 185
120. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106(15):1943-8.
Ref ID: 186
121. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7267):983-6.
Ref ID: 242
122. National Horizon Scanning Centre. Ezetimibe. 2001 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/cardiovascular.htm>
Ref ID: 264
123. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Ezetimibe for lowering blood cholesterol. 2003 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: https://www.ccohta.ca/entry_e.html
Ref ID: 265
124. Ho C. Rosuvastatin: do we need another statin? 2001 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: https://www.ccohta.ca/entry_e.html
Ref ID: 266
125. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*



- 2003;326(7404):1423.
Ref ID: 267
126. Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2000;322:11-5.
Ref ID: 268
127. Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004371.
Ref ID: 269
128. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Hormontherapie im Klimakterium. Köln: 2003 [cited: 2006 Feb 06]. Available from:
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
Ref ID: 84
129. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-53.
Ref ID: 90
130. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89(2A):18A-25A.
Ref ID: 8
131. 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.
Ref ID: 281
132. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlöf B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, Van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16(2):149-60.
Ref ID: 97
133. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 2005;94(III1):114.
Ref ID: 4622
134. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.
Ref ID: 4287
135. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
Ref ID: 4621
136. 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.
Ref ID: 98
137. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
Ref ID: 99



138. Lewis EJ, Hunsiker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, 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.
Ref ID: 100
139. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7.
Ref ID: 101
140. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
Ref ID: 102
141. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360(9339):1037-43.
Ref ID: 1204
142. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327(10):678-84.
Ref ID: 271
143. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-22.
Ref ID: 272
144. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
Ref ID: 273
145. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332(2):80-5.
Ref ID: 274
146. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995;345(8951):686-7.
Ref ID: 275
147. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329(7470):828.
Ref ID: 276
148. Ruggenti 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.
Ref ID: 278
149. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20(11):2099-110.
Ref ID: 279



150. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135(2):73-87.
Ref ID: 280
151. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. 2004 [cited: 2005 Jun 21]. Available from:
http://www.rki.de/clin_011/nn_225668/sid_FD015FB27227E863CD2096308A5E0758/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO_Empfehlungen/stiko_empfehlungen_inhalt1.html_nnn=true
Ref ID: 319
152. Arbeitsgemeinschaft Influenza. Abschlußbericht der Influenzasaison 2003/04. 2004 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://influenza.rki.de/agi/index.html?c=saisonbericht>
Ref ID: 320
153. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002;105(18):2143-7.
Ref ID: 313
154. Gurfinkel EP, Leon dIF, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25(1):25-31.
Ref ID: 314
155. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, Siadaty MS, Sanati S, Casscells W. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107(5):762-8.
Ref ID: 315
156. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102(25):3039-45.
Ref ID: 316
157. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003;108(22):2730-6.
Ref ID: 317
158. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86.
Ref ID: 318
159. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):58-66.
Ref ID: 64
160. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288(7):872-81.
Ref ID: 65
161. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288(8):980-7.
Ref ID: 66
162. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus



- progesterin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-33.
Ref ID: 67
163. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002;360(9337):942-4.
Ref ID: 68
164. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003;289(20):2673-84.
Ref ID: 69
165. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. Journal of Internal Medicine 2002;251(5):372-92.
Ref ID: 283
166. Ernst E. Chelation therapy for coronary heart disease: an overview of all clinical investigations. American Heart Journal 2000;140(1):139-41.
Ref ID: 284
167. Villarruz MV, Dans A, Tan F. Chelation therapy for atherosclerotic cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD002785.
Ref ID: 285

Ersetzt durch Version 1.4

H 12. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 12: Revaskularisationstherapie

Allgemeine Empfehlung

12-1

Vor einer Revaskularisation sind Patienten über die Wirksamkeit konservativer, interventioneller und chirurgischer Maßnahmen in Bezug auf die Therapieziele Symptomatik/Lebensqualität und Prognose zu informieren.



Begründung zu 12-1

Vor einer Revaskularisation sind Patienten über die Wirksamkeit konservativer, interventioneller und chirurgischer Maßnahmen in Bezug auf die Therapieziele, Symptomatik/Lebensqualität und Prognose zu informieren. Die Aufklärung soll den Patienten zu einer eigenen Entscheidung befähigen und die Grundlage einer rechtlich wirksamen Einwilligung zu einer Intervention oder Operation bilden.

Zur Erfüllung der Aufklärungspflicht soll der Patient grundsätzlich über die Diagnose, die mögliche Behandlung und ihre Alternativen, die Risiken der Therapie und, soweit notwendig, über den weiteren Krankheitsverlauf aufgeklärt werden [1].

Hierbei ist darauf zu achten, dass sich die Aufklärung an der Evidenz für Risiko wie Nutzen aller Alternativen orientiert (BGH-Urteil 6. Zivilgesetz 22.2.2000; AZ:VI ZR 100/99 [1]).

In Abhängigkeit von der Planbarkeit und der Schwere der Konsequenzen bei Durchführung oder Unterlassung einer therapeutischen Maßnahme muss dem Patienten ein größerer Zeitraum für die Entscheidungsfindung zugestanden werden.

Spezielle Empfehlungen

Koronare Herzkrankheit mit signifikanter ($\geq 50\%$) linkskoronarer Hauptstammstenose

12-2

- Bei linkskoronarer signifikanter Hauptstammstenose soll die operative Revaskularisation (ACB) angestrebt werden. Sie ist in Bezug auf Überleben, MACE und Lebensqualität der PCI und der konservativen Therapie überlegen.
- Inoperablen Patienten und Patienten, die nach sorgfältiger Aufklärung eine operative Revaskularisation ablehnen, kann alternativ die PCI empfohlen werden. Dies gilt für die Therapieziele Verbesserung der Prognose und Lebensqualität.



Begründung zu 12-2/Hauptstammstenose

Die Empfehlung, dass bei der linkskoronaren signifikanten Hauptstammstenose die operative Revaskularisation die Therapie der 1. Wahl darstellt, beruht auf einem Konsens.

Auswertungen von Registerdaten (s. CASS Darstellung unten) deuten auf eine Überlegenheit der operativen Revaskularisation gegenüber expektativem Verhalten mit medikamentöser Therapie hinsichtlich Symptomatik, MACE und Überleben. Insbesondere profitieren Patienten mit erniedrigter linksventrikulärer Funktion [2; 3].

Aus diesen Daten resultiert die klinische Praxis, Patienten mit höherem Risiko eher einer operativen Intervention zuzuführen.

Ältere randomisierte kontrollierte Studien vergleichen die operative Revaskularisation mit medikamentöser Therapie. Die Ergebnisse sind hinsichtlich der Mortalität im Langzeitverlauf nicht übereinstimmend. Die Daten für Patienten mit Hauptstammstenosen entstammen überwiegend Subgruppenanalysen [4-7]; auf eine detaillierte Darstellung der Subgruppenauswertungen wird verzichtet.

Bei inoperablen Patienten oder Patienten, die nach sorgfältiger Aufklärung eine operative Revaskularisation ablehnen, kann eine PCI empfohlen werden.

Hierbei ist zu beachten, dass der Begriff „Inoperabilität“ unterschieden werden muss hinsichtlich technischer und allgemeiner Inoperabilität und beide Parameter sehr stark von der instrumentellen und apparativen Ausstattung der klinischen Einrichtung und von den individuellen Fertigkeiten der Operateure bzw. den Möglichkeiten des OP-Teams abhängen.

Allgemeine Inoperabilität kann bedingt sein durch

- schwere Lebererkrankungen oder
- (seltener) Nierenerkrankungen;
- neurologische Krankheitsbilder (kürzlich stattgefundene intrakranielle Blutungen mit Hirnödem, Blut-/Hirschrankenstörung);
- pulmonale Affektionen, die erwarten lassen entweder
- bei Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium (auch bei OPCAB Chirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine möglich) oder bei Beatmung nicht mehr von der Respiratorpflicht loszukommen
- oder auch maligne Erkrankungen, die den möglichen Gewinn für den Patienten durch die Herzoperation und anschließende rehabilitative Massnahmen limitieren.

Technische Inoperabilität kann gegeben sein durch eine weit fortgeschrittene, chronische KHK mit einer bis in die Peripherie reichenden Koronarsklerose, sodass anastomosierbare Targetgefäßsegmente nicht mehr identifizierbar sind.

Patienten mit Hauptstammstenosierung, die die Operation auch nach Aufklärung über die Alternativen weiterhin ablehnen, sollten wissen, dass auch eine wegen zunehmendem Leidensdruck oder durch den Verlauf notwendig werdende PCI risikobehaftet ist. Die Mortalität liegt bei 2,3 % nach 30 Tagen und bei 5 % im Langzeitverlauf [8].

Gerade bei diesen Patienten mit Hauptstammstenosen wird derzeit untersucht, inwieweit sich die bisherigen Ergebnisse durch den Einsatz von beschichteten Stents (DES) verbessern lassen [9-14]. Abschließende Ergebnisse aus bestätigenden Studien liegen allerdings bisher nicht vor.

Daten aus Registerstudien: CASS-Studie [3]

Registerdaten von 24 958 Patienten, aufgenommen zwischen 1974 und 1979, 15 Zentren (USA: 14, Kanada: 1)
Hauptstammstenose: 1484 Patienten, davon 331 med. Therapie, 1153 CABG; Beobachtungszeit zwischen 8,9 und 16,7 Jahren;

Tabelle 13: Kumulative Überlebensrate nach 15 Jahren, CASS-Studie: [3]

	CABG	med. Therapie
Pat. mit signifikanter Hauptstammstenose	37%	27%

Kein Unterschied hinsichtlich Überlebensrate nach 15 Jahren für Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion, je schlechter die linksventrikuläre Funktion, desto größer der Unterschied.
Kein Unterschied hinsichtlich Überlebensrate nach 15 Jahren für Patienten mit Hauptstammstenose < 60 %.

Entsprechende Daten liegen auch für Patienten mit Hauptstammstenosen-Equivalent vor [15].

Koronare Mehrgefäßerkrankung mit hochgradigen proximalen Stenosen (> 70 %)

12-3

- Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung sollen revaskularisierende Maßnahmen empfohlen werden, da dadurch die Lebensqualität erhöht werden kann und sie – nach Expertenmeinung und Registerdaten – auch zu einer Verbesserung der Prognose führen.
- Bei Mehrgefäßerkrankung soll eine komplette Revaskularisation angestrebt werden.
- Bei 3-Gefäßerkrankung ist der CAB das primäre Vorgehen und die PCI das sekundäre Vorgehen.

↑↑

Begründung zu 12-3/Mehrgefäßerkrankung

Für Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen liegen nur wenige randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der medikamentösen Therapie mit einer Revaskularisation vor. Die Mortalitätsrate unterscheidet sich bei diesen Studien nicht signifikant, CABG und PCI ermöglichen jedoch eine signifikant bessere Symptomreduktion im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie, hierbei ist die MACE-Rate für PCI höher als für CABG (vor allem bedingt durch höhere Rate an Revaskularisationen)

Tabelle 14: Studienergebnisse zu 12-3 a/Revaskularisation: CABG/PCI versus medikamentöse Therapie

CABG ↔ medikamentöse Therapie								
Studie	Zeit- raum	Dauer	% 3- Gefäß	gescreente Patienten	N ges.	Mortalität %		Ergebnis ↔: nicht überlegen ↑ überlegen
						CABG	Med. Ther.	
MASS-II [16]	05/95- 05/00	1 J	58 %	20 769 ↓ 2 077 (mit Indikation)	611	4	1,5	↔
PCI ↔ medikamentöse Therapie								
MASS-II [16]	05/9- 05/00	1 J	58 %	20 769 ↓ 2 077	611	4,5	1,5	↔
RITA-2 [17]	07/92- 05/96	2,7 J mittl. Beob. dauer	7 %	70 000 ↓ 2 750	1 018	2,2	1,4	↔

Tabelle 15: Studiendarstellung zu 12-3 a/Revaskularisation: CABG/PCI versus medikamentöse Therapie

CABG ↔ medikamentöse Therapie		
MASS-II [16]	05/95- 05/00	611 3-armige Studie – med. Ther. ↔ PCI (72 % Stent) ↔ CABG; primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; monozentrisch; Beobachtungsdauer 1 J
PCI ↔ medikamentöse Therapie		
MASS-II [16]	05/95- 05/00	611 3-armige Studie – med. Ther. ↔ PCI (72 % Stent) ↔ CABG ↔ CABG; primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; monozentrisch; Beobachtungsdauer 1 J;
RITA-2 [17]	07/92- 05/96	1 018 Patienten, PCI (ohne Stent) ↔ med. Ther. primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder MI nach 5 J Publikation über Ergebnisse nach 2,7 J (im Mittel); Daten für 5 J liegen nicht vor

Bezüglich der Wahl des Revaskularisationsverfahrens sind in der letzten Dekade mehr als ein Dutzend prospektiv randomisierter klinischer Studien erschienen, welche die Perkutane Koronarintervention mit und ohne Stent mit der chirurgischen Koronarrevaskularisation vergleichen.

- Die weit überwiegende Mehrheit dieser Studien zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den 2 Behandlungsoptionen im mittel- und langfristigen Verlauf hinsichtlich des Endpunktes Mortalität.
- Auch die Inzidenz von Myokardinfarkten verhielt sich ähnlich.
- Deutliche Unterschiede bestehen hinsichtlich der MACE-Rate, die überwiegend auf die höhere Rate erforderlicher Revaskularisationen in den mit PCI behandelten Patientengruppen zurückzuführen ist.

Studienergebnisse zu 12-3 c/Vergleich der Revaskularisationsverfahren

Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich operative Revaskularisation versus perkutane Koronarintervention: CABG ↔ PCI; Endpunkt Mortalität.

Die Tabellen werden getrennt nach Studien, in denen Patienten Stent erhalten, und Studien, in denen Patienten keinen Stent erhalten, aufgeführt.

Tabelle 16: Studienergebnisse zu 12-3c/Revaskularisation: CABG versus PCI mit Stent

CABG ↔ PCI mit Stent								
Studie	Zeit-raum	Dauer	% 3-Gefäß	gescreente Patienten	n	Mortalität %		Ergebnis
						CABG	PCI (% Stent)	
MASS II (3-armig) [16]	05/95-05/00	1 J	58 %	20 769 ↓ 2 077	611	4,0	4,5 (72 %)	↔
ARTS [18]	04/97-06/98	1 J	30 %	?	1 205	2,8	2,5 (100 %)	↔
ARTS [19]		3 J			1 201	4,6	3,7	↔
ARTS [20]		5 J			1 174	7,6	8,0	↔
ERAC II [21]	10/96-09/98	30 Tage	55 %	5 619 ↓ 2 759	450	5,7	0,9 (100 %)	PCI ↑
ERAC II [22]		5 J				11,5	7,1	PCI ↑
SoS [23]	11/96-12/99	2 J	38 %	?	988	8/? (n)	22/? (n) (100 %)	CABG ↑
AWESO ME [24]	02/95-03/00	3 J	40 %	22 662 ↓ 2 431	454	21	20 (54 %)	↔

Tabelle 17: Studienergebnisse zu 12-3c/Revaskularisation: CABG versus PCI ohne Stent

CABG ↔ PCI ohne Stent								
Studie	Zeit- raum	Dauer	% 3- Gefäß	gescreente Patienten	n	Mortalität %		Ergebnis ↔: nicht überlegen ↑ überlegen
						CABG	PCI	
BARI [25]	08/88- 08/91	5,4 J	41 %	?	1 829	111 (n)	131 (n)	↔
BARI [25]		nach 7 J			1 778	Überle- bensrate 84,4 %	Über- lebensrate 80,9 %	↔
CABRI [26]	07/88- 11/92	1 J	40 %	42 580 ↓ 23 047	1 054	2,7	3,9	↔
EAST [27]	07/87- 04/90	1 J	40 %	5 118 ↓ 842	392	6,2	7,1	↔
EAST [28]		8 J			392	Überle- bensrate 82,7 %	Über- lebensrate 79,3 %	↔
ERAC I [29]	06/88- 12/90	1 J	43 %	1 409 ↓ 748	127	0	3,2	↔
RITA I [30]	03/88- 11/91	2,5 J	12 %	27 975 ↓ 17 239	1 011	18/501	16/501	↔
RITA I [31]		7 J				9,0	7,6	↔

Ersetzt durch Version 1.4

Tabelle 18: Studiendarstellung zu 12-3c/Revaskularisation: CABG versus PCI mit Stent

CABG ↔ PCI mit Stent		
MASS-II [16]	05/95- 05/00	611 Pat.; 3-armige Studie – med. Ther. ↔ PCI (72 % Stent) ↔ CABG; primärer Endpunkt: kardiale Mortalität, oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; monozentrisch; Beobachtungsdauer 1 Jahr; Signifikanter Unterschied hinsichtlich primärem kombiniertem Endpunkt: med. Ther. 29(n) ↔ CABG 13(n) ↔ PCI 50(n). Verdeckte Randomisierung: unbekannt.
ARTS [18]	04/92- 06/98	1025 Pat.; PCI (100 % Stent) ↔ CABG primärer Endpunkt: MACE oder major cardiovascular event; Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt ebenfalls erfasst; Lebensqualität mittels EuroQol erfasst; multizentrisch (67 Zentren); Beobachtungszeitraum 1 Jahr; keine Angabe über Anzahl gescreenter Patienten; 30 % Diabetiker in Studie; Signifikanter Unterschied hinsichtlich Revaskularisationsrate: 5 mal höher in PCI Gruppe; Lebensqualität: nach 1 Monat besser nach PCI, nach 6 Monaten gleich, nach 1 Jahr besser nach CABG. Verdeckte Randomisierung: unbekannt.
ARTS [19]		3-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate > 90 %; Weiter keine relevanten Unterschiede mit Ausnahme der Revaskularisationsrate
ARTS [20]		5-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate 97,4 %; Subgruppenauswertung für Diabetiker; Weiter keine relevanten Unterschiede mit Ausnahme der Revaskularisationsrate.
ERAC II [21]	10/96- 09/98	450 Pat., PCI (100% Stent) ↔ CABG primärer Endpunkt: MACCE; Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt ebenfalls erfasst; multizentrisch (7 Zentren); Beobachtungszeitraum 30 Tage; Beobachtungsdauer sehr kurz. Verdeckte Randomisierung: nein.
ERAC II [22]		5-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; für Gesamtmortalität Nachbeobachtungsrate 100 %.
ERAC II [32]		Subgruppenauswertung für Pat. mit Mehrgefäßerkrankung; Kein Unterschied zu Ergebnis des Gesamtkollektivs.
SoS [23]	11/96- 12/99	988 Pat., PCI (100 % Stent) ↔ CABG primärer Endpunkt: Rate erneuter Revaskularisationen; Mortalität als sekundärer Endpunkt mit erfasst; multizentrisch (53 Zentren); Beobachtungszeitraum 2 Jahre; erneute Revaskularisation: CABG 6% ↔ 21% PCI; Autoren selbst sprechen weiteren Klärungsbedarf des Vorteils von CABG gegenüber PCI hinsichtlich Mortalität an. Verdeckte Randomisierung: unklar.
SoS [33]		Studiendesign der SoS Studie.
AWE- SOME [24]	02/95- 03/00	454 Pat., PCI (54 % Stent) ↔ CABG primärer Endpunkt: Überlebensrate multizentrisch (51 VA Zentren); Beobachtungszeitraum 3 Jahre; Hochrisikopat. eingeschlossen, 50 % > 70 Jahre, 30 % stattgehabter CABG, 32 % MI innerhalb der letzten 7 Tage; Verdeckte Randomisierung: unklar.

Tabelle 19: Studiendarstellung zu 12-3c / Revaskularisation: CABG versus PCI ohne Stent

CABG ↔ PCI ohne Stent		
BARI [25]	08/88- 08/91	1829 Pat., PCI ↔ CABG primärer Endpunkt: Gesamt mortalität; mulizentrisch (18 Zentren); Beobachtungsdauer 5,4 Jahre; 20 % Diabetiker; erneute Revaskularisation: CABG 13 % ↔ 60 % PCI. Verdeckte Randomisierung: unklar.
BARI [34]		7-Jahres Ergebnisse, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate 97 %; Relevanter Vorteil (Überlebensrate) für CABG bei Pat. mit therapiertem Diabetes; CABG 76,4 % ↔ PCI 55 %.
BARI [35-39]		Zusatzauswertungen der Daten der BARI Studie
CABRI [26]	07/88- 11/92	1054 Pat., PCI ↔ CABG primärer Endpunkte: Mortalität und klinische Symptome; multizentrisch (26 Zentren); Beobachtungszeitraum 1 Jahr; Beobachtungsdauer sehr kurz. Verdeckte Randomisierung: unklar.
CABRI [40]		Zusatzauswertungen der Daten der CABRI Studie
CABRI [28]		8-Jahres Überlebensraten, Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate 100 % für Mortalität; Auch nach 8 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Moratlität.
ERAC I [29]	06/98- 12/90	127 Pat.; PCI ↔ CABG primärer Endpunkt: MACE; monozentrisch; Beobachtungszeitraum 1 Jahr; Ergebnisse für primären Endpunkt nicht angegeben. Verdeckte Randomisierung: unklar.
ERAC I [41]		3-Jahres Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate unklar; Mortalität absolut identisch wie nach 1 Jahr?
GABI [42]	07/86- 12/91	359 Pat; PCI ↔ CABG primärer Endpunkte: Anteil Pat. ohne klinische Symptome; Mortalität sekundärer Endpunkt; multizentrisch (8 Zentren); Beobachtungszeitraum 1 Jahr; Studie nach Zwischenauswertung vorzeitig abgebrochen, da sich kein Unterschied zwischen der Interventions-und der Kontrollgruppe fand! Ergebnis nicht in Tabelle aufgenommen!
RITA [30]	03/88- 11/91	1011 Pat; PCI ↔ CABG primärer Endpunkte: Tod oder MI (komb.); multizentrisch (16 Zentren); Beobachtungszeitraum 5 Jahre; Hinsichtlich primärem Endpunkt kein signifikanter Unterschied: CABG 43(n) ↔ 50(n) PCI. Geplante Beobachtung über 5 Jahre, in Hauptpublikation Ergebnisse nach 2,5 Jahren berichtet; Verdeckte Randomisierung: möglicherweise?
RITA [31]		7-Jahres Nachbeobachtung; Nachbeobachtungsrate für Mortalität 100 % (Cave: unklare Darstellung); Kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Anwendbarkeit der Ergebnisse

Trotz der zahlreichen Studien sind die Daten, welche eine dezidierte Aussage für Patienten mit koronarer 3-Gefäßkrankung zulassen, limitiert.

Einschränkungen der Anwendbarkeit der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien sind vor allem durch die ausgeprägte Selektion der in die Studien eingeschlossenen Patienten begründet (s. tabellarische Darstellung): überwiegend wurden nur bis zu 10 % der gescreeenten Patienten berücksichtigt.

In den Studien stellt somit einerseits die koronare 3-Gefäßkrankung oft nur einen geringen Anteil dar. Aber auch bezüglich weiterer Risikofaktoren (linksventrikuläre Funktion, Anteil Diabetiker) entsprechen die eingeschlossenen Patienten nicht denen, für welche im klinischen Alltag die Entscheidung zwischen den verschiedenen Revaskularisationsverfahren zu treffen ist.

Auf Grund dieser ausgeprägten Selektion kommt Daten aus Beobachtungsstudien größere Bedeutung zu.

Daten aus Registerstudien

(New York Cardiac Registry [43] Hannan et al.)

Register Daten von 59314 Pat., eingeschlossen 1997-2000, 2 Datenbanken zusammengeführt.

CABG: 37212 Pat.; PCI (mit Stent): 22102 Pat.;

Pat. mit Mehrgefäßkrankung, in Auswertung unterschieden nach Pat. mit 3- und 2-Gefäßkrankung, jeweils mit und ohne LAD Beteiligung.

Die Ergebnisse der adjustierten Überlebenszeitraten nach 3 Jahren ergeben einen Vorteil hinsichtlich der Mortalität für CABG gegenüber PCI mit Stent bei Pat. mit 3-Gefäßkrankung und LAD Beteiligung (Kurven für 3-Gefäßkrankung ohne LAD nicht angegeben).

Wie auch in den RCTs lässt sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Revaskularisationsrate zu Gunsten CABG beobachten.

Tabelle 20: Kumulative Überlebensraten nach 3 Jahren, New York Cardiac Registry [43]

	CABG	PCI
2-Gefäßkrankung ohne LAD	90,6 %	92,4 %
2-Gefäßkrankung mit LAD	91,4 %	91,2 %
3-Gefäßkrankung mit LAD	89,2 %	84,9 %

Die Bedeutung dieser Auswertung der Registerdaten wird seitens der Leitlinien-Autoren kontrovers diskutiert.

Neben den Einschränkungen der Validität der Aussagen, die für Beobachtungsstudien allgemein gelten, wird hinsichtlich dieser Daten angemerkt, dass nicht zwischen Patienten mit stabiler KHK und solchen mit akutem MI unterschieden wurde.

Dennoch ist die Auswertung der Register- oder Kohortenanalysen für die klinische Entscheidungsfindung bezüglich differentialtherapeutischer Erwägungen bei Patienten mit Mehr- oder 3-Gefäßkrankung wertvoll.

Patienten mit 3-Gefäßkrankung die operative Revaskularisation als Methode der Wahl zu empfehlen, war Konsens zwischen den NVL-Autoren und entspricht den Empfehlungen der American Heart Association/American College of Cardiology [44; 45] und der Europäischen Fachgesellschaft [46; 47].

12-4 Patienten mit proximaler RIVA-Stenose ($\geq 70\%$) sollten unabhängig von der Symptomatik einer revaskularisierenden Maßnahme zugeführt werden.	↑
---	---

Begründung zu 12-4/1-Gefäßerkrankung

Bei koronarer 1-Gefäßerkrankung mit Befall des proximalen Anteils (d. h. vor Abgang des 1. Septalastes) des RIVA, sollte aus prognostischen Gründen die Revaskularisation durchgeführt werden. Prinzipiell sind der koronarchirurgische Eingriff und der PCI mit Stent als gleichwertige Option zu betrachten.

Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation

Tabelle 21: Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation: PCI versus medikamentöse Therapie

Studie	Zeit- raum	Dauer	Pat.zahl gescreent	N	Mortalität %		MACE		Kommentar
					PCI	Med. Ther.	PCI	Med. Ther.	
MASS [48]	1988- 1991	36 Mon	k. A.	214	1	0	21	9	3-armig; widersprüchl. Angaben in Publikation
MASS [49]		Nach- beobachtung 5 J			4	2	29	17	kardiale Mortalität angegeben

Tabelle 22: Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation: CABG versus medikamentöse Therapie

Studie	Zeit- raum	Dauer	Pat.-zahl gescreent	N	Mortalität %		MACE		Kommentar
					CABG	Med. Ther.	CABG	Med. Ther.	
MASS [48]	1988- 1991	36 Mon	k. A.	214	1	0	2	9	3-armig; widersprüchl. Angaben in Publikation
MASS [49]		Nach- beobachtung 5 J			2	2	6	17	kardiale Mortalität angegeben

Tabelle 23: Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisation: CABG versus medikamentöse Therapie versus PCI

CABG ↔ medikamentöse Therapie ↔ PCI			
MASS [48]	1988- 1991	214 3-armige Studie – med. Ther. ↔ PCI ↔ CABG; Pat. mit 1-Gefäßerkrankung und hochgradiger RIVA-Stenose primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt oder Revaskularisation in Folge refraktärer Angina; monozentrisch; Beobachtungsdauer 3 Jahre; widersprüchliche und unklare Angaben hinsichtlich Ereigniszahlen in den Gruppen.	Pat.
MASS [49]		Nachbeobachtung nach 5 Jahren.	

Wahl des Revaskularisationsverfahrens

Einige Studien favorisieren den koronarchirurgischen Eingriff gegenüber der PCI. Allerdings sind die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die beide interventionellen Verfahren vergleichen, begrenzt [50-53].

Es deutet sich ein Vorteil für CABG an.

Das perkutan interventionelle Behandeln des proximalen RIVA ist nicht grundsätzlich abzulehnen, jedoch nur geübten Interventionalisten zu empfehlen.

Die geschilderten Vorteile von CABG gegenüber PCI scheinen von größerer Bedeutung zu sein, wenn entweder ausgedehnte Ischämie durch 1-Gefäßbefall dokumentiert ist oder die linksventrikuläre Auswurfleistung weniger als 50 % beträgt.

Ersetzt durch Version 1.4

Tabelle 24: Studiendarstellung/Studienergebnisse zu 12-4/Revaskularisationsverfahren

PCI ↔ CABG		
Diegeler [50]	06/97- 06/01	220 Pat. PCI mit Stent ↔ CABG; primärer Endpunkt MACE; monozentrisch; mittlere Beobachtung 6 Monate; signifikanter Vorteil für CABG, bedingt durch Revaskularisationsrate; kein Vorteil für CABG hinsichtlich Mortalität. Verdeckte Randomisierung: unklar.
Drenth [54]		102 Pat. PCI ohne Stent ↔ CABG (off pump); primärer Endpunkt MACCE; monozentrisch; mittlere Beobachtung 3 Jahre; Trend zu besserem Outcome für CABG; bedingt durch Revaskularisationsrate; kein Vorteil hinsichtlich Mortalität. Verdeckte Randomisierung: unklar.
Drenth [52]		Nachbeobachtung nach 4 Jahren; Studie s. o. Trend zu besserem Outcome für CABG, auch hinsichtlich Mortalität
Goy et al. SIMA [52]	10/94- 03/98	123 Pat. PCI mit Stent ↔ CABG; primärer Endpunkt MACE; multizentrisch; mittlere Beobachtung 2,4 Jahre; signifikanter Vorteil für CABG, bedingt durch Revaskularisationsrate; kein Unterschied hinsichtlich Mortalität. Verdeckte Randomisierung: unklar.

Ersetzt durch Version 1.4

<p>12-5 Alle anderen Patienten (ohne RIVA-Stenose) mit symptomatischer, medikamentös nicht adäquat beherrschbarer 1-Gefäßerkrankung sollen mit einer revaskularisierenden Maßnahme (in der Regel PCI) aus antianginöser Indikation behandelt werden.</p>	
---	---

Begründung zu 12-5/1-Gefäßerkrankung

Patienten mit einer 1- und 2-Gefäßerkrankung ohne Beteiligung des proximalen RIVA, deren Symptomatik medikamentös nicht adäquat beherrschbar ist, sollten mit einer Revaskularisation (PCI) behandelt werden. Durch die Intervention kann die klinische Symptomatik besser beeinflusst werden.

Eine ältere Studie zeigt allerdings eine insbesondere anfänglich erhöhte Rate an kardial bedingten Todesfällen und Myokardinfarkten. Der PCI ist auf Grund der geringeren Invasivität der Vorzug zu geben.

Bei Patienten mit geringem Risiko ist eine medikamentöse Therapie als primäre Option gerechtfertigt.

Tabelle 25: Studiendarstellung/Studienergebnisse zu 12-5/Revaskularisation

PCI ↔ medikamentöse Therapie		
ACME [55]	05/87- 05/90	107 Pat., med. Ther. ↔ PCI primäre Endpunkte: Veränderung der Belastbarkeit, Häufigkeit von Angina pectoris, Bedarf an Nitrospray; multizentrisch (8 Zentren); Beobachtungsdauer 6 Monate; erhebliche methodische Mängel, medikamentöse Therapie nicht mehr dem heutigen Stand entsprechend; Resultate: Größere Verbesserung der Belastbarkeit unter PCI, unter PCI 64 % aller Pat. ohne A. p. nach 6 Monaten versus 46 % unter med. Therapie, allerdings 5 versus 3 Myokardinfarkte unter PCI.
AVERT [56]	?	341 Pat., med. Ther. (aggressiv Cholesterin senkend) ↔ PCI primäre Endpunkte: ischämische Ereignisse; multizentrisch (37 Zentren); Beobachtungsdauer 18 Monate; keine Angaben über Lokalisation der Stenosen; Studie lässt viele Fragen offen: insgesamt wenig symptomatische Patienten
RITA-2 [17]	07/92- 05/96	1018 Pat., PCI (ohne Stent) ↔ med. Ther. multizentrisch (20 Zentren); 60 % der Pat. 1-Gefäßerkrankung; primärer Endpunkt: kardiale Mortalität oder MI nach 5 Jahren; Publikation über Ergebnisse nach 2,7 Jahren (im Mittel); Daten für 5 Jahre liegen nicht vor; Ergebnisse für primären Endpunkt: 6,3 % PCI ↔ 3,3 % med. Ther.

<p>12-6</p> <ul style="list-style-type: none">• Älteren Patienten (> 75 Jahre) mit ausgeprägter, persistierender, trotz medikamentöser Therapie bestehender Symptomatik soll die Revaskularisation empfohlen werden.• PCI und ACB führen im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung der KHK, ohne eine erhöhte Sterblichkeit zu bedingen. Sie sollten auch bei alten Patienten mit ausgeprägter persistierender Symptomatik trotz medikamentöser Therapie empfohlen werden.	
---	--

Begründung zu 12-6/Ältere Patienten

Beim älteren Patienten (> 75 Jahre) mit ausgeprägter, persistierender, trotz medikamentöser Therapie bestehender Symptomatik soll die Revaskularisation empfohlen werden.

Studien belegen, dass beide Verfahren zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung der KHK führen [57-59].

Medikamentöse Therapie und Revaskularisation sind nach Auswertung der TIME-Studie in Bezug auf das Überleben gleichwertig.

Viele Patienten mit primär medikamentöser Therapie werden allerdings im weiteren Verlauf wegen persistierender AP einer Revaskularisation zugeführt, daher ist diese primär in Erwägung zu ziehen.

Bei der Entscheidung in Bezug auf das Revaskularisationsverfahren (CABG/PCI) spielen Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, COPD, etc.) gerade bei alten Patienten eine bedeutende Rolle und sind entsprechend zu berücksichtigen.

Grundsätzlich sind die abgegebenen Empfehlungen zur Revaskularisation auch auf Patienten älter als 75 Jahre zu übertragen, obgleich spezielle Untersuchungen zu dieser Altersgruppe weitgehend fehlen.

Es bestehen Hinweise, dass das Ausmaß der Verbesserung der Lebensqualität dem von jüngeren Patienten vergleichbar ist [60].

Unterschiede in Abhängigkeit vom Therapieverfahren lassen sich im Langzeitverlauf nicht dokumentieren [61; 62].

Ersetzt durch Version 1.4

Tabelle 26: Studiendarstellung / Studienergebnisse zu 12-6 / Revaskularisation

Interventionelle Therapie ↔ medikamentöse Therapie		
TIME [63]	02/96-11/00	305 Pat., med. Ther. ↔ interventionelle Therapie (von 155 randomisierten Pat., in interventioneller Gruppe: 79 PCI und 30 CABG); primäre Endpunkte: QoL (SF36 und DASI) und komb. Endpunkt aus Tod, MI und KH-Einweisung bei zunehmender Angina Pectoris oder instabiler Angina multizentrisch (14 Zentren / Schweiz); Beobachtungsdauer 6 Monate; eingeschlossen waren Pat. ≥ 75 Jahre, die auf Grund refraktärer Angina (kein Ansprechen auf mindestens 2 antianginöse Med.) eingewiesen wurden. In der Gruppe mit interventioneller Therapie hatten 60 % aller Pat. eine 3-Gefäßerkrankung, davon 14 % eine Hauptstammstenose. Resultate: Geringere Mortalität unter med. Ther. (6 ↔ 13), aber MACE deutlich geringer unter interventioneller Therapie (40 ↔ 96); Angaben zu QoL: Insgesamt Verbesserung hinsichtlich der 7 herangezogenen Endpunkte in beiden Gruppen, Benefit für interventionelle Gruppe; cave: multiples Testen. Verdeckte Randomisierung: unklar.
TIME [62]		1-Jahres Nachbeobachtung: kein Unterschied hinsichtlich Tod oder MI; auch kein Unterschied hinsichtlich QoL; Rate an Revaskularisationen und KH-Einweisungen in Gruppe mit med. Therapie deutlich höher.
TIME [64]		Zusatzauswertung per Protokoll; in Primärpublikation ITT; Kein Unterschied hinsichtlich Mortalität, aber bessere QoL bei Intervention.
TIME [61]		Nachbeobachtung nach 4,1 Jahren (im Mittel) Kein Unterschied hinsichtlich Mortalität, kein Unterschied hinsichtlich QoL;

Daten aus Registerstudien

APPROACH [59]

Register-Daten von KHK Patienten der Provinz Alberta, Kanada, seit 1995; 15932 Pat. älter als 70 Jahre, 983 Pat. älter als 80 Jahre.

Tabelle 27: Adjustierte Überlebensrate nach 4 Jahren, APPROACH [59]

	CABG	PCI	med. Ther.
Pat. > 70 Jahre	95 %	94 %	91 %
Pat. > 80 Jahre	77 %	72 %	60 %

Interventionen bei KHK-Patienten mit Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise für einen prognoseverbessernden Effekt des CABG im Langzeitverlauf bei Diabetikern.

Subgruppenanalysen insbesondere der BARI-Studie [34] und der ARTS-Studie [20] zeigen einen Überlebensvorteil im Langzeitverlauf für CABG im Vergleich zu PCI mit und ohne Stent. Dieser ist in der BARI-Studie für Patienten mit Diabetes besonders ausgeprägt.

Auch bei Anlage von Stents, wie in der ARTS-Studie, besteht für die Subgruppe der Diabetiker ein Vorteil der CABG gegenüber der Stentanlage.

Ein entsprechender Vorteil konnte in der AWESOME-Studie, in welche Hochrisikopatienten eingeschlossen waren, 29 % bzw. 34 % Diabetiker, allerdings nicht gezeigt werden [24] – auch nicht für die Subgruppenauswertung der Diabetiker [65].

Typ-1- und Typ-2-Diabetiker sind gemäß Auswertungen von Beobachtungsstudien gleich einzuschätzen [66].

Sonderfall: Interventionen bei KHK-Patienten nach Herzstillstand

Die Vorteile von CABG bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien wurden in Überlebenden nach Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses und bei Patienten mit induzierbaren ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern während elektrophysiologischer Studien untersucht.

Die Bypasschirurgie war effektiver in der Reduktion von Episoden von Kammerflimmern als von ventrikulären Tachykardien, da die Ursache ventrikulärer Tachykardien typischerweise auf Re-Entry Mechanismen von vernarbtem Endokard zurückzuführen sind als auf Ischämie.

Bei Überlebenden nach Herzstillstand, die eine schwere, aber operable koronare Herzerkrankung haben, kann der CABG die Arrhythmie-Induktion unterdrücken und zu guten Langzeitergebnissen führen [67-69].

Die Operation ist in den Fällen effektiv, in denen eine ischämische Ursache der Arrhythmie, wie beispielsweise unter Belastung, dokumentiert werden kann [70].

Systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Revaskularisationstherapie

Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der zur Fragestellung vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten

	CABG ↔ med. Ther.	PCI ↔ med. Ther (ohne Stent)	PCI ↔ CABG (mit und ohne Stent)
Yusuf et al. 1994 [71]	X		
Sculpher et al. 1998 [72]	X	x	x
Solomon und Gersh. 1998 [73]	X	x	x
Bucher et al. 2000 [74]		x	
Gunnell et al. 1995 [75]			x
Pocock et al. 1995 [76]			x
Sim et al. 1995 [77]			x
Meads et al. 2000 [78]			x
Biondi-Zoccai et al. 2003 [79]			x
Hill et al. 2004 [80]			x
Hoffman et al. 2003 [81]			x
Mercado et al. 2005 [82]			x

Ersetzt durch Version 1.4

Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten

Fragestellung		Anzahl SR	Intervention besser	Kontrollther. besser	Kein Unterschied
CABG ↔ med. Ther.		3			
	Tod		3		
	MI				
	Revask. Angina		1		
PCI (ohne Stent) ↔ med. Ther		3			
	Tod				2
	MI				3
	Revask. Angina		3	1	
PCI (mit und ohne Stent) ↔ CABG		10			
	Tod			2	7
	MI		1	6	
	Revask. Angina			11 7	

Darstellung in Anlehnung an [83].

In dieser Übersicht wird auf differenzierte Darstellung der Subgruppenauswertungen (z. B. Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen, z. B. Patienten mit Diabetes mellitus) verzichtet. Hierzu verweisen wir auf die Darstellung der Studienergebnisse zu den Empfehlungen.

Die Ergebnisse der systematischen Übersichten weisen trotz der unterschiedlichen Zielsetzungen der Arbeiten, der Differenzen hinsichtlich der ein- und ausgeschlossenen Studien, der Unterschiede hinsichtlich der berücksichtigten Zeiträume große Übereinstimmung auf.

Dieses kann als Hinweis für die Robustheit der Ergebnisse gewertet werden.

Inwieweit diese Ergebnisse insbesondere durch die starke Selektion der Patienten in den Studien bedingt sind und damit die Anwendbarkeit deutlich eingeschränkt wird, ist bereits im Abschnitt Anwendbarkeit unter 12-3 diskutiert.

H 13. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 13: Rehabilitation

Definition

Begründung zu 13-1 bis 13-3

Die kardiologische Rehabilitation ist der Prozess, bei dem herzkranken Patienten mit Hilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration wieder zu erlangen und langfristig aufrecht zu erhalten [1; 2].

Die kardiologische Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten [1; 3-7].

Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation [8].

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 13-1 bis 13-3
[4; 8]

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-1 bis 13-3
[1; 3; 5-7]

Phasen der Rehabilitation

Begründung zu 13-4

Phase I umfasst die Frühmobilisation der Patienten bereits im Krankenhaus.

Phase II umfasst die Rehabilitation (ambulant oder stationär), die unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung erfolgen soll (Anschlussheilbehandlung (AHB), Anschlussrehabilitation (AR)).

Phase III wird als lebenslange Nachsorge und Betreuung am Wohnort in der Regel von niedergelassenen Ärzten ggf. in Verbindung mit ambulanten Herzgruppen geleistet [9].

Zur Stellung der KHK-Rehabilitation im deutschen Gesundheitssystem

Bei der Rehabilitation handelt es sich in der Bundesrepublik Deutschland um eine sozialrechtlich verankerte medizinische Versorgungsleistung (SGB V und IX), deren Aufgaben, Ziele und Leistungen in medizinischen Fachkreisen und bei Patienten noch nicht hinreichend bekannt sind. Der Sachverständigenrat der konzertierten Aktion im Gesundheitswesen stellt in seinen Gutachten von 2000/01 und 2003/04 eine Unterversorgung der Rehabilitation fest [10]. Trotz beträchtlicher Bemühungen in der Rehabilitationsforschung führte die medizinische Rehabilitation bisher noch immer ein Randdasein in Ausbildung und Lehre, das erst neuerdings durch die Novellierung der Approbationsordnung (Querschnittstudienengänge) verbessert wird.

Eine weitere Schwierigkeit stellen – nicht zuletzt durch häufigen Kostenträgerwechsel – die Schnittstellen dar von der Akutmedizin (Phase I nach WHO) zur Rehabilitation (Phase II) und dann zur Nachsorge (Phase III), die durch integrierte Versorgungskonzepte wie Disease Management Programme und integrierte Versorgung behoben werden sollen. Im Zuge der kürzeren Verweildauer im Akutkrankenhaus entwickelt sich eine zunehmende Verlagerung von Risiken und Kosten zum Reha-Bereich. Andererseits wird das immense präventive Potential der Rehabilitation noch viel zu wenig genutzt (SVR-Gutachten) [10].

Leitlinien-Clearingbericht „Koronare Herzkrankheit“ [11-18]

Obwohl es sich in der Bundesrepublik Deutschland bei Rehabilitation um eine sozialrechtlich verankerte, klar definierte medizinische Leistung handelt, bestehen selbst in medizinischen Fachkreisen verschwommene Vorstellungen zur Rehabilitation. Trotz beträchtlicher Bemühungen in der Rehabilitationsforschung führt die medizinische Rehabilitation noch immer ein Randdasein in Ausbildung und Lehre. Zusätzlich ist die öffentliche Meinung geprägt durch die Verwechslung von Rehabilitation mit „Kur“ und „Wellness“.

Eine weitere Schwierigkeit stellen die Schnittstellen dar von der Akutmedizin zur Rehabilitation und dann zur Nachsorge, nicht zuletzt durch häufigen Kostenträgerwechsel. Entsprechend unklar zeigt sich in der täglichen Praxis die Indikation für verschiedene Versorgungsformen (z. B. wann stationäre, wann ambulante/teilstationäre Rehabilitation?). Der kurzfristig günstige Effekt der Rehabilitation zeigt zumindest im

deutschen Gesundheitswesen deutliche Defizite im Langzeitverlauf von Sekundärprävention und Nachsorge [13; 15; 19-23].

Die psychosoziale Situation des Patienten ist nicht zuletzt für die sozialmedizinische Prognose von großer Bedeutung und tangiert damit volkswirtschaftliche Belange. Trotzdem haben psychosoziale Aspekte in Diagnostik und Therapie noch keinen zentralen Stellenwert erlangt. Auch hier zeigen sich Defizite in der medizinischen Ausbildung.

Rehabilitation bedingt häufig einen Wechsel beim Kostenträger und damit eine Schnittstellenproblematik im Behandlungsverlauf.

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

A. Schnittstellen-Management

[20; 21]

Nach ST-Hebungsinfarkt oder Bypass-Operation mit unkompliziertem Verlauf kann die Phase-II-Rehabilitation ohne zusätzliches Risiko bereits nach einer Woche begonnen werden. Es wird empfohlen, den Übergang von Phase I in Phase II ohne Unterbrechung der Behandlungskette zu gewährleisten [8; 13].

Die Entscheidung, ob die Phase-II-Rehabilitation ambulant oder stationär erfolgt, richtet sich nach medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkten, dem Wunsch des Patienten und nach der Verfügbarkeit von geeigneten Rehabilitationseinrichtungen.

Quellen der DGK-Leitlinie

[11-17; 20; 21]

Systematic Reviews oder Metaanalysen zu 13-4

[8]

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-4

[5]

B. Indikationen

Begründung zu 13-5 bis 13-8

Nach ST-Hebungsinfarkt [4] und nach Bypass-Operation [24-26] verbessern multidisziplinäre Rehabilitationsprogramme die Langzeitprognose durch Senkung der Letalität. Sie verbessern darüber hinaus die kardiovaskuläre Risikokonstellation, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität [4; 8; 11; 15; 16; 27-30].

Bei Patienten nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt und nach PCI ist die Wirkung einer multidisziplinären Rehabilitation bislang nicht hinreichend untersucht. Nach PCI profitieren die Patienten am ehesten in Bezug auf Lebensstiländerungen, körperlicher Leistungsfähigkeit und beruflicher Wiedereingliederung [24-26; 31].

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

- nach akutem Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt) [8; 32; 33];
- nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation) [4; 8; 32];
- in ausgewählten Fällen nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt und elektiver PCI (z. B. bei ausgeprägtem Risikoprofil, bei besonderem Schulungsbedarf, bei Compliance-Problemen).

Anmerkung: Die angeführte Evidenz beim Herzinfarkt bezieht sich auf STEMI und NSTEMI, die zum Zeitpunkt dieser Studien noch nicht gesondert untersucht wurden. Neuere Untersuchungen belegen aber die im Vergleich zum STEMI ungünstigere Prognose des NSTEMI und der instabilen Angina pectoris, sodass bei diesen eine Rehabilitation besonders sinnvoll ist.

Literatur

Literatur zu: Indikationen zur kardiologischen Rehabilitation (nach akutem Koronarsyndrom)
[11; 15; 16; 27-29; 31-34]

Literatur zu: Nach Myokardrevaskularisierung [13; 21; 22; 35]

C. Inhalte

Begründung zu 13-9 bis 13-12

Die Inhalte der multidisziplinären kardiologischen Rehabilitation umfassen im Wesentlichen vier Bereiche [1; 1; 3; 3; 5; 23; 34; 36-47]):

- somatischer Bereich;
- edukativer Bereich;
- psychologischer Bereich;
- sozialmedizinischer Bereich.

Somatischer Bereich

Zu den Aufgaben der Phase-II-Rehabilitation gehören die medizinische Überwachung, Betreuung und Mobilisierung der Patienten, die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention (einschließlich körperlichem Training) [1; 3; 4; 32].

Edukativer Bereich

Durch individuelle Aufklärung, Beratung und Schulung, durch erwachsenenpädagogische, interaktive Methoden in der Gruppe, durch psychologische Beratung und Maßnahmen zur Verhaltensmodifikation kann die Einstellung, das Wissen und die Motivation der Patienten und damit deren Compliance verbessert werden [20; 45; 48-57].

Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten sollen folgende Programme und Schulungsinhalte zur Verfügung stehen und nach dem individuellen Bedarf zur Anwendung kommen [4; 8]:

- Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen;
- Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren und Risikoerkrankungen;
- individuell angepasstes körperliches Training;
- verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Übergewichtige und Raucher;
- Stressbewältigung und/oder Entspannungstraining;
- spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutzuckerselbstkontrolle, Blutdruckselbstkontrolle, INR-Selbstkontrolle).

Auch Angehörige betroffener Patienten sollen in die Beratungen und Schulungen einbezogen werden, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (Partnerprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung) [3; 58].

Psychologischer Bereich

Nach einem kardiovaskulären Ereignis (z. B. nach Herzinfarkt oder Herzoperation) sind psychische Störungen (insbesondere Depressionen und Angst) häufig, und sie beeinflussen die Prognose von Patienten mit KHK ungünstig [1; 3; 5; 7; 34; 37].

Inwieweit psychologische und psychotherapeutische Maßnahmen neben ihrem Primäreffekt (Minderung/Behebung der psychischen Störung) auch die kardiale Prognose der KHK-Patienten verbessern, ist nicht eindeutig geklärt [42].

- Zu Beginn einer kardiologischen Rehabilitationsmaßnahme ist ein validiertes psychologisches/psychiatrisches Screening zu empfehlen.
 - Psychologische und psychoedukative Maßnahmen sollen fester Bestandteil einer multidisziplinären Rehabilitation sein.
 - Bei schweren oder zeitlich andauernden Depressionen ist eine medikamentöse Therapie unter Hinzuziehung eines Fachpsychiaters erforderlich.
- [1; 7; 44; 45]

Sozialmedizinischer Bereich/Sozialer Bereich

Die berufliche Wiedereingliederung von Patienten nach Myokardinfarkt oder Bypass-Operation ist unzureichend [18].

Geeignete Rehabilitationsprogramme können die berufliche Wiedereingliederung verbessern [20; 49; 50].

In der kardiologischen Rehabilitation soll eine bedarfsgerechte, individuelle sozialmedizinische Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen [1; 3; 5].

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

Literatur zu 13-9 bis 13-12

[9; 11-17; 19-26; 32; 34; 37-39; 41-43; 47-63]

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-9 bis 13-12

[1; 5; 44]

Phase III (Langzeitbehandlung)

Begründung zu 13-13

Die Ergebnisse der in Phase I und insbesondere in Phase II eingeleiteten Präventionsmaßnahmen gehen in der Phase III im Verlauf eines Jahres teilweise wieder verloren [22].

Strukturierte Langzeitprogramme wie die ambulanten Herzgruppen mit regelmäßigem Training, Schulung und Förderung der Compliance führen zu einer Stabilisierung der in Phase II erreichten Therapieerfolge und zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs der Erkrankung [49; 50; 52; 64].

Der Effekt zeitlich begrenzter Heilmaßnahmen (stationär oder ambulant) auf das langfristige Risikomanagement und/oder die Prognose der KHK-Patienten ist bislang nicht hinreichend untersucht. Bei allen Patienten mit KHK soll eine regelmäßige Kontrolle der Risikofaktoren, sowie eine kontinuierliche und individuelle Beratung in Bezug auf die notwendigen Maßnahmen zur Sekundärprävention erfolgen (Hausarzt, Kardiologe, Rehabilitationsarzt, Herzgruppenarzt).

Für Patienten mit KHK (insbesondere nach Herzinfarkt und/oder nach Bypass-Operation) ist die Teilnahme in einer ambulanten Herzgruppe zur Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und anderer Risiko-reduzierenden Lebensstiländerungen empfehlenswert.

Bei KHK-Patienten mit limitierender Symptomatik trotz Standardtherapie, ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil, ausgeprägter psychosozialer Problematik, sowie bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit ist eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) zu empfehlen.

Leitlinien-Empfehlungen zu 13-13

[1; 5]

Literatur Kapitel H 13.

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac Rehabilitation. A National Clinical Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/57/index.html>
Ref ID: 240
2. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1993;831:1-122.
Ref ID: 661
3. Heart Research Centre, Department of Human Services Victoria, Goble AJ, Worcester MUC. Best Practice Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention. Melbourne: 1999 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: <http://www.health.vic.gov.au/nhpa/card-resc.htm>
Ref ID: 238
4. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Medicine 2004;116(10):682-92.
Ref ID: 625
5. New Zealand Guidelines Group (NZGG), New Zealand Heart Foundation. Cardiac Rehabilitation. Best Practice Evidence-Based Guideline. 2002 [cited: 2005 Jun 21]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineCatID=32&guidelineID=1
Ref ID: 239
6. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), US Department of Health and Human Services. Cardiac Rehabilitation. Clinical Guideline No. 17. 1995 [cited: 2005 Oct 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat2.chapter.6677>
Ref ID: 241
7. National Institute of Clinical Excellence (NICE), Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne, Medicines Evaluation Group, Centre for Health Economics, University of York. Prophylaxis for patients who have experienced a myocardial infarction: drug treatment, cardiac rehabilitation and dietary manipulation (Myocardial Infarction - Detailed Guideline). Newcastle upon Tyne: 2001 [cited: 2005 Jun 23]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=20270>
Ref ID: 660
8. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD001800.
Ref ID: 624
9. Dubach P, Myers J, Wagner D. Optimal timing of phase II rehabilitation after cardiac surgery. The cardiologist's view. Eur Heart J 1998;19 Suppl O:O35-O37.
Ref ID: 2334
10. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band II: Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege. Bonn: 2001. Available from: <http://dip.bundestag.de/btd/14/056/1405661.pdf>
Ref ID: 2423
11. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 1989;80(2):234-44.
Ref ID: 235
12. Baessler A, Hengstenberg C, Holmer S, Fischer M, Mayer B, Hubauer U, Klein G, Riegger G, Schunkert H. Long-term effects of in-hospital cardiac rehabilitation on the cardiac risk profile. A case-



- control study in pairs of siblings with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001;22(13):1111-8.
Ref ID: 662
13. Detry JR, Vierendeel IA, Vanbutsele RJ, Robert AR. Early short-term intensive cardiac rehabilitation induces positive results as long as one year after the acute coronary event: a prospective one-year controlled study. *J Cardiovasc Risk* 2001;8(6):355-61.
Ref ID: 663
 14. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, Knuts LR. Reduction in sudden deaths and coronary mortality in myocardial infarction patients after rehabilitation. 15 year follow-up study. *Eur Heart J* 1995;16(12):1839-44.
Ref ID: 664
 15. Hedbäck B, Perk J, Wodlin P. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. *Eur Heart J* 1993;14(6):831-5.
Ref ID: 665
 16. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260(7):945-50.
Ref ID: 666
 17. Jereczek M, Andresen D, Schroder J, Voller H, Bruggemann T, Deutschmann C, Schroder R. Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72(1):8-13.
Ref ID: 683
 18. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2002 [cited: 2005 Jun 23]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/khk/00khk/view>
Ref ID: 695
 19. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goerra S, Buser P, Laske A. Effect of residential cardiac rehabilitation following bypass surgery. Observations in Switzerland. *Chest* 1995;108(5):1434-9.
Ref ID: 667
 20. Engblom E, Korpilahti K, Hamalainen H, Ronnema T, Puukka P. Quality of life and return to work 5 years after coronary artery bypass surgery. Long-term results of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17(1):29-36.
Ref ID: 668
 21. Hedbäck B, Perk J, Hornblad M, Ohlsson U. Cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: 10-year results on mortality, morbidity and readmissions to hospital. *J Cardiovasc Risk* 2001;8(3):153-8.
Ref ID: 669
 22. Willich SN, Muller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Gohlke H, Hahmann H, Bestehorn K, Krobot K, Voller H. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease; a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2001;22(4):307-13.
Ref ID: 679
 23. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997;18(10):1569-82.
Ref ID: 991
 24. Higgins HC, Hayes RL, McKenna KT. Rehabilitation outcomes following percutaneous coronary interventions (PCI). *Patient Educ Couns* 2001;43(3):219-30.
Ref ID: 670
 25. Hofman-Bang C, Lisspers J, Nordlander R, Nygren A, Sundin O, Ohman A, Ryden L. Two-year results of a controlled study of residential rehabilitation for patients treated with percutaneous



- transluminal coronary angioplasty. A randomized study of a multifactorial programme. *Eur Heart J* 1999;20(20):1465-74.
Ref ID: 671
26. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M, Smolle KH, Toplak H, Eber B, Dittrich P, Elmadfa I, Klein W, Krejs GJ, Wascher TC. Effects of intensified lifestyle modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 1999;29(5):372-9.
Ref ID: 672
27. Marchionni N, Fattiroli F, Fumagalli S, Oldridge N, Del Lungo F, Morosi L, Burgisser C, Masotti G. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003;107(17):2201-6.
Ref ID: 673
28. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, Knuts LR, Arstila M, Hakkila J. Long-term reduction in sudden deaths after a multifactorial intervention programme in patients with myocardial infarction: 10-year results of a controlled investigation. *Eur Heart J* 1989;10(1):55-62.
Ref ID: 674
29. Marra S, Paolillo V, Spadaccini F, Angelino PF. Long-term follow-up after a controlled randomized post-myocardial infarction rehabilitation programme: effects on morbidity and mortality. *Eur Heart J* 1985;6(8):656-63.
Ref ID: 675
30. Mayou RA, Thompson DR, Clements A, Davies CH, Goodwin SJ, Normington K, Hicks N, Price J. Guideline-based early rehabilitation after myocardial infarction. A pragmatic randomised controlled trial. *J Psychosom Res* 2002;52(2):89-95.
Ref ID: 676
31. Yoshida T, Yoshida K, Yamamoto C, Nagasaka M, Tadaura H, Meguro T, Sato T, Kohzuki MM. Effects of a two-week, hospitalized phase II cardiac rehabilitation program on physical capacity, lipid profiles and psychological variables in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001;65(2):87-93.
Ref ID: 677
32. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003;(1).
Ref ID: 234
33. Skof E, Span M, Keber I. Secondary prevention in patients several years after myocardial infarction: comparison of an outpatient and an inpatient rehabilitation programme. *J Cardiovasc Risk* 2001;8(3):119-26.
Ref ID: 678
34. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, Day A, Hicks N, Volmink J, Neil A. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62(2):212-9.
Ref ID: 692
35. Simchen E, Naveh I, Zitser-Gurevich Y, Brown D, Galai N. Is participation in cardiac rehabilitation programs associated with better quality of life and return to work after coronary artery bypass operations? The Israeli CABG Study. *Isr Med Assoc J* 2001;3(6):399-403.
Ref ID: 680
36. National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
Ref ID: 108
37. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek VM, Oldenburg BF, Peach HG, Ruth D, Tennant CC, Tonkin AM. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors.



- Med J Aust 2003;178(6):272-6.
Ref ID: 193
38. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192-217.
Ref ID: 194
39. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 2001;22(13):1082-101.
Ref ID: 195
40. Ladwig KH, Lehmacher W, Roth R, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study (PILP). *J Psychosom Res* 1992;36(8):723-9.
Ref ID: 2216
41. Ladwig KH, Kieser M, König J, Breithardt G, Borggrefe M. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study. *Eur Heart J* 1991;12(9):959-64.
Ref ID: 2412
42. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156(7):745-52.
Ref ID: 691
43. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med* 2001;63(5):747-55.
Ref ID: 2411
44. 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, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107(1):149-58.
Ref ID: 11
45. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002902.
Ref ID: 690
46. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2005 Jun 14]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
Ref ID: 79
47. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89(2A):18A-25A.
Ref ID: 8
48. Carlsson R. Serum cholesterol, lifestyle, working capacity and quality of life in patients with coronary artery disease. Experiences from a hospital-based secondary prevention programme. *Scand Cardiovasc J Suppl* 1998;50:1-20.
Ref ID: 682
49. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, Flint EJ, Stentiford NH, Bone MF, Littler WA. Changes in cardiorespiratory fitness, psychological wellbeing, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart* 1999;81(4):359-66.
Ref ID: 693



50. Karoff M, Roseler S, Lorenz C, Kittel J. Intensivierte Nachsorge (INA)--ein Verfahren zur Verbesserung der beruflichen Reintegration nach Herzinfarkt und/oder Bypassoperation. *Z Kardiol* 2000;89(5):423-33.
Ref ID: 694
51. Boudrez H, De Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 2000;55(6):341-9.
Ref ID: 696
52. Buchwalsky G, Buchwalsky R, Held K. Langzeitwirkungen der Nachsorge in einer ambulanten Herzgruppe. Eine Fall-/Kontrollstudie. *Z Kardiol* 2002;91(2):139-46.
Ref ID: 697
53. Froom P, Cohen C, Rashcupkin J, Kristal-Boneh E, Melamed S, Benbassat J, Ribak J. Referral to occupational medicine clinics and resumption of employment after myocardial infarction. *J Occup Environ Med* 1999;41(11):943-7.
Ref ID: 698
54. Mark DB, Lam LC, Lee KL, Clapp-Channing NE, Williams RB, Pryor DB, Califf RM, Hlatky MA. Identification of patients with coronary disease at high risk for loss of employment. A prospective validation study. *Circulation* 1992;86(5):1485-94.
Ref ID: 699
55. Mittag O, Kolenda KD, Nordman KJ, Bernien J, Maurischat C. Return to work after myocardial infarction/coronary artery bypass grafting: patients' and physicians' initial viewpoints and outcome 12 months later. *Soc Sci Med* 2001;52(9):1441-50.
Ref ID: 700
56. Myrtek M, Kaiser A, Rauch B, Jansen G. Factors associated with work resumption: a 5 year follow-up with cardiac patients. *Int J Cardiol* 1997;59(3):291-7.
Ref ID: 701
57. Noyez L, Onundu JW, Janssen DP, Stotnicki SH, Lacquet LK. Myocardial revascularization in patients < or = 45 years old: evaluation of cardial and functional capacity, and return to work. *Cardiovasc Surg* 1999;7(1):128-33.
Ref ID: 702
58. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, Williams MA, Bazzarre T. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000;102(9):1069-73.
Ref ID: 687
59. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18(5):506-19.
Ref ID: 686
60. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106(6):666-71.
Ref ID: 684
61. Kollner V. Welche somatischen und psychologischen Faktoren bestimmen den postoperativen Verlauf nach Herzoperationen? In: Rauch B, Held K, editors. *Der schwerkranke und mult morbide Herzpatient - eine Herausforderung für die kardiologische Rehabilitation*. Darmstadt: Steinkopff; 2001. p. 93-7.
Ref ID: 685
62. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 1997;157(17):1921-9.
Ref ID: 2413



63. Mullen PD, Mains DA, Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. Patient Educ Couns 1992;19(2):143-62.
Ref ID: 562
64. Lear SA, Ignaszewski A, Linden W, Brozic A, Kiess M, Spinelli JJ, Haydn PP, Frohlich JJ. The Extensive Lifestyle Management Intervention (ELMI) following cardiac rehabilitation trial. Eur Heart J 2003;24(21):1920-7.
Ref ID: 2337

Ersetzt durch Version 1.4

H 14. Hintergrund und Evidenz zu Kap. 14: Hausärztliche Langzeitbetreuung

Studienevidenz zu den Schlüsselempfehlungen

Begründung zu 14-1

Randomisierte kontrollierte Studien zeigen positive Effekte (Gesundheitsstatus, Hospitalisierung, verhaltensbezogene Risikofaktoren) von periodischen Kontakten mit Praxispersonal (Nurse-led Clinics) mit den Schwerpunkten Gesundheitserziehung und Risikofaktorenmodifikation [1; 2]. Da es sich um britische Studien handelt, ist die externe Validität für den deutschen Kontext eingeschränkt. Ähnliches gilt für Wirksamkeit von DMPs.

Systematische Übersichtsarbeiten zu 14-1 [3; 4]

Begründung zu 14-2

Schwere der Symptomatik und funktioneller Status sind in Kohortenstudien als prognostisch wirksam dokumentiert [5; 6].

Begründung zu 14-3

Affektive Beeinträchtigung [7; 8], psychosoziale Situation [9], Krankheitsvorstellungen und -verhaltensweisen sind in Kohortenstudien als prognostisch wirksam dokumentiert. Für eine medikamentöse antidepressive Behandlung liegen RCTs mit positivem Effekt in Bezug auf die Depression vor [10].

Begründung zu 14-4

RCTs zu Verhaltensänderungen bzw. psychosozialen Interventionen sind in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen zusammengefasst [11-13].

Begründung zu 14-5

Zum Beleg siehe Querschnittstudien zum Zusammenhang von Verzögerung der Behandlung (Arzt-, Krankenhaus-Inanspruchnahme) und Prognose [14]. Von größter Bedeutung ist die Entscheidungszeit des Patienten, weniger die technischen und logistischen Voraussetzungen [15].

Begründung zu 14-6

Diese Empfehlung ist ethisch begründet (Patientenautonomie). Die Wirkung dieses Vorgehens ist auf der Ebene von RCTs mit Verbesserung von Prozessvariablen [16] dokumentiert. Allerdings muss von anderen Erkrankungen (Diabetes mellitus) und anderen Versorgungssystemen extrapoliert werden [2; 17].

Begründung zu 14-9

Siehe Kapitel „Medikamentöse Therapie“.
[18-23]

Hintergrund: Hausärztliche Langzeitbetreuung

A. Ziel der hausärztlichen Langzeitbetreuung

Die hausärztliche Langzeitbetreuung von Patienten mit KHK soll

- eine hohe Lebensqualität fördern;
- die Erfüllung von Aufgaben im persönlichen, familiären, beruflichen und weiteren sozialen Bereich ermöglichen (Rehabilitation);
- die Prognose (Lebensverlängerung, Verhütung arteriosklerotischer Komplikationen) verbessern (Sekundärprävention);
- dem Patienten einen möglichst selbständigen Umgang mit Gesundheit und Krankheit ermöglichen.

Vor diesem Hintergrund umfasst die hausärztliche Betreuung und Beratung

- die Information über die Prognose der Erkrankung, das Monitoring von Beschwerden, den Nutzen von körperlicher Aktivität und Belastung, die Bedeutung von Risikofaktoren (Rauchen, Fehlernährung, Bewegungsmangel), die Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischen Maßnahmen;
- die Motivation zu körperlicher und sozialer Aktivität, zu angemessener Selbstbelastung in Familie, Beruf und Freizeit, zum selbständigen Umgang mit Symptomen sowie zur Änderung verhaltensbezogener Risikofaktoren;
- die Vermittlung einer optimistischen Grundeinstellung: Auch unter den Bedingungen einer KHK ist für die meisten Betroffenen eine zufriedenstellende Lebensqualität möglich;
- das Eingehen auf emotionale Probleme (Depression, Angst, Enttäuschung, Wut). Die Chance der hausärztlichen Betreuung besteht vor allem darin, auf individuelle Problemlagen (bio-psycho-sozial) einzugehen und als wirksam erwiesene Betreuungskonzepte entsprechend zu gestalten.

B. Barrieren

Obwohl für Patienten mit einer KHK (wie für viele andere chronische Erkrankungen auch) zahlreiche Möglichkeiten der Behandlung im weitesten Sinne (einschließlich Verhaltensänderungen) zur Verfügung stehen, werden diese vielfach nicht genutzt. An Stelle einer undifferenzierten Klage über „Non-Compliance“ müssen im Einzelfall die Situation des Patienten verstanden und ein angepasstes Vorgehen erarbeitet werden.

Barrieren gegen die Umsetzung therapeutisch sinnvoller Maßnahmen können im persönlichen, familiären, beruflichen, medizinischen (Komorbidität) Bereich liegen. Deren Auswirkungen werden verstärkt durch die gegenseitige Enttäuschung von Arzt und Patient, bis hin zu Ablehnung und Frustration, wenn Therapieziele nicht erreicht werden.

In den letzten Jahren ist das Verständnis von Chronifizierungs-Prozessen gewachsen. Hinweise für deren Bedeutung finden sich in der Diskrepanz von „objektiver“ Prognose der Erkrankung und Symptomatik einerseits und subjektiver Einschätzung der Betroffenen und Behinderung andererseits [24; 25]. Von Chronifizierung wird dann gesprochen, wenn die subjektiv empfundene Behinderung eines Kranken sich von der primären körperlichen Störung verselbständigt.

Diese Prozesse sind bei chronischen Schmerzpatienten erstmalig aufgezeigt worden [26]; Parallelen gibt es jedoch auch bei der KHK [27]. Dabei sind somatische, psychische und soziale Aspekte mit verschiedenen „Teufelskreisen“ bzw. Fehlentwicklungen zu berücksichtigen. So kann (z. B. kardialer, ischämischer) Schmerz den Patienten zur Einschränkung seiner körperlicher Aktivität veranlassen, einhergehend mit einem Rückzug aus Beruf und anderen sozialen Aktivitäten. Körperlich führt dies zu Dekonditionierungs-Prozessen, welche die körperliche Belastbarkeit einschränken. Dieselbe Wirkung haben Furcht und Vermeidung, die wiederum mit problematischen Krankheits-Überzeugungen assoziiert sind. Verstärkt werden diese Entwicklungen durch Depression und Angst (als Folge der Behinderung wie auch Ursache vermehrter Aufmerksamkeit für Symptome und weiteren Rückzugs mit den entsprechenden Konsequenzen). Diese Faktoren führen zu einer Verschlechterung kardialer Risikofaktoren, zu einer Progredienz der

Grunderkrankungen (Arteriosklerose) und verminderter Lebensqualität. An mehreren Stellen können diese Abläufe durch Ärzte und anderes medizinisches Personal in Gang gesetzt oder verstärkt werden [28].

Bei KHK-Patienten sind das (Nicht-)Vorhandensein einer Depression und psychischer Beeinträchtigung prognostische Faktoren von derselben Größenordnung wie z. B. die linksventrikuläre Funktion oder eine Infarktanamnese [7; 29; 30], wobei eine durchgehend lineare Beziehung zu bestehen scheint [31]. Depressive Störungen bei Patienten nach einem Myokardinfarkt verursachen hohe Kosten in der ambulanten und stationären Versorgung [32]. Die Ergebnisse von Interventionsstudien bei dieser Patientengruppe sind allerdings in Bezug auf die kardiale Prognose widersprüchlich [33; 34].

C. Patient im Mittelpunkt: Selbstmanagement

In unserem Verständnis ist der passive Patient der überlieferten Krankenrolle zum aktiven Manager seiner Krankheit geworden, der mit Ärzten und andere Gesundheitsberufen einen aktiven Dialog führt. „Selbstmanagement“ eines chronisch Kranken bezieht sich auf den Umgang mit Symptomen, die Durchführung ärztlich verordnete Therapien, die Verarbeitung somatischer und psychosozialer Krankheitsfolgen wie auch Verhaltensänderungen in Zusammenhang mit der Erkrankung. Wirkungsvolles Selbstmanagement umfasst nicht nur die Fähigkeit zum Monitoring der eigenen Erkrankung, sondern auch kognitive, verhaltensmäßige und emotionale Strategien, um eine angemessene Lebensqualität zu erhalten [35].

Dementsprechend sollten Selbstmanagement-Programmen folgende Komponenten berücksichtigen:

- Information zu Krankheit und Behandlungen;
- Medikamenten-Einnahme;
- Umgang mit Symptomen (neben „typischen“ Symptomen auch Schlafstörungen, Erschöpfung usw.), Krankheitsmonitoring;
- Bewältigung seelischer Folgen (Depression, Akzeptieren der Krankheit, Stressbewältigung);
- Lebensstil (körperliche Aktivität, Freizeit, Ernährung, Rauchen);
- soziale Unterstützung;
- Kommunikation;
- sonstige: u.a. soziale Hilfen, berufliche Planung, Coping, Zielsetzungen.

Obwohl entsprechende Interventionen in randomisierten kontrollierten Studien evaluiert worden sind, sind Schlussfolgerungen wegen kurzer Laufzeiten, kleinen Stichproben und problematischen Auswertungsmethoden eingeschränkt. Insgesamt scheinen im Vergleich zur Standardbehandlung ein verbesserter Informationsstand, verbessertes Selbstmanagement-Verhalten, Selbstwirksamkeit und verbesserter Gesundheitsstatus (subjektives Wohlbefinden) erreichbar zu sein.

In ähnliche Richtung weisen die Ergebnisse von Studien zu Disease Management Programmen bei chronischen Erkrankungen. Eine systematischen Übersichtsarbeit (Metaanalyse) [4] zeigte, dass Programme mit einem edukativen Anteil für Patienten zu 44 % einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hatten.

Ein schriftliches, vom Patienten selbst anzuwendendes Programm (The Heart Manual, Angina Plan), unterstützt von kurzen Kontakten mit einer Krankenschwester der hausärztlichen Praxis, wirkt sich positiv auf Symptome, funktionellen Status und seelisches Befinden aus [36].

Individuelle Beratung in Bezug auf verhaltensbezogene Risikofaktoren durch Personal der hausärztlichen Praxis führte bei Hochrisikopatienten mit Angina pectoris zu mehr körperlicher Aktivität, gesünderer Ernährung und geringerer Einschränkung durch Angina pectoris (randomisierte kontrollierte Studie, allerdings: Beratungskonzept nicht definiert, keine Auswirkungen auf objektive Variablen) [2]. Spezielle Sprechstunden für KHK-Patienten durch Krankenschwestern in der Praxis führten zu verbessertem Gesundheitsstatus und verhinderten Krankenhausaufnahmen [1].

D. Studien über tatsächliche Behandlung von KHK in der hausärztlichen Praxis

Während niederländische Hausärzte bei Patienten mit Angina pectoris ausreichend häufig das Rauchen und den Umgang mit Symptomen (Nitrogabe, medizinische Hilfe) besprachen, waren die Diätberatung bei Patienten mit einem BMI > 25 und der Rat zu vermehrter körperlicher Aktivität unzureichend [37]. In einer britischen Untersuchung hausärztlicher Praxen zeigte sich, dass Risikofaktoren- und Verhaltensmodifikation – vor allem bei Frauen – noch nicht optimal geleistet werden [17]. Nicht nur in Deutschland wurden zwar die als wirksam erkannten medikamentösen Behandlungen bei KHK-Risikopatienten deutlich intensiver genutzt

als 4 Jahre zuvor. Bei verhaltensbezogenen Risikoindikatoren, insbesondere dem Körpergewicht, fand sich dagegen eine negative Entwicklung.

E. Qualitätsmanagement

- Spezifische Dokumentation;
- Audit und Feedback;
- Register von Patienten mit KHK und Recall zum Hausarzt;
- Register von Patienten mit KHK und Recall zu geschulter Krankenschwester/Arzthelferin.

Ein britische Studie verglich die letzten drei Strategien, die sämtlich zu einer Steigerung der Versorgungsqualität führten, wobei die Kombination von Audit mit Recall zur Arzthelferin (geringfügig weniger: Hausarzt) am besten abschnitt [16]. Eine systematische Übersicht über die Auswirkungen von Disease Management Programmen bei chronischen Erkrankungen legt nahe, mehrere Modalitäten miteinander zu kombinieren, um größere Effekte zu erzielen [4], siehe auch ein Audit zur Verbesserung der ASS-Prophylaxe in britischen Praxen [38].

F. Lebensqualität

Ein breiteres Konzept in der Outcomebewertung, das auch funktionelle Beeinträchtigung und Lebensqualität als Zielgrößen von therapeutischen und präventiven Maßnahmen oder Behandlungsstrategien einschließt, hat bei der KHK eine lange Tradition. Am geläufigsten ist die Erfassung der Schwere der funktionellen Beeinträchtigung über Klassifikationsskalen (New York Heart Association (NYHA)-Klassifizierung, Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifizierung). Sie ist jedoch nicht mit der Messung von Lebensqualität gleichzusetzen [39].

In Theorie und praktischer Anwendung wird Lebensqualität als Konstrukt aus verschiedenen Dimensionen verstanden, die in physische, psychische und soziale Gesundheitsdomänen eingeordnet werden. Lebensqualität ist die Selbstwahrnehmung, Selbstbewertung und Selbstmitteilung des Patienten in diesen Domänen. Sie sind nicht unabhängig voneinander zu bewerten, sondern bedürfen einer gegenseitigen Relation und Wertung.

Tabelle 1 [40; 41] gibt eine Übersicht über die Dimensionen und Domänen von Lebensqualität, die bei der KHK grundsätzlich erfasst werden sollten.

Tabelle 30: Lebensqualität – Was soll gemessen werden bei der KHK?

Domäne	Dimension
Selbstwahrgenommener Gesundheitsstatus	Beurteilung der Symptom- und Krankheitsschwere sowie Niveau der Beeinträchtigung.
Physische Fähigkeiten	Mobilität, Fähigkeiten, sich selbst zu versorgen und Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen.
Emotionaler Status	Stimmungsänderungen, Ärger, Schuldgefühle, Aggressivität, Depression, empfundene Hilflosigkeit, Krankenrolle-Verhalten und Erwartungen über die Zukunft.
Soziale Interaktion	Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Familienbeziehungen, sexuelles Funktionieren und Zufriedenheit in der Ehe.
Intellektuelles Funktionieren	Gedächtnisfunktion, Aufgewecktheit und Urteilsfähigkeit.
Ökonomischer Status	Fähigkeit zur Erhaltung des Lebensstandards, des Einkommens und des Arbeitsplatzes.

Die Entwicklung des Konzeptes Lebensqualität hat bei der KHK zur Erstellung dutzender psychometrischer Messinstrumenten, meist Fragebögen, geführt [40]. Eine Auswahl für die Versorgungspraxis sollte die Kriterien Validität und Reliabilität, Praktikabilität und bei in die deutsche Sprache übersetzten Fragebögen auch Validierung im deutschen Sprachraum berücksichtigen. Zur Erfassung der Lebensqualität im physischen, psychischen und sozialen Bereich stehen generische Instrumente zur Verfügung, die im Anwendungsbereich der kardiovaskulären Erkrankungen auch unter Berücksichtigung der Charakteristika der Patienten (chronische Erkrankung, meist höheres Lebensalter, oft phasenweise auftretende Beschwerden) geeignet sind (z. B. Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36)). Generische Fragebögen sind jedoch nicht geeignet, klinisch relevante Veränderungen der Lebensqualität in spezifischen Situationen, z. B. bei Herzinsuffizienz, bei Angina pectoris, bei akutem Herzinfarkt oder nach Revaskularisation zu erfassen. Aus diesem Grund werden heute in Abhängigkeit von Indikation und Fragestellung spezifische Fragebögen bevorzugt. Steht die Ischämie im Vordergrund, wird im Rahmen klinischer Studien oft der Seattle Angina Questionnaire (SAQ) aufgrund gut belegter Reliabilität, Validität und Empfindlichkeit für Veränderungen eingesetzt [39]. In Abhängigkeit von Indikation und Validierung im deutschen Sprachraum können folgende Instrumente empfohlen werden:

Tabelle 31: Messinstrumente für krankheitsbezogene Lebensqualität bei der koronaren Herzkrankheit

Indikation	LQ-Messinstrument	Literatur
Angina pectoris, Herzinfarkt, Nach Revaskularisation	Seattle Angina Questionnaire (SAQ) in Kombination mit SF-36	[6; 40; 42-44]
Herzinsuffizienz	Profil der Lebensqualität chronisch Kranker (PLC) mit Anhang Soziodemographie und Modul Herzinsuffizienz	[45]
Hypertension	SAQ mit SF36 PLC mit Anhang Soziodemographie und Modul Hypertension	[45]

Kommentar

- Es gibt kein alleingültiges und allein zu bevorzugendes Instrument für Lebensqualitätsmessung bei der KHK, sondern optimale, empfehlenswerte Lösungen in Abhängigkeit von Indikation und Versorgungsbereich [46]. Indikationen sind z. B. Angina pectoris, akuter Herzinfarkt, Revaskularisation, Herzinsuffizienz und Hypertension. Versorgungsbereiche sind z. B. hausärztliche oder kardiologische ambulante Versorgung, Krankenhausbehandlung und ambulante oder stationäre Rehabilitation [40; 41; 44; 45; 47-50]. Die daraus folgende Fragestellung ist für die Wahl des Instruments entscheidend.
- Krankheitsspezifische Instrumente sind mehr änderungssensibel und von größerer klinischer Relevanz [46; 48-52].
- Domänen- und dimensionsspezifische Instrumente, vor allem zum Bereich Angst und Depression (z. B. HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale), werden in der Psychokardiologie [53] und in der kardialen Rehabilitation [49; 51] angewandt und sind vielfach psychometrisch validiert. Sie erfassen aber nicht Lebensqualität im Sinne des Gesamtkonzepts [54; 55].



- Nur für vergleichsweise wenige der international geprüften Instrumente liegen Daten zur Validierung im deutschen Sprachraum vor. Im Gegensatz zur Psychoonkologie, wo Lebensqualitätsprofile und ähnliche praxisgeeignete Präsentationen der Daten von Lebensqualität des individuellen Patienten jetzt intensiv implementiert und untersucht werden [52], bestehen in der Psychokardiologie hierzu noch keine systematischen Ansätze. Dies limitiert die Anwendung der Lebensqualitätsmessung in der ärztlichen Praxis bei KHK und beschränkt sie weitgehend auf klinische Studien und sozioepidemiologische Untersuchungen [53]. Ähnlich wie bei den Leitlinien ist auch beim Konzept Lebensqualität eine fundierte Implementierungsstrategie erforderlich.
- Die Bedeutung des Messens von Lebensqualität bei der KHK wird durch das Ergebnis der systematischen Übersicht der Statuskonferenz Psychokardiologie deutlich [40; 51]. Die verschiedenen körperlichen, psychischen und sozialen Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen nahezu einheitlich klare Abhängigkeiten von der zu einem früheren Zeitpunkt erfassten Angst und/oder Depressivität. Dabei fällt offenbar der Effekt der Depressivität im Mittel größer aus als derjenige der Angst. Er übertrifft in der Regel den Einfluss „harter“ körperlicher Befunde bei der Lebensqualitätsvorhersage deutlich. Depressivität verringert also mehr als der kardiale Organdefekt die Lebensqualität der Patienten.

Ersetzt durch Version 1.4

Literatur Kapitel H 14.

1. Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: randomised trial of effect on health. *BMJ* 1998;316(7142):1434-7.
Ref ID: 2210
2. Cupples ME, McKnight A. Randomised controlled trial of health promotion in general practice for patients at high cardiovascular risk. *BMJ* 1994;309(6960):993-6.
Ref ID: 2209
3. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;323(7319):957-62.
Ref ID: 993
4. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A, Jr., Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002;325(7370):925.
Ref ID: 2211
5. Peduzzi PN, Detre KM, Chan YK, Oberman A, Cutter GR. Validation of a risk function to predict mortality in a VA population with coronary artery disease. *Control Clin Trials* 1982;3(1):47-60.
Ref ID: 1032
6. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106(1):43-9.
Ref ID: 1029
7. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270(15):1819-25.
Ref ID: 1020
8. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8888):20-3.
Ref ID: 1019
9. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311(9):552-9.
Ref ID: 1030
10. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr., Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288(6):701-9.
Ref ID: 2212
11. Ketola E, Sipila R, Mäkelä M. Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors. *Ann Med* 2000;32(4):239-51.
Ref ID: 793
12. Hill DR, Kelleher K, Shumaker SA. Psychosocial interventions in adult patients with coronary heart disease and cancer. A literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14(6 Suppl):28S-42S.
Ref ID: 563
13. Mullen PD, Mains DA, Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. *Patient Educ Couns* 1992;19(2):143-62.
Ref ID: 562
14. Maynard C, Althouse R, Olsufka M, Ritchie JL, Davis KB, Kennedy JW. Early versus late hospital arrival for acute myocardial infarction in the western Washington thrombolytic therapy trials. *Am J*



- Cardiol 1989;63(18):1296-300.
Ref ID: 2214
15. Epidemiology of avoidable delay in the care of patients with acute myocardial infarction in Italy. A GISSI-generated study. GISSI--Avoidable Delay Study Group. Arch Intern Med 1995;155(14):1481-8.
Ref ID: 2213
 16. Moher M, Yudkin P, Wright L, Turner R, Fuller A, Schofield T, Mant D. Cluster randomised controlled trial to compare three methods of promoting secondary prevention of coronary heart disease in primary care. BMJ 2001;322(7298):1338.
Ref ID: 2215
 17. Flanagan DE, Cox P, Paine D, Davies J, Armitage M. Secondary prevention of coronary heart disease in primary care: a healthy heart initiative. QJM 1999;92(5):245-50.
Ref ID: 2231
 18. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. Circulation 2002;105(18):2143-7.
Ref ID: 313
 19. Gurfinkel EP, Leon dIF, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. Eur Heart J 2004;25(1):25-31.
Ref ID: 314
 20. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. Circulation 2003;108(22):2730-6.
Ref ID: 317
 21. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation 2000;102(25):3039-45.
Ref ID: 316
 22. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, Siadaty MS, Sanati S, Casscells W. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 2003;107(5):762-8.
Ref ID: 315
 23. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003;289(2):179-86.
Ref ID: 318
 24. Ladwig KH, Lehmacher W, Roth R, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study (PILP). J Psychosom Res 1992;36(8):723-9.
Ref ID: 2216
 25. Jenkins CD, Stanton BA, Klein MD, Savageau JA, Harken DE. Correlates of angina pectoris among men awaiting coronary by-pass surgery. Psychosom Med 1983;45(2):141-53.
Ref ID: 2217
 26. Main CJ, Spanswick CC, Watson P. The nature of disability. In: Main CJ, Spanswick CC, editors. Pain management. An interdisciplinary approach. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000. p. 98-106.
Ref ID: 2638
 27. Lewin RJ. Improving quality of life in patients with angina. Heart 1999;82(6):654-5.
Ref ID: 2235



28. Kouyanou K, Pither CE, Wessely S. Iatrogenic factors and chronic pain. *Psychosom Med* 1997;59(6):597-604.
Ref ID: 2218
29. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005.
Ref ID: 1018
30. Allison TG, Williams DE, Miller TD, Patten CA, Bailey KR, Squires RW, Gau GT. Medical and economic costs of psychologic distress in patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70(8):734-42.
Ref ID: 2228
31. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93(11):1976-80.
Ref ID: 2229
32. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):471-8.
Ref ID: 2225
33. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156(7):745-52.
Ref ID: 691
34. Frasure-Smith N, Lesperance F, Prince RH, Verrier P, Garber RA, Juneau M, Wolfson C, Bourassa MG. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997;350(9076):473-9.
Ref ID: 2226
35. Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):177-87.
Ref ID: 2227
36. Lewin RJ, Furze G, Robinson J, Griffith K, Wiseman S, Pye M, Boyle R. A randomised controlled trial of a self-management plan for patients with newly diagnosed angina. *Br J Gen Pract* 2002;52(476):194-201.
Ref ID: 2237
37. Frijling BD, Lobo CM, Hulscher ME, van Drenth BB, Braspenning JC, Prins A, van der Wouden JC, Grol RP. Provision of information and advice in cardiovascular care: clinical performance of general practitioners. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):131-7.
Ref ID: 2230
38. Khunti K, Sorrie R, Jennings S, Farooqi A. Improving aspirin prophylaxis after myocardial infarction in primary care: collaboration in multipractice audit between primary care audit group and health authority. *BMJ* 1999;319(7205):297.
Ref ID: 2239
39. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. 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 (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2005 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>
Ref ID: 1047
40. Bowling A. *Measuring Disease. A Review of Disease-Specific Quality of Life Measurement Scales*. 2nd ed. Buckingham Philadelphia: Open University Press; 2001.
Ref ID: 1436



41. Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elinson J. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. New York: Le Jacq; 1984.
Ref ID: 2263
42. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, editors. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 276-9.
Ref ID: 2264
43. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):333-41.
Ref ID: 2255
44. Hofer S, Benzer W, Schussler G, von Steinbuchel N, Oldridge NB. Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires. *Qual Life Res* 2003;12(2):199-212.
Ref ID: 2256
45. Siegrist J, Broer M, Junge A. Profil der Lebensqualität chronisch Kranker - Manual. Beltz Test. Göttingen: Beltz; 1996.
Ref ID: 2265
46. 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, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107(1):149-58.
Ref ID: 11
47. Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med* 1989;4(2):101-7.
Ref ID: 2257
48. Guyatt GH, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *CMAJ* 1989;140(12):1441-8.
Ref ID: 2259
49. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95(10):481-8.
Ref ID: 622
50. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989;27(3 Suppl):S217-S232.
Ref ID: 2260
51. Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K, Zupkis RV. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scand J Psychol* 1987;28(3):220-5.
Ref ID: 2258
52. Jordan J, Bardé B, Zeiher AM. Statuskonferenz Psychokardiologie. Band 1-5. Frankfurt: VAS; 2002.
Ref ID: 2266
53. Herrmann-Lingen C, Buss U. Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. In: Jordan J, Bardé B, Zeiher AM, editors. Statuskonferenz Psychokardiologie. Band 5. Frankfurt: VAS; 2001.
Ref ID: 2270



54. Albert US, Koller M, Lorenz W, Kopp I, Heitmann C, Stinner B, Rothmund M, Schulz KD. Quality of life profile: from measurement to clinical application. *Breast* 2002;11(4):324-34.
Ref ID: 2261
55. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004;22(4):714-24.
Ref ID: 2262

Ersetzt durch Version 1.4

H 15. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 15: Versorgungskoordination

Eine effiziente Langzeitbetreuung bedarf einer eng verzahnten Versorgung durch Hausarzt, Facharzt, Akutkrankenhaus/Fachklinik sowie stationärer und ambulanter Rehabilitation. Die Versorgungskoordination spielt naturgemäß eine herausragende Rolle bei chronischen Erkrankungen wie der chronischen KHK. Zahlreiche Schnittstellen und Sektorengrenzen gilt es bei der umfassenden Betreuung dieser Patienten zu berücksichtigen.

Für offensichtliche Optimierungsmöglichkeiten bei der Versorgung von KHK-Patienten [1] werden in Deutschland unter anderem Koordinationsprobleme zwischen den verschiedenen Sektoren des Gesundheitssystems verantwortlich gemacht.

In diesem Zusammenhang benennt der Leitlinienbericht KHK des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens unter anderem folgende Ursachen für nicht abgestimmte Versorgungsprozesse [2]:

- Hausärzte schicken Patienten nicht oder zu spät zu Erst- bzw. Kontrolluntersuchungen.
- Frühzeichen eines drohenden Infarktes oder einer beginnenden KHK werden zu spät erkannt.
- Risikofaktoren werden nicht adäquat gewürdigt, der Patient wird nicht oder zu spät einem integrierten Risikomanagement zugeführt.
- Facharztbefunde und/oder Krankenhausbefunde werden nicht lesbar oder zu spät übermittelt (der Brief ist die „Visitenkarte“ des Krankenhauses).
- Es fehlt die Transparenz für gefällte Entscheidungen und die daraus resultierende Therapie.
- Die Möglichkeiten der ambulanten und stationären Rehabilitation sind nicht ausreichend bekannt oder werden nicht ausreichend benutzt, ebenso besteht Unklarheit über die Dauer von ambulanten Reha-Maßnahmen, z. B. die Teilnahme an einer Koronarsportgruppe.
- Die Abstimmung zwischen konservativen und interventionellen Kardiologen und den Kardiochirurgen ist nicht überall zufriedenstellend geregelt.
- Die medikamentöse Therapie unterliegt in den Sektoren ambulant und stationär unterschiedlichen Rahmenbedingungen.
- Sowohl niedergelassene als auch Krankenhausärzte sind über die Aktivitäten von Selbsthilfegruppen wenig informiert und nehmen das Angebot dieser Organisationen nicht wahr.
- Diskrepanzen zwischen subjektivem Empfinden des Patienten und objektiver Einschätzung des Behandlers werden unzureichend kommuniziert und führen zu redundanten Wiederholungsmaßnahmen.

Vor diesem Hintergrund zielt die NVL KHK auf eine strukturierte Versorgung von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit [3]. Zu diesem Zweck werden folgende Betreuungs- bzw. Überweisungskriterien vorgeschlagen:

1. Hausärztliche Versorgung;
2. Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant);
3. Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie;
4. Einweisung in ein Krankenhaus aus dem Bereich: Behandelnder Arzt/Facharzt/Reha;
5. Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme.

Hausärztliche Versorgung

Die Langzeit-Betreuung des Patienten und deren Dokumentation sowie die Koordination diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen, z. B. im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms, erfolgen grundsätzlich durch den Hausarzt. Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollte der Patient gemeinsam mit einem Facharzt für Kardiologie betreut werden [4]. (siehe Kapitel 14 und H.14)

Überweisung vom Hausarzt zum Kardiologen (ambulant)

Eine Überweisung vom Hausarzt zum ambulant tätigen Kardiologen wird in folgenden Situationen empfohlen:

- Symptome, die mit der KHK in einem engen Zusammenhang stehen können und hausärztlich nicht befriedigend zu klären sind;
- Befriedigende symptomatische Behandlung ist auf der hausärztlichen Versorgungsebene nicht möglich (Verschlimmerung – Therapieziel Lebensqualität gefährdet).
- Medikamentöse und sonstige Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose sind unzureichend umsetzbar (z. B. Unverträglichkeiten, Interaktionen, Non-Compliance, die durch Facharztbeurteilung optimierbar erscheint – Therapieziel Verbesserung der Prognose gefährdet).
- Deutliche Verschlechterung einer bekannten bzw. Verdacht auf neue Herzinsuffizienz, neu aufgetretene, klinisch relevante Rhythmusstörungen (Sicherung der Diagnose und Prognose, ggf. Therapie).

(siehe Kapitel 7, 8 und H.7, H.8)

Gemeinsame Betreuung Hausarzt und Facharzt für Kardiologie

Die gemeinsame Betreuung durch Hausarzt und Kardiologen sollte in folgenden Situationen erfolgen: bei Patienten

- bei denen ein akutes Koronarsyndrom oder eine Revaskularisationsmaßnahme weniger als ein Jahr zurück liegen;
- mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz (mindestens Stadium III/IV NYHA, auch anamnestisch);
- mit ventrikulären Rhythmusstörungen (VT, VF, ICD);
- mit Klappenvitien.

(siehe Kapitel 7, 8, 14 und H.7, H.8, H.14)

Einweisung in ein Krankenhaus aus dem Bereich: Behandelnder Arzt/Facharzt/Reha

Indikationen zur stationären Behandlung von Patienten mit chronischer KHK in einer qualifizierten stationären Einrichtung sind insbesondere

- akutes Koronarsyndrom;
- Verdacht auf lebensbedrohliche Dekompensation von Folge- und Begleiterkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus).

Die Indikation zur invasiven stationären Diagnostik und Therapie muss stufengerecht und risikoadaptiert erfolgen.

(siehe Kapitel 4, 7, 8, 9, 14 und H.4., H.7, H.8, H.9, H.14)



Veranlassung einer Rehabilitationsmaßnahme

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

- nach akutem ST-Hebungsinfarkt und Nicht-ST-Hebungsinfarkt;
- nach koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation);
- in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI (z. B. bei ausgeprägtem Risikoprofil, bei besonderem Schulungsbedarf, bei Compliance-Problemen) [4].

(siehe Kapitel 13 und H.13)

Ersetzt durch Version 1.4



Literatur Kapitel H 15.

1. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet 2001;357(9261):995-1001.
Ref ID: 4181
2. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2002 [cited: 2005 Jun 23]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/khk/00khk/view>
Ref ID: 695
3. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. BMJ 2001;323(7319):957-62.
Ref ID: 993
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlungen des Koordinierungsausschusses gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V "Anforderungen" an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Siegburg, 31.03.2003. 2003 [cited: 2006 Jun 09]. Available from: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=85&start=10
Ref ID: 4182

Ersetzt durch Version 1.4

H 16. Hintergrund und Evidenz zu Kapitel 16: Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement

Korrekte ärztliche Berufsausübung und Behandlungsgrundsätze

Ärztinnen und Ärzte sind sowohl durch das Berufsrecht als auch durch das Sozialrecht zur Qualitätssicherung und zur fachlichen Fortbildung verpflichtet. Dabei haben sie die in der Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte festgeschriebenen Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung zu berücksichtigen (siehe Tabelle 1: „Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung“).

Tabelle 1: Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung

Auszug aus der (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte i.d. Fassung von 2004 [1]

Umgang mit Patientinnen und Patienten

Eine korrekte ärztliche Berufsausübung verlangt, dass Ärztinnen und Ärzte beim Umgang mit Patientinnen und Patienten

- deren Würde und deren Selbstbestimmungsrecht respektieren;
- deren Privatsphäre achten;
- über die beabsichtigte Diagnostik und Therapie, ggf. über ihre Alternativen und über ihre Beurteilung des Gesundheitszustandes in für die Patientinnen und Patienten verständlicher und angemessener Weise informieren und insbesondere auch das Recht, empfohlene Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen abzulehnen, respektieren;
- Rücksicht auf die Situation der Patientinnen und Patienten nehmen;
- auch bei Meinungsverschiedenheiten sachlich und korrekt bleiben;
- den Mitteilungen der Patientinnen und Patienten gebührende Aufmerksamkeit entgegenbringen und einer Patientenkritik sachlich begegnen.

Behandlungsgrundsätze

Übernahme und Durchführung der Behandlung erfordern die gewissenhafte Ausführung der gebotenen medizinischen Maßnahmen nach den Regeln der ärztlichen Kunst.

Dazu gehört auch

- rechtzeitig andere Ärztinnen und Ärzte hinzuzuziehen, wenn die eigene Kompetenz zur Lösung der diagnostischen und therapeutischen Aufgabe nicht ausreicht;
- rechtzeitig die Patientin oder den Patienten an andere Ärztinnen und Ärzte zur Fortsetzung der Behandlung zu überweisen;
- dem Wunsch von Patientinnen und Patienten nach Einholung einer Zweitmeinung sich nicht zu widersetzen;
- für die mit- oder weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte die erforderlichen Patientenberichte zeitgerecht zu erstellen.

Der Gesetzgeber misst der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen eine hohe Bedeutung bei und hat deshalb umfangreiche Regelungen erlassen, die sowohl die ambulante Versorgung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nach dem Sozialgesetzbuch V [2], als auch die rehabilitativen Maßnahmen nach Sozialgesetzbuch IX [3] betreffen.

Interne und externe Qualitätssicherung

Ausführliche Informationen zu entsprechenden Maßnahmen und Ergebnissen der internen und externen Qualitätssicherung werden angeboten von

- Bundesärztekammer [4];
- Ärztekammern [5];
- Kassenärztlicher Bundesvereinigung [6];
- Kassenärztlichen Vereinigungen [7];
- Deutsche Rentenversicherung [8];
- Gemeinsamen Bundesausschuss [9];
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung [10];
- Ärztlichem Zentrum für Qualität in der Medizin [11].

A. Spezielle Qualitätssicherungsprogramme in der Kardiologie

Spezielle Qualitätssicherungsprogramme für kardiologische Maßnahmen existieren derzeit (Februar 2006) in Form der

- Qualitätssicherungs-Vereinbarung zur invasiven Kardiologie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V [12];
- Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit [13];
- Materialien der Kassenärztlichen Vereinigungen zum DMP KHK (siehe Tabelle 1);
- Maßnahmen der externen vergleichende Qualitätssicherung für alle nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser [10].

B. Qualitätssicherung im Rahmen der strukturierten Krankenversorgung nach SGB

Die Maßnahmen zur Dokumentation und Qualitätssicherung im Rahmen der strukturierten Krankenversorgung nach SGB V sind in Verordnungen des BMGS festgeschrieben.

Die Disease Management Programme werden vom Bundesversicherungsamt zugelassen, dem auch die Qualitätskontrolle der Verfahren obliegt.

Nähere Informationen über die zugelassenen Programme zum Thema KHK inklusive der Qualitäts- und Dokumentationsanforderungen finden Sie nachstehend.



Tabelle 32: Materialien der Kassenärztlichen Vereinigungen zum DMP KHK (Stand : April 2006)

Bund (KBV)	http://www.kbv.de/themen/6041.html
Baden-Württemberg	http://www.kvbawue.de/
Bayern	http://www.kvb.de/servlet/PB/menu/1004915_11/index.html?highlight=dmp
Berlin	http://www.kvberlin.de/Homepage/aufgaben/dmp/dmpkhh/index.html
Brandenburg	http://www.kvbb.de
Bremen	http://www.kvhb.de/versorgungsform/khk.php
Hamburg	http://www.kvhh.net/kvh/public/aerzte/dmp/dmp_khk.php
Hessen	http://www.kvhessen.de/default.cfm?frame=content&rid=3&d_id=2728&bzcheck=0&m_id=92
Mecklenburg-Vorpommern	http://kvmv.arzt.de/aerzte/25/20/DMP_Koronare_Herzkrankheit_KHK_/index.html
Niedersachsen	http://www.kvn.de/kvn/content/internet/kvs/hauptgeschaeftsstelle/010/home.html?bereich=aerzte&idd=010&stelle=hauptgeschaeftsstelle
Nordrhein	http://www.kvno.de/mitglieder/vertraeg/dmp_khk/index.html
Rheinland-Pfalz	http://www.kv-rlp.de/pub/1103.htm
Saarland	http://www.kvsaarland.de/pub/3785.htm
Sachsen	http://www.kvs-sachsen.de
Sachsen-Anhalt	http://www.kvsa.de/dmp/index.htm
Schleswig-Holstein	http://www.kvsh.de/content.php?category_ID=116
Thüringen	http://www.kv-thueringen.de/site/arz/neueVF/DMP/khk/dmp-khk.html
Westfalen-Lippe	http://www.kvwl.de/arzt/q_sicherung/dmp/index.htm

Ersetzt durch Version 1.4



Literatur Kapitel H 16.

1. Bundesärztekammer (BÄK). (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte in der Fassung von 2004. - C. Verhaltensregeln (Grundsätze korrekter ärztlicher Berufsausübung). Berlin: Internet-Programm der Bundesärztekammer; 2004 [cited: 2006 Feb 24]. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Berufsordnung/Mbopdf.pdf>
Ref ID: 3521
2. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch (SGB V) - Gesetzliche Krankenversicherung. 1988 [cited: 2006 Feb 24]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_5/index.html
Ref ID: 1547
3. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch - Neuntes Buch (SGB IX) - Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. 2001 [cited: 2006 Feb 24]. Available from: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_9/index.html
Ref ID: 1548
4. Bundesärztekammer (BÄK). Qualitätssicherung. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Qualitaetssicherung/index.html>
Ref ID: 1505
5. Bundesärztekammer (BÄK). Adressen und Links zu den Ärztekammern. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/05/60Kammern/Verzeichnis.html>
Ref ID: 1257
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Dokumente zu den Themenbereichen Disease-Management-Programme, Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.kbv.de/themen/qualitaet.htm>
Ref ID: 1324
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherung bei den Kassenärztlichen Vereinigungen. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3723.html>
Ref ID: 1506
8. Deutsche Rentenversicherung. Qualitätssicherung in der Rehabilitation. 2005 [cited: 2006 Feb 24]. Available from: http://www.deutsche-rentenversicherung.de/nr_13976/de/Navigation/Rehabilitation/qualitaetssicherung_node.html_nnn=rue
Ref ID: 3522
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aufgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Qualitätssicherung im Gesundheitswesen. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=28
Ref ID: 1291
10. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS). Programme und Qualitätsreporte. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.bqs-online.de>
Ref ID: 1495
11. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). QMA - Das Informations- und Fortbildungsprogramm für Qualitätsmanagement in der ärztlichen Versorgung. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.q-m-a.de>
Ref ID: 1504
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätssicherungs-Vereinbarung zur invasiven Kardiologie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V. 1999 [cited: 2005 Sept 29]. Available from: <http://www.kbv.de/qs/3917.html>
Ref ID: 2340



13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Übersicht der Rechtsverordnungen im Zusammenhang mit Disease Management Programmen. 2005 [cited: 2005 Jul 14]. Available from: <http://www.kbv.de/themen/6450.htm>
Ref ID: 1580

Ersetzt durch Version 1.4