

Nicht aktualisiert

Hausärztliche Leitlinie Stabile Angina pectoris und KHK

Therapie der stabilen Angina pectoris
und der asymptomatischen koronaren Herzkrankheit

Konsentierung Version 3.00
11. Oktober 2006

Revision bis spätestens
Oktober 2009

Version 3.00 vom 11.10.2006

F.W. Bergert
M. Braun
D. Conrad
K. Ehrenthal
J. Feßler
J. Gross
K. Gundermann
H. Hesse
U. Hüttner
B. Kluthe
W. LangHeinrich
A. Liesenfeld
E. Luther
R. Pchalek
J. Seffrin
A. Sterzing
H.-J. Wolfring
U. Zimmermann

- 02** Kontext und Kooperation
- 03** Verantwortlichkeit
- 04** Stabile Angina pectoris und KHK
 - Definition und Klassifikation der KHK
- 05 Ziele der Leitlinie und Therapieziele
- 06 Epidemiologie
- 07** Stabile Angina pectoris und KHK
 - Hausärztliche Schlüsselfragen
- 08** Stabile Angina pectoris und KHK
 - 09 Risikofaktoren
 - Diagnostik der stabilen Angina pectoris und asymptomatischen KHK
 - 10 Prognoseabschätzung
 - 11 Entscheidungshilfe zur Prognoseschätzung bei stabiler KHK
 - 12 Nichtmedikamentöse Maßnahmen
 - Medikamentöse Therapie
 - 15 Praxishinweise für die medikamentöse Therapie
 - 17 Dosierungen
 - Besonderheiten
 - 18 Hinweise zur Langzeitbetreuung
 - Verlaufskontrolle
 - 19 Schnittstellen und Kooperationen
 - Notfallplan
 - Implementation
- 20** Zusammenfassung
- 21** Literatur
 - Zur Erarbeitung herangezogene Leitlinien
- 22 Zitierte Literatur
- 30** Anhang
 - Motivierung für die nichtmedikamentöse Therapie
- 31 Praxishinweise für die nichtmedikamentöse Therapie
- 33 Studien zur KHK
- 39** Statistik
 - Übersicht über Risikomaße und statistische Kenngrößen
- 41** Evidenzkategorien
- 42** Informationen zur Leitliniengruppe Hessen
- 44** Disclaimer und Internetadressen



Bisher veröffentlichte Leitlinien

➤ Stabile Angina pectoris

Antikoagulation
Asthma bronchiale und COPD
Chronische Herzinsuffizienz
Diabetes mellitus Typ 2
Fettstoffwechselstörung
Geriatric Teil 1: Allgemeine Geriatric
Geriatric Teil 2: Spezielle Geriatric
Hausärztliche Gesprächsführung
Hypertonie
Palliativversorgung
Psychosomatische Medizin
Schmerzen
Venöse Thromboembolien

Die Leitliniengruppe Hessen ist daran interessiert, Rückmeldungen und Anregungen von Kollegen und Kolleginnen zur Anwendung der Leitlinie in der Praxis zu erhalten. Bitte teilen Sie Ihre Meinung und Vorschläge der PMV forschungsguppe mit. Vielen Dank.

PMV forschungsguppe
Stichwort »Leitlinien«
Herderstraße 52-54
50931 Köln
Fax: 0221-478-6766
Email: pmv@uk-koeln.de
<http://www.pmvforschungsguppe.de>

Die **Leitliniengruppe Hessen** wurde 1998 mit dem Ziel gegründet, hausärztliche Leitlinien zu ausgewählten Themen der Pharmakotherapie für die Arbeit in Pharmakotherapiezentren zu erstellen. Die hausärztlichen Qualitätszentren »Pharmakotherapie« gehören zu einem Programm der KV Hessen zur Qualitätssicherung. Die Verantwortung für die Inhalte der Leitlinie liegt bei der Leitliniengruppe.

Die Pharmakotherapiezentren und die Leitlinienarbeit werden von der **KV Hessen** ohne inhaltliche Einflussnahme und ohne Verantwortung für die Inhalte gefördert.

Die Moderation der Leitliniensitzungen, die wissenschaftliche Begleitung und Konzeption hausärztlicher Leitlinienerarbeitung sowie die Evaluation erfolgt durch die **PMV forschungsguppe**, Universität zu Köln.

Ein Training in Methoden der Evidenzbasierung und Unterstützung in der Strukturierung der Leitlinien erfolgte durch das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin** (ÄZQ, Berlin). Im Rahmen eines BMGS-Projektes wurde (bis 5/2003) das Gesamtprojekt vom ÄZQ begleitet und mit evaluiert. Die erarbeiteten Leitlinien werden über das ÄZQ [www.leitlinien.de] und die PMV forschungsguppe regelmäßig im Internet veröffentlicht.

- Zusammensetzung der Leitliniengruppe
- Unabhängigkeit
- Ziele und Arbeitsweise

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Mitglieder der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« sind praktizierende Hausärzte aus dem Bereich der KV Hessen und seit z. T. mehr als 10 Jahren als Moderatoren hausärztlicher Pharmakotherapie zirkel tätig. Sie entwickeln zu ausgewählten hausärztlich relevanten Indikationsgebieten Leitlinien. Die Leitlinien sind Bestandteil des Projektes »Hausärztliche Qualitätszirkel Pharmakotherapie«. Sie dienen gleichermaßen der Schulung der Moderatoren wie der Teilnehmer der Pharmakotherapie zirkel. Die Leitlinien werden in gedruckter Form (KVH aktuell Pharmakotherapie) und im Internet [www.leitlinien.de, www.pmvforschungsgruppe.de] veröffentlicht.

Unabhängigkeit

Die inhaltliche Arbeit der Leitliniengruppe geschieht selbstständig und ohne äußere Einflussnahme. Die Mitglieder der Leitliniengruppe Hessen sind ehrenamtlich mit Vergütung ihrer Spesen durch die KV Hessen tätig. Die KV Hessen entsendet weder Mitglieder in die Leitliniengruppe, noch werden ihnen Leitlinien vor der Veröffentlichung vorgelegt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten der »Hausärztlichen Leitliniengruppe Hessen« zu irgendwelchen weiteren Einrichtungen oder anderen Interessenten.

Ziele und Arbeitsweise

Die Leitliniengruppe Hessen versteht die Leitlinien als **Orientierungs- und Entscheidungshilfen** für die Versorgungsaufgaben des Hausarztes. Die Leitlinien enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen **für typische Beschwerdebilder und Behandlungssituationen** – für den »Normalfall«. Patienten, die Besonderheiten aufweisen, müssen bedarfsgerecht nach ihren individuellen Gegebenheiten behandelt werden. Die Empfehlungen werden – so weit möglich – durch Studien und mit Evidenzgraden (s. u.) versehen. Besonderen Wert legt die Leitliniengruppe auf nichtmedikamentöse und patientenaktivierende Maßnahmen. Deren niedrigere Evidenzbewertung bedeutet nicht, dass sie weniger relevant sind, sondern zeigt nur, dass sich diese Maßnahmen weniger für die Standarduntersuchungsmethoden der evidenzbasierten Medizin (wie randomisierte klinische Studien, doppelblind) eignen und dass es schwierig ist, für diese Untersuchungen Sponsoren zu gewinnen. Die in den Leitlinien formulierten Grundsätze beruhen auf einer sorgfältig durchgeführten Leitlinien- und Literaturrecherche [146]. Bestehen bereits evidenzbasierte Leitlinien zur Thematik, werden die für die hausärztliche Pharmakotherapie wichtigen Empfehlungen übernommen. Soweit entsprechende Untersuchungen fehlen, werden aufgrund von therapeutischen Erfahrungen der praktizierenden Hausärzte im Konsens verabschiedete Empfehlungen gegeben. Zu einzelnen Fragen werden Expertenmeinungen eingeholt. Erst dieses pragmatische Vorgehen ermöglicht eine Leitlinienarbeit durch Hausärzte und schont die knappen Ressourcen. Die Leitliniengruppe beschreibt ihre Arbeitsweise in einem allgemeinen Leitlinienreport und erstellt außerdem zu jeder Leitlinie einen spezifischen Report.

Definition

Die **koronare Herzkrankheit** ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Diese sind isoliert oder diffus befallen, der Verlauf ist unterschiedlich progredient. Das Krankheitsbild ist multifaktoriell bedingt. Durch die Einengung der KoronargefäÙe kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf im Myokard. Dauer und Schweregrad der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die klinische Manifestation. Durch Plaqueruptur und intrakoronare Thrombusbildung kann es zu einem akuten Koronarsyndrom kommen.

Zur **koronaren Herzkrankheit** gehören

- **stabile Angina pectoris** (Beschwerden bei körperlicher Belastung, Stress, Kälteexposition)
- **instabile Angina pectoris** (Anfälle mit pektanginösen Beschwerden treten gehäuft, schon bei geringster Belastung oder sogar in Ruhe auf)

- **stumme Myokardischämie** (z. B. Diabetiker)
- **ischämisch bedingte Herzinsuffizienz**
- **ischämisch bedingte Herzrhythmusstörungen**
- **akuter Myokardinfarkt** [98]
- **asymptomatischer Zustand nach Herzinfarkt bzw. Intervention** (Bypass, PTCA, Stentimplantation)

Bei der KHK ist zwischen akuten und chronischen Ereignissen zu unterscheiden. Als **akutes Koronarsyndrom** werden Phasen der KHK bezeichnet, die lebensbedrohlich sind:

- ST-Hebungsinfarkt (STEMI),
- Nicht-ST-Hebungsinfarkt (N-STEMI, spezifische Marker positiv) und
- instabile Angina pectoris (keine ST-Hebung, Marker negativ)

Diese Leitlinie beschränkt sich auf die Therapie der stabilen Angina pectoris und der asymptomatischen (beschwerdefreien) KHK.

Klassifikation der stabilen Angina pectoris (nach: Canadian Cardiovascular Society, CCS) [25, 26]

CCS-Grad	Definition	Beispiele
I	Keine Angina bei normaler Belastung, Angina bei sehr hoher oder andauernder Anstrengung	Angina beim Schneeräumen, beim Dauerlauf
II	Geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	Angina beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina beim An- und Ausziehen, längerem langsamen Gehen, leichter Hausarbeit
IV	Angina bei jeder Belastung oder sogar in Ruhe	Angina unterhalb der bei Grad III genannten Belastungen

Die Leitliniengruppe Hessen rät, Beschwerden in Ruhe (CCS-Grad IV) als Zeichen der instabilen

Angina pectoris zu bewerten und entsprechend zu handeln (s. Notfallplan).

Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist es, aus den im Bereich der Herz-Kreislauf-erkrankungen überproportional zahlreich vorhandenen Studien, die aus der Sicht der Leitliniengruppe für den Hausarzt relevanten Ergebnisse herauszufiltern.

Ein weiteres Ziel ist es, die Koordination zwischen den verschiedenen Sektoren (Hausärzten, Spezialisten und Krankenhausärzten) zu verbessern.

Im Zentrum der Leitlinie steht die Erreichung der folgenden Therapieziele

- Erhaltung der Belastungsfähigkeit
- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und der kardiovaskulären Sterblichkeit: Vermeidung von Angina pectoris-Anfällen; der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und von Herzinfarkten; von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen
- Beeinflussung der Risikofaktoren (Rauchen, Hochdruck, Diabetes, Hyperlipidämie, Adipositas)
- Verminderung der KHK-assoziierten Erkrankungen (Angst, Depression)

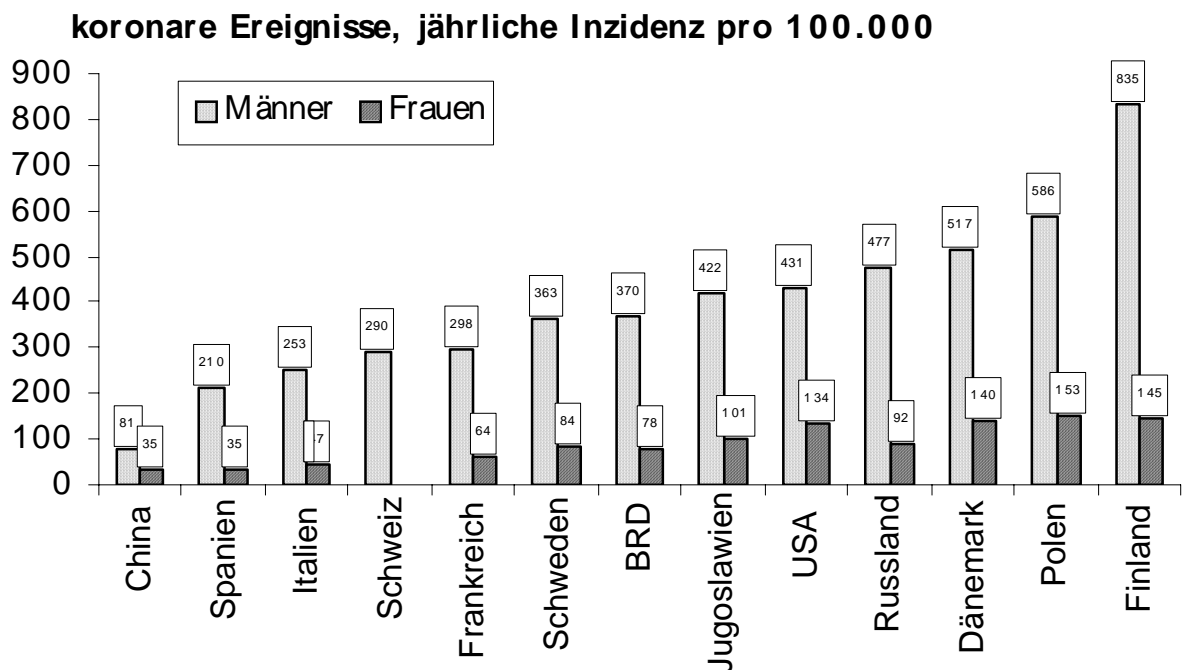
Epidemiologie

Die chronisch-ischämische Herzkrankheit (10,9 %) und der akute Myokardinfarkt (7,5 %) führen die Todesursachenstatistik in Deutschland (2003) an [22].

Die jährliche **Inzidenz** der KHK ist in den einzelnen Ländern unterschiedlich. Sie ist am niedrigsten in China, gefolgt von den mediterranen Staaten, der BRD, den USA, und am höchsten in Finnland (siehe hierzu Abb. 1) [169] {B}.

Die **Prävalenz** nimmt mit dem Alter zu, bei Männern von 2 % bis 5 % in der Altersgruppe von 45 bis 54 Jahren, auf 11 % bis 20 % in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren; bei Frauen von 0,5 % bis 1 % auf 10 % bis 14 %. Zunächst ist sie bei Männern nahezu doppelt so hoch wie bei Frauen, um in der Altersgruppe ab 75 Jahren gleich zu werden. In den Industrieländern ist die KHK die Haupttodesursache [62].

Abb. 1: Inzidenz koronarer Ereignisse bei 13 WHO MONICA Populationen
(Alter der Studienteilnehmer: 35 bis 64 Jahre, Beobachtungszeitraum: 1982-1995) [169]



Umsetzung von Therapieempfehlungen bei KHK

Gegenwärtig werden gesicherte Erkenntnisse über den langfristigen Nutzen bestimmter Medikamente noch nicht hinreichend in der hausärztlichen Versorgung umgesetzt:

- Konsequente Behandlung mit ASS [6, 73] {A} erfolgt nicht durchgängig bei KHK-Patienten.
- Trotz eindeutiger Evidenz für den Nutzen von Betablockern [57, 76, 147, 158] {A} werden diese in der Praxis immer noch zu selten eingesetzt.
- Sicherstellung einer konsequenten Blutdruck- und Blutzuckereinstellung ist erforderlich.
- Anwendung von ACE-Hemmern bei eingeschränkter Ejektionsfraktion {C}. Bei dieser Indikation ist für die AT₁-Rezeptorblocker kein Vorteil gegenüber den ACE-Hemmern nachgewiesen [75].
- Kritischer Einsatz der Nitrate, d. h. keine automatische Dauermedikation, da sie nur symptomatisch wirken. Patient ist über Symptomatik und Auslöser der Angina pectoris aufzuklären und im Umgang mit seiner Medikation (Notfallgebrauch von Nitropräparaten) zu schulen.
- Profitieren KHK-Patienten – unabhängig vom Ausgangswert ihres Cholesterins – von einer Therapie mit CSE-Hemmern? Für die Behandlung mit Pravastatin und Simvastatin ist eine Senkung der Mortalität – bei regelmäßiger abendlicher Einnahme – belegt [71, 129]. Der Effekt ist unabhängig vom Ausmaß der Cholesterinsenkung (s. hausärztliche Leitlinie zur Behandlung der Fettstoffwechselstörung).

Nutzen invasiver Maßnahmen

- Der Leitliniengruppe sind keine Studien bekannt, die den Nutzen von routinemäßig durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen nach PTCA bei asymptomatischen KHK-Patienten belegen. Die Leitlinie der ACC/AHA Task Force zur Koronarangiographie rät hiervon ab [3] {C}.
- Die Prognose der KHK wird durch PTCA nicht verbessert. Die invasiven Verfahren führen jedoch zu einer Verbesserung der Morbidität (Reduktion anginöser Phasen und der Hospitalisation) und tragen damit zu einer besseren Lebensqualität bei [21, 126] {A}. Dies bestätigte sich sogar in einer Studie der instabilen Angina pectoris [50]. Bei Patienten älter als 75 Jahre scheinen medikamentöse und invasive Verfahren gleichwertig zu sein [122] {A}. Somit ist zu empfehlen, dass der Hausarzt in Abstimmung mit dem Kardiologen den Patienten darüber aufklärt, ob und wann eine PTCA bzw. eine Kontroll-Koronarangiographie angezeigt ist.

Kontrovers diskutierte Maßnahmen

Hierzu zählen gegenwärtig die Bewertung des Nutzens und der Therapiedauer einer Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS nach Stentimplantation. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die Leitliniengruppe auf Grund der kontroversen Diskussion noch keine Empfehlung aussprechen.

Frauen und KHK

Bei **Frauen** wird die KHK oftmals zu spät diagnostiziert [28]. Dies geschieht u. a. auf Grund der untypischen Symptomatik bzw. die vorhandenen Beschwerden werden durch die Frauen selbst, aber auch durch Ärzte, nicht entsprechend gedeutet [23]. Beim Belastungs-EKG ist gehäuft mit falsch positiven wie falsch negativen Ergebnissen zu rechnen [77], deshalb ist bei einer Diskrepanz zwischen Anamnese, klinischem Befund und dem Belastungs-EKG die Durchführung einer Belastungsechokardiographie bzw. eines Myokardszintigramms zu empfehlen.

Eine 2006 veröffentlichte Metaanalyse zeigt eine deutlich höhere kardiale Sterblichkeit bei Diabetikerinnen im Vergleich zu männlichen Diabetikern [80].

Diabetiker und KHK

Diabetiker sind besondere Risikopatienten [131]. Außerdem erleiden sie bei autonomer Neuropathie unter Umständen stille Ischämien [96, 148], d. h., Diabetiker müssen unabhängig von ihrer Symptomatik häufiger eingehend untersucht werden.

Diabetes mellitus ist darüber hinaus bei Frauen der stärkste Prädiktor einer KHK und besitzt einen deutlich höheren Stellenwert als beim Mann [96, 148].

Nutzen von Lebensstiländerungen: nicht medikamentöse Maßnahmen

Der Nutzen einer Änderung von Lebensgewohnheiten ist bei KHK gut dokumentiert (Rauchen, Bewegung, Gewicht, Ernährung etc., s. Studien im Anhang). So haben Patienten mit Herzinfarkt, die das Rauchen nicht aufgeben, im Vergleich zu Exrauchern ein um 50 % erhöhtes Risiko innerhalb von 5 Jahren zu versterben [7, 137]. Da Patienten ihre Lebensgewohnheiten nur schwer ändern, ist es eine ständige und herausfordernde Aufgabe des Hausarztes, die Risiken zu erkennen, den Patienten in der Veränderung seiner Lebensgewohnheiten zu beraten, den im Vergleich zur Arzneitherapie hohen Nutzen zu zeigen und den Patienten auch dauerhaft zu motivieren (s. Praxishinweise und Studententabellen).

- Risikofaktoren
- Diagnostik der stabilen Angina pectoris und asymptomatischen KHK

Für zahlreiche Faktoren wird ein statistischer Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit (KHK) beobachtet [49]. Die **Prävention** zielt auf Risikofaktoren ab, die bei der Entstehung einer KHK nachweislich beteiligt sind. Sie können in **beeinflussbare** und **nicht beeinflussbare** Risikofaktoren eingeteilt werden. Darüber hinaus spielen einige dieser Risikofaktoren auch eine Rolle für die Prognose der Erkrankung (s. Prognoseabschätzung).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK

[modifiziert nach 22]

Die folgenden Risikofaktoren sind für den Hausarzt einerseits für die Abschätzung, ob es wahrscheinlich ist, dass eine KHK vorliegt sowie andererseits für die Indikationsstellung einer weitergehenden Diagnostik, von Bedeutung.

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren

- Alter
- Männliches Geschlecht
- Familiäre Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei Männern und vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen (Verwandte 1. Grades)

Beeinflussbar

- Dyslipidämie
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Rauchen
- Adipositas
- Erhöhter Bauchumfang
- Bewegungsmangel
- Psychosoziale Faktoren

Daraus ergeben sich folgende **diagnostische Maßnahmen** für den **Hausarzt**:

- Anamnese: Thoraxschmerzen mit evtl. Ausstrahlung bei körperlicher Anstrengung, Kälteexposition oder Stresssituation, Belastungsdyspnoe (als Anginaäquivalent) {C}, Erhebung des Risikostatus: Rauchen, Ernährung, Stress und psychosoziale Faktoren.
- Klinische Untersuchung: Xanthome, Xanthelasmen, Arcus senilis (Zeichen der Fettstoffwechselstörung), Herzgeräusche, Gefäßgeräusche (Carotis, Leisten), Fußpulse und Blutdruckmessung beidseits {C}, Zeichen der Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, BMI, Bauchumfang.
- Labor: Kreatinin, K, kleines BB, BZ, TSH basal, Lipidstatus {C}.
- EKG [114] {B}, Belastungs-EKG [57] {B}.
- Eventuell Langzeit-EKG (insbesondere zur Erfassung von Herzrhythmusstörungen, zur ST-Analyse und zur Überprüfung der Herzfrequenzvariabilität bei Diabetikern [136] {C}.

- Diagnostik der stabilen Angina pectoris und asymptomatischen KHK
- Prognoseabschätzung

Diagnostik

Bei neuer oder veränderter Symptomatik und bei Hochrisikopatienten*: **Überweisung zum Spezialisten**

- Echokardiographie, z. B. bei Verdacht auf Herzinsuffizienz oder auf Aneurysmabildung.
- Belastungs-EKG bzw. Streßechokardiographie zum Nachweis einer Myokardischämie bzw. zur Dokumentation von Herzrhythmusstörungen während bzw. nach der Belastung [2].
- Myokardszintigraphie bei nicht ausreichend mit Stressechokardiographie untersuchbaren Patienten.
- Langzeit-EKG zur Dokumentation von evtl. Herzrhythmusstörungen; bei entsprechender Software: zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität, zur Dokumentation von evtl. ST-Veränderungen, T-Alternans und/oder QT-Dispersion (QT-Verlängerung) [52, 136].
- Ggf. Koronarangiographie.

Je nach Ergebnissen dieser Untersuchungen sind zum einen spezifische therapeutische Konsequenzen zu ziehen (z. B. antianginöse Therapie, Revascularisationsmaßnahmen, Implantation eines Defibrillators etc.) und zum anderen kürzere Zeitintervalle der fachärztlichen Kontrolluntersuchungen festzulegen.

***Hochrisikopatienten**

Patienten mit chronischer KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, Mehrgefäß-erkrankung, proximaler RIVA-Stenose, überlebtem plötzlichen Herztod, Diabetes mellitus, suboptimalem Interventionsergebnis oder mit unfallträchtigen Tätigkeiten. Bei diesen Patienten ist eine regelmäßige Überwachung in enger Kooperation mit Kardiologen notwendig [22].

Prognoseabschätzung für die Betreuung der KHK Patienten

Die Durchführung einer Risikostratifizierung hilft dem Hausarzt bei der Beratung des KHK-Patienten und dient der Abschätzung des Nutzens verschiedener Interventionen [22] im Sinne einer Prognoseverbesserung. Zur Prognoseabschätzung gibt es verschiedene Instrumente:

- Für die Abschätzung der Prognose für Tod innerhalb von 6 Monaten **nach Auftreten eines akuten Koronarsyndroms** kann ein validierter Risikokalkulator (GRACE) herangezogen werden (www.outcomes.org; www.statcoder.com).
- Ein Instrument für die Prognoseabschätzung **bei stabiler KHK** stellt die NVL KHK 2006 [22] zur Verfügung. Bei diesem Score erhalten die einzelnen Risikofaktoren Punktwerte gemäß ihrer prognostischen Relevanz. Die resultierende Punktschätzung bezieht sich auf das Risiko von Tod jeder Ursache oder nicht-tödlichen Myokardinfarkten innerhalb des nächsten Jahres (s. folgende Seite).

➤ Entscheidungshilfe zur Prognoseschätzung bei stabiler KHK

Risikofaktoren mit Gewichtung als Punktwert gemäß ihrer prognostischen Relevanz

Risikofaktor	Punkte
Komorbidität¹	
Nein	0
Ja	9
Diabetes	
Nein	0
Ja	6
Stärke der Angina pectoris (AP)²	
I- normale Aktivität ohne Einschränkung	0
II- normale Aktivität leicht eingeschränkt	5
III- normale Aktivität stark eingeschränkt	9
Dauer der Beschwerden³	
≥ 6 Monate	0
< 6 Monate	8
Ruhe-EKG: ST-Senkung oder T-Negativierung	
Nein	0
Ja	3
LV Dysfunktion (Echo)	
Nein	0
Ja	11

Die Leitliniengruppe Hessen empfiehlt, das Ergebnis individuell zu interpretieren und zu gewichten (z. B. in Bezug auf Alter, Komorbidität).

Umrechnung der Punkte in relative Wahrscheinlichkeiten für Tod oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt (MI) im nächsten Jahr

Punktsumme	Rel. 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

Zit. nach NVL, dort modifiziert nach Daly [34]

Erläuterungen

¹ **Komorbidität:** Eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen: zerebrovaskuläre Erkrankungen, chron. Lebererkrankung, manifeste pAVK, chron. Niereninsuffizienz, COPD, chron.-entz. Erkrankung (rheumatoide Arthritis, SLE oder Mischkollagenose, Polymyalgia rheumatica usw.), Malignom (derzeit aktiv oder im letzten Jahr diagnostiziert).

² **Stärke der Beschwerden** (kanad. AP-Klassifikation): I. normale Aktivität verursacht keine Beschwerden; AP nur bei sehr starker, rascher oder ausgedehnter Aktivität.

II. AP beim 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 Treppen (ein halbes Stockwerk).

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

- Nichtmedikamentöse Maßnahmen
- Medikamentöse Therapie

Nichtmedikamentöse Maßnahmen Maßnahmen, die der Arzneitherapie vorangehen oder diese unterstützen	Medikamentöse Therapie
<ul style="list-style-type: none">■ Absolute Priorität: Dringender ärztlicher Rat zur Aufgabe des Rauchens [87, 98, 127, 142] {A}■ Fettarme, antiatherogene Kost: mediterrane Kost [105] oder asiatische Kost [98] {A}■ Gewichtsreduktion [102] {B}■ Körperliche Belastung (mind. 30-45 Min. Bewegung 4-5mal pro Woche) [44, 98, 99, 140] {B}, Koronarsportgruppe [79]■ Reduktion von psychosozialen Stress [64, 98] {C}■ Allgemeine Maßnahmen zur Reduktion der Risikofaktoren Hypertonie [45, 48] {A}, Diabetes {B} und Fettstoffwechselstörung [62, 98, 153] {C}■ Ggf. unterstützende psychotherapeutische und/oder medikamentöse Maßnahmen bei Patienten mit Depression, fehlendem sozialen und emotionalen Rückhalt [22]■ Gripeschutzimpfung [22]■ Invasive, interventionelle und operative Therapie nur in Abstimmung mit Kardiologen [98, 137] {C}	<ul style="list-style-type: none">■ Basistherapie: ASS 100 [6, 73] {A}, bei Unverträglichkeit Clopidogrel [6, 56]■ Kombination von ASS 100 und Clopidogrel: In den ersten 4-6 Wochen nach Implantation eines unbeschichteten Stents. Nach Implantation eines beschichteten Stents je nach Typ bis über 12 Monate (auch wenn dies bisher nicht durch Studien belegt ist) [100, 110, 135, 174] {A}; nach akutem Koronarsyndrom 3-12 Monate, bei anderen Indikationen besteht kein Vorteil der Kombination [11, 40]■ Basistherapie: Betablocker [57, 76, 147, 158] {A}■ Basistherapie: ACE-Hemmer (vor allem bei Herzinsuffizienz) [4, 43, 78, 163] {A}■ Bei Tachycardie: Diltiazem, Verapamil [58, 125, 160] {A} (bei Betablocker-Unverträglichkeit)■ Symptomatische Therapie: Nitrate (cave Nitrat-toleranz), nichtretardierte Nitrate zur Anfallsakupierung, retardierte zur Anfallsprophylaxe [30, 82, 143] {A}■ Symptomatische Therapie: Molsidomin [92] {B}■ Symptomatische Therapie: Langwirksame Ca-Antagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ [15] {A}■ Medikamentöse Maßnahmen zur Reduktion der Risikofaktoren Hypertonie [111] {A}, Diabetes [153] {B} und Fettstoffwechselstörung [137] {A} [66, 98, 132]■ Statintherapie [71, 141]

Eine Übersicht über die Studien findet sich im Anhang.

Die nichtmedikamentösen Maßnahmen stellen die Basis der Behandlung zur Reduktion der Risikofaktoren dar [49].

- So verbessert regelmäßige angepasste körperliche Aktivität die Prognose (Training in Herzsportgruppen, s. MRFIT-Studie) [14, 99] {A}.
- Deutlich reduziert sich das Risiko für einen Herzinfarkt bei Aufgabe des Rauchens [1, 127].
- Mediterrane Kost senkt ebenfalls die koronare Sterblichkeit [37, 105] {A}.

Beratung und Schulung des Patienten zu den die Prognose verschlechternden Risikofaktoren, die über Änderungen des Lebensstils beeinflusst werden können, sind ein wesentliches Element des Managements der Risikofaktoren.

Maßnahmen	Hinweis
körperliche Aktivität	Hierdurch kann KHK-Mortalität deutlich gesenkt werden [44, 118]. Dem Patienten ist ein körperliches Training mit mittlerer Intensität von täglich ca. 30 Min. (80 % der max Herzfrequenz) zu empfehlen, z. B. Walking, Radfahren, Schwimmen, Herzsportgruppen. Vor Beginn muss die Belastbarkeit durch Ergometrie getestet werden. Es muss im ischämie- und symptomfreien Bereich trainiert werden.
Ernährung	Empfohlen wird eine mediterrane Kost, die reich an Obst, Gemüse, Fisch, Olivenöl und weißem Fleisch ist (und relativ arm an rotem Fleisch). Deshalb gehört zur Therapie des Patienten die Ernährungsberatung mit Hinweisen auf Lebensmittel, die u. a. einen hohen Anteil ungesättigter Fettsäuren enthalten (Forelle, Lachs, Hering, Walnüsse u. a.) [22]. Zu bevorzugen ist eine natürliche Ernährung mit hohem Ballaststoffanteil [103], die Supplementierung von Vitaminen oder Folsäure zeigt keinen Nutzen [170, 173].
Übergewicht	Übergewichtige Patienten sind zur Veränderung ihrer Essgewohnheiten zu beraten. Eine Erhöhung und große Variabilität des BMI bedeutet ein höheres Risiko für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität [102].

Siehe weitere Hinweise im Anhang.

Die medikamentöse Therapie dient ...

- der **langfristigen Besserung der Symptomatik**: Nitrate [82], Molsidomin [92], langwirksame Ca-Antagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ [59, 156], Betablocker [53],
- der **kurzfristigen Besserung der Symptomatik**: Hier werden nichtretardierte Nitrate (als Spray oder Kapsel) verwendet [144],
- der **Besserung der Prognose**: Dies ist für einige Substanzen nachgewiesen: ASS [56, 73], Clopidogrel [56, 139], Betablocker [76, 147, 158] bzw. Diltiazem als Reserve bei Betablocker Unverträglichkeit [58, 165]. Ein zusätzlicher positiver Effekt der ACE-Hemmer zur konventionellen Therapie bei Patienten mit geringeren Risikofaktoren und normaler Linksventrikulärer Funktion ist in der Peace-Studie [167] kürzlich nicht bestätigt worden. Bei Betablocker Unverträglichkeit hat bei Patienten mit hohem Risiko und normaler Linksventrikulärer Funktion die ACE-Hemmer-Behandlung eine Prognoseverbesserung gezeigt (s. Hope-Studie [78]).

In diesen unterschiedlichen Therapieaspekten begründet sich auch ein unterschiedlicher Einsatz im Einzelfall sowie eine unterschiedliche Dauer der Therapie. **Medikamente, die zur Besserung der Symptomatik eingesetzt werden, stellen nicht notwendigerweise eine Dauertherapie dar (Nitrate, Molsidomin und Ca-Antagonisten)**. Ihre Indikation ist in jährlichen Abständen zu überprüfen, ggf. durch Kooperation mit einem Kardiologen [137]. **Dies hilft, unnötige Multimedikation mit dem Risiko nichtvorhersehbarer Arzneimittelinteraktionen zu reduzieren.**

Behandlung nach Stent-Implementierung

Die Wirkung von Clopidogrel wird überschätzt, die Nebenwirkungen werden unterschätzt. Der Nutzen von Clopidogrel ist nur bei kurzfristiger Therapie nach Implantation **unbeschichteter** Stents (ca. 4 Wochen) belegt, ansonsten zeigt sich keine Überlegenheit gegenüber ASS [108, 151, 159]. Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist potentiell lebensbedrohlich [40]. Alle zur Zeit über einen längeren Zeitraum angesetzten Kombinationstherapien (z. B. bei **beschichteten Stents** (DES)) stellen einen off-label use dar. Allerdings führen die beschichteten Stents aufgrund ihrer längeren Substanzfreisetzung zu einer Verzögerung der Epithelialisierung. Damit verlängert sich die Gefahr eines thrombotischen Verschlusses. Das Institut für evidenzbasierte Medizin GmbH (DI-eM) empfiehlt am 20.9.2006 folgendes: »Die postinterventionelle Therapiedauer nach Implantation eines Sirolimus-beschichteten Stents sollte 3 Monate betragen, bei Paclitaxel-Beschichtung 6 Monate. Der Benefit einer darüber hinausgehenden Therapiedauer ist nicht belegt. Demgegenüber stehen das erhöhte Blutungsrisiko und nicht zuletzt auch die höheren Therapiekosten.« [174]

Im Gegensatz dazu steht die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 27.9.2006: »Die DGK empfiehlt – insbesondere bei Hochrisikopatienten – die Strategie einer verlängerten (> 1 Jahr) doppelten Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel nach DES-Implantation.« [41]

Zum jetzigen Zeitpunkt kann die Leitliniengruppe auf Grund der kontroversen Diskussion noch keine Empfehlung aussprechen.

Wirkstoff	Hinweis
Thrombozyten-aggregationshemmer	Basis der KHK-Therapie. Bei Unverträglichkeit von ASS (Number needed to harm: 106 [39]) kann als Versuch ASS mit PPI kombiniert werden {C}. Ansonsten kommt bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation Clopidogrel zur Anwendung [22]. Die Therapien sind gleichwertig [56] bei unterschiedlichem Preis.
Betablocker	Ebenfalls Bestandteil der Basistherapie, da seit vielen Jahren belegt ist, dass sie die Symptomatik und Prognose verbessern. Da es sich hier wahrscheinlich um einen Gruppeneffekt handelt, kann der Betablocker individuell ausgewählt werden. Unter Berücksichtigung der Compliance (Einmalgabe) und Kosten (generikafähig) ist Bisoprolol zu empfehlen [157]. Zu prüfen ist, in wie weit bei den Patienten schon eine von Augenärzten verordnete Therapie mit Timolol besteht.
ACE-Hemmer	Inwieweit ACE-Hemmer die Prognose bei Patienten ohne Hypertonie und ohne Herzinsuffizienz verbessern, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Die Hope-Studie [78] zeigt einen lebensverlängernden Effekt, dies konnte die PEACE-Studie [167] nicht bestätigen. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Patienten in der PEACE-Studie im Durchschnitt ein geringeres Risiko aufwiesen, eine KHK zu bekommen, als in der HOPE-Studie. Es ist aber auch nicht auszuschließen, dass die latente Herzinsuffizienz in den beiden Studien unterschiedlich war und so zu den unterschiedlichen Ergebnissen führte. Auf jeden Fall sollte einem Patienten, der einen Betablocker nicht erhalten kann, an Stelle dessen ein ACE-Hemmer gegeben werden, besonders, wenn es ein Patient mit hohem Risiko und/oder schlechter Prognose ist.
Mono- und Dinitrate	Unterscheiden sich nur im Preis, nicht in der Wirkung [134]. Bei retardierten Nitratpräparaten wird empfohlen, abends eine Nitratpause einzulegen, um eine Tachyphylaxie (Nitratoleranz) zu vermeiden [143]. Bei nächtlichem Bedarf kann abends Molsidomin gegeben werden [30]. Patient mit stabiler Angina pectoris sollte über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung akuter Anfälle verfügen [22]. Bei Nitraten besteht eine Kontraindikation mit PDE 5-Hemmern (Sildenafil [29], Vardenafil [47], Tadalafil).

... → ...

... → ...

Wirkstoff	Hinweis
Calciumantagonisten	<p>Mittel der 2. Wahl. Nach Meinung der Leitliniengruppe sollte sie nur bei Unverträglichkeit oder bei nicht ausreichender Wirkung von Betablockern eingesetzt werden. Verapamil oder Diltiazem sind in der Kombination mit Betablockern kontraindiziert und haben somit nur einen Stellenwert bei absoluter Betablocker-Kontraindikation.</p> <p>Zur symptomatischen Therapie empfehlen wir langwirksame Calciumantagonisten vom 1,4-Dihydropyridin Typ (z. B. Amlodipin) bei bestehender Betablockertherapie.</p>
Statine	<p>Es sollten Wirkstoffe wie Pravastatin und Simvastatin ausgewählt werden, für die Endpunktstudien vorliegen (s. Studienübersicht im Anhang).</p>
Vitamin E	<p>Für eine Therapie zeigt sich nach der gegenwärtigen Studienlage kein Nutzen (zur Studienübersicht s. [109, 170]).</p>
Vitamin B 6, B 12, Folsäure	<p>Eine erhöhte Konzentration von Homocystein im Blut erhöht das Risiko für Atherosklerose und Thrombose [173]. Eine Behandlung mit Vitamin B 6 und B 12 sowie Folsäure zeigte in einer 2004 veröffentlichten Studie allerdings unerwarteterweise eine höhere Rate vaskulärer Ereignisse als in der Kontrollgruppe (s. [93, 104]). Gegenwärtig kann keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.</p>

- Dosierungen
- Besonderheiten

Die **Dosierung** der oben angeführten Medikamente ist jeweils individuell festzulegen. Nur bei ASS gelten in der BRD 100 mg und bei Clopidogrel 75 mg als Standarddosis 1mal täglich. Bei Patienten nach Bypass-OP ist die ASS-Dosierung von 300 mg der von 100 mg pro Tag überlegen [101], auf Grund der zu erwartenden erhöhten Nebenwirkungsrate muss individuell dosiert werden.

Die Dosis für Nitrate und Molsidomin muss individuell ermittelt werden, es sollte jedoch eine Höchstdosis von 120 mg ISDN und 2 x 8 mg Molsidomin nicht überschritten werden. Bei ganztägigen Beschwerden empfiehlt sich, morgens maximal 120 mg ISDN und abends 1 x 8 mg Molsidomin zu geben, da hierdurch eine 24stündige Nitratgabe und die damit verbundene Nitratoleranz umgangen werden kann [143].

Besonderheiten

Wirkstoff	Hinweis
erstmalige ACE-Hemmergabe	Aufklärung über ausgeprägten Blutdruckabfall bei der ersten Dosis. Bei der Ersteinstellung, insbesondere bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz bzw. niedrigen Ausgangsblutdruckwerten empfiehlt sich die Behandlung mit niedrigen Dosen (ggfs. unter ärztlicher Überwachung [98]).
ACE-Hemmer und Diuretika	Sollte bei bestehender Diuretikumeinnahme ein ACE-Hemmer neu angesetzt werden, so ist dies erst nach einer zweitägigen Auslassphase des Diuretikums möglich, da es sonst initial zu ausgeprägter Hypotonie kommen kann. Das Diuretikum kann dann zwei Tage nach Beginn der ACE-Hemmer Therapie bei Bedarf wieder hinzugegeben werden.
Patient mit NSAR-/ASS-Therapie	Die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer ist abgeschwächt (möglicherweise durch die natrium- und wasserretinierende Wirkung der NSAR; z. B. schon ab Dosen von 300 mg ASS). Hier ist der Patient auf ein anderes Schmerzmittel umzustellen bzw. er ist auf die Möglichkeit dieser Wechselwirkung hinzuweisen (Selbstmedikation mit NSAR/ASS!).
Betablocker	Therapie ist niedrig dosiert zu beginnen unter Überwachung der antianginösen Wirkung und Verträglichkeit. Auch KHK-Patienten mit relativer Betablocker-Kontraindikation (z. B. Asthmatiker) haben unter Betablockern eine bessere Prognose [95].
Patient mit KHK und Herzinsuffizienz	Hier ist als Calciumantagonist Amlodipin aufgrund der Datenlage vorzuziehen.
OP geplant	ASS bzw. Clopidogrel je nach OP 5 bis 12 Tage (nach Abstimmung mit dem Operateur) vorher absetzen und evtl. durch niedermolekulares Heparin ersetzen {C}.

- Hinweise zur Langzeitbetreuung
- Verlaufskontrolle

Betreuung des Patienten durch den Hausarzt

Regelmäßige Arztkontakte

- Erhebung der aktuellen Anamnese (Belastbarkeit, Befinden, emotionale Aspekte, Komorbidität, Risikofaktoren)
- Körperliche Untersuchung
- Klärung des Informationsstandes des Patienten (kennt der Patient die Warnsymptome, weiss der Patient, der Angehörige, was bei Auftreten der Symptome zu tun ist?)
- Motivation und Unterstützung des Patienten zur Durchführung einer Änderung des Lebensstils
- Empfehlung einer Grippeimpfung für KHK-Patienten in jedem Herbst {A} (Literatur nach [22])
- Generelle Impfung gegen Pneumokokken für Personen ≥ 60 Jahre als Standardimpfung; Indikationsimpfung für Risikogruppen (z. B. chronische Herz-Kreislaufkrankungen) (Stiko-Empfehlung) [128]

Verlaufskontrolle

Zur Verlaufskontrolle sollten bei **asymptomatischen** Patienten einmal jährlich ein Belastungs-EKG und eine Echokardiographie erfolgen (s. Schnittstellen).

Bei Risikopatienten mit schlechter Prognose sollte zusätzlich ein Langzeit-EKG [136] durchgeführt werden und die Arztkontakte in kürzeren Abständen erfolgen. Bei Diabetikern sind auf Grund des hohen Risikos und der Gefahr der stummen Ischämien die Kontrollintervalle in Abstimmung mit dem Patienten kürzer zu setzen (dies kann, je nach Persönlichkeit des Patienten, die Compliance fördern oder behindern).

In diesem Rahmen soll vom Hausarzt in Abstimmung mit dem Spezialisten überprüft werden, in wie weit die bestehende Medikation fortgeführt, erweitert, reduziert oder abgesetzt werden kann. Diese Beurteilung erfolgt im Hinblick auf die **Symptomatik** und/oder im Hinblick auf die zu erwartende **Prognoseverbesserung** (s. »Therapie der stabilen Angina pectoris und der asymptomatischen KHK«).

Die Leitliniengruppe empfiehlt, alle KHK-Patienten ins DMP aufzunehmen, um mit einer strukturierten Versorgung eine Qualitätsverbesserung zu erreichen.

- Schnittstellen und Kooperationen
- Notfallplan
- Implementation

Schnittstellen und Kooperationen

Die koronare Herzkrankheit ist in allen ihren Ausprägungen eine Erkrankung, die ganz besonders eine Kooperation unter den beteiligten Fachgruppen erfordert.

Die Risikostratifizierung bei Patienten mit **stabiler Angina pectoris** und **asymptomatischer KHK** sollte durch den Hausarzt erfolgen. Der Patient sollte bei Erstdiagnosestellung, bei Verschlechterung der Symptomatik und zur jährlichen Verlaufskontrolle dem Kardiologen vorgestellt werden. Bei Verschlechterung der Symptomatik sollte kurzfristig eine angemessene Abklärung erfolgen. Der Patient mit **akutem Koronarsyndrom** sollte im Notarztwagen in ein Krankenhaus (mit der Möglichkeit invasiver Diagnostik) gebracht werden [98].

In Absprache mit dem Hausarzt und unter Berücksichtigung der Risikokonstellation sollen die weitere Therapie und die Zeitintervalle für die fachärztlichen Kontrolluntersuchungen vom Facharzt vorgeschlagen werden.

Notfallplan für Angina pectoris-Anfall

Der Hausarzt sollte dem Patienten und seinen Angehörigen einen Notfallplan (Inforezept) für den Angina pectoris-Anfall an die Hand geben.

Wenn pektanginöse Beschwerden trotz Therapie mehr als 20 Minuten andauern oder wenn die Beschwerden plötzlich intensiver und in kürzeren Abständen auftreten, muss man an ein **akutes Koronarsyndrom** (= instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt) [155] denken und den Patienten in Begleitung eines Notarztes stationär einweisen.

Notfallbehandlung durch den Hausarzt [152]

1. Nitrospray verabreichen (nur wenn RR syst. > 90 mmHg)
2. falls keine Besserung: Notarzt bestellen und i.v.-Zugang (Braunüle) legen
3. evtl. Schmerztherapie einleiten (z. B. 5 mg Morphinum hydrochloricum i.v.), evtl. kombiniert mit Antiemetikum (z. B. 1 Amp. Metoclopramid, i.v.) und einem Sedativum (z. B. 5 mg Diazepam i.v.)
4. evtl. ASS i.v nach Absprache mit dem Notfallkrankenhaus. Für die Gabe dieses Medikamentes besteht kein Zeitfenster.

Implementation

Die Leitliniengruppe empfiehlt, die Leitlinie in Qualitätszirkeln zusammen mit praxisindividuellen Verordnungsanalysen zur Behandlung der KHK zu diskutieren. Folgende Indikatoren können hierzu herangezogen werden: Anteil der KHK-Patienten mit

- Thrombozytenaggregationshemmern (Achtung: Selbstmedikation, die nicht über Verordnungsdaten erfasst werden kann)
- Betablockertherapie und/oder ACE-Hemmerbehandlung (bzw. AT₁-Antagonisten)
- Nitraten (mit und ohne Basistherapie)
- Statinen

Hinsichtlich der Arzneimittelauswahl kann der Anteil der Verordnungen mit empfohlenen beta1-selektiven Betablockern (an allen Betablocker-Verordnungen) dargestellt werden.

Die **koronare Herzkrankheit** ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Diese sind isoliert oder diffus befallen, der Verlauf ist unterschiedlich progredient. Das Krankheitsbild ist multifaktoriell bedingt. Die KHK ist in den Industrieländern die Haupttodesursache.

Zur Abschätzung der Prognose (relative Wahrscheinlichkeit für Tod oder nicht-tödlicher Herzinfarkt innerhalb des nächsten Jahres) kann ein Score herangezogen werden.

Die **Therapie** beinhaltet nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen. Sie sollen zum einen die Risikofaktoren beeinflussen, zum anderen die Symptome und die Prognose der KHK bessern.

Allgemeine Maßnahmen

Reduktion der beeinflussbaren Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie u. a., regelmäßige körperliche Aktivität (z. B. in Herzsportgruppen) verbessert die Prognose. Den Patienten ist eine mediterrane, ballaststoffreiche Kost zu empfehlen.

Pharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie dient ...

- der **Besserung der Prognose**: ASS, Clopidogrel, ACE-Hemmer, Betablocker, Statine und begrenzt Diltiazem. Bei Magenbeschwerden unter ASS wird empfohlen, ASS mit PPI zu kombinieren.

- der **langfristigen Besserung der Symptomatik**: Betablocker, retardierte Nitrate, Molsidomin, langwirksame Ca-Antagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ.
- der **kurzfristigen Besserung der Symptomatik**: nichtretardierte Nitrate (als Spray oder Zerbeisskapsel). Bei dieser symptomatischen Therapie muss die Notwendigkeit der Dauertherapie und auch der verabreichten Dosis regelmäßig überprüft werden. Bei der Nitrattherapie muss ein substanzfreies Intervall von mindestens acht Stunden innerhalb von 24 Stunden gewährleistet werden, um eine evtl. Toleranzentwicklung zu vermeiden. Bei Bedarf kann, z. B. zur Nacht, Molsidomin verabreicht werden.

Zur notwendigen Dauer einer Therapie mit ASS und Clopidogrel nach Implantation eines beschichteten Stents kann die Leitliniengruppe aufgrund der heutigen kontroversen Diskussionen zur Zeit keine Empfehlung aussprechen.

Die Risikostratifizierung bei Patienten mit **stabiler Angina pectoris** und **asymptomatischer KHK** sollte durch den Hausarzt erfolgen. Der Patient sollte bei Diagnosestellung, bei Verschlechterung der Symptomatik und zur jährlichen Verlaufskontrolle (Echokardiographie, Belastungs-EKG), wenn diese nicht vom Hausarzt durchgeführt werden können, dem Kardiologen vorgestellt werden.

- Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK. Langfassung, Version 1.2, Juli 2006
- Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK. Kurzfassung, Version 1.1, Mai 2006
- Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung 6/2000, Version 1.3
- Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit" beschlossen durch die Erweiterte Planungsgruppe des Leitlinienclearingverfahrens am 12.12.02; hrsg. von der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin. Köln
- Guidelines: Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 1997; 18: 394-413
- Task Force of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes *without* persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 2000; 21: 1406-1432
- ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 1999; 100: 886-893
- 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. Circulation 1999; 2345-2357
- ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 37: 2239 [www.acc.org]
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Secondary prevention of coronary heart disease following myocardial infarction: A National Clinical Guideline, SIGN 41: Edinburgh 2000 [www.sign.ac.uk]
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Stable Angina, SIGN 51: April 2001 [www.sign.ac.uk]

 Zitierte Literatur

- 1 Aberg A et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983; 49: 416-422 [III]
- 2 ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1999; 100: 886-893
- 3 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. *Circulation* 1999; 99: 2345-2357
- 4 ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-2212 [Ia]
- 5 Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-85 [Ib]
- 6 Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106 [Ia]
- 7 Arbeitsgruppe "Praktische Evidenz-basierte Medizin" - St. Franziskus Hospital. Entscheidungsgrundlage zur evidenz-basierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Koronare Herzkrankheit, stabile Angina pectoris. Köln: 2003. [www.di-em.de/publikationen.php]
- 8 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit. Köln: 2001
- 9 Assmann G, Cullen P, Schultz H. Simple scoring scheme for calculating the risk of coronary events based on the 10-year follow up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315
- 10 Ball SG for the AIRE Study Investigators. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-827 [Ib]
- 11 Bhatt DL, Fox KA, Hacke CB, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *NEJM* 2006; 354: 1706-1717
- 12 Barrett-Connor EL et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernado Study. *JAMA* 1991; 281: 265-267
- 13 Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-628
- 14 Bijnen FC et al. Physical activity and 10 year mortality from cardiovascular disease and all causes. The Zutphen Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1499-1505 [III]
- 15 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964
- 16 Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *The Lancet* 2003; 362: 604-609
- 17 Boersma E et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-198 [Ia]
- 18 Boushney CJ et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057
- 19 Brindle P, Emberson J, Lampe F et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: a prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1267-1273
- 20 Bucher HC et al. Systematic review of the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 187-195
- 21 Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trails. *BMJ* 2000; 321: 73-77 [Ia]
- 22 Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Langfassung, Version 1.0 vom 11. Februar 2006 (Redaktionelle Fassung vom 20. April 2006)

 Zitierte Literatur

- 23 Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Verbundprojekt zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland. Eine Bestandsaufnahme unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Entwicklung in West- und Ostdeutschland. Stuttgart: Kohlhammer Verlag: 2001
- 24 Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Randomised controlled trial of Vitamin E in patients with coronary artery disease: CHAOS. *Lancet* 1996; 347: 781-786
- 25 Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1996, 54: 522-523
- 26 Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002; 18: 371-379
- 27 Cannon CP et al. Antibiotic treatment of chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1646-1654
- 28 Chang W et al. Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction vs. unstable angina. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2476-2484
- 29 Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG et al. Use of Sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *JACC* 1999; 33: 273-282
- 30 Ciopor M, Fischer A, Turina J, Hess OM. Einfluss einer Kombinationstherapie (Isosorbiddinitrat und Molsidomin) auf die Häufigkeit der Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86: 1849-1853
- 31 Ciruzzi M et al. Frequency of family history in patients with acute MI. *Am J Cardiol* 1997; 80: 122-127
- 32 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al., on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24: 987-1003
- 33 Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. A systematic review. *JAMA* 2003; 290: 96-97 [Ia]
- 34 Daly CA, Stavola De B, Fox K on behalf of the Euro Heart Study Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332: 262-267
- 35 Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. *Gastroenterology International* 1998; 11: 205-216
- 36 Davidson M et al. Confirmed previous infection with Chlamydia Pneumoniae (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1998; 98: 628-633
- 37 De Lorgeril M et al. A mediterranean diet reduced mortality after MI. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459
- 38 De Vries TPG, Henning RH, Hogerzeil HV, Freisle DA. Guide to good prescribing. A Practical Manual. WHO 1995
- 39 Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of Aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-1187 [Ia]
- 40 Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminielle C, Csiba L, Kaste M, Leys D et al. on behalf of the MATCH Investigators. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: The Match trial results. *Lancet* 2004; 364: 331-334
- 41 Dietz R. (Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, e.V.). Stellungnahmen zum „FDA-Statement on Coronary Drug-Eluting Stents“. [<http://www.dgk.org/>] (16.10.2006)
- 42 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observation on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519
- 43 Domanski MJ et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604 [Ia]
- 44 Eaton CB. Relation of physical activity and cardiovascular fitness to coronary heart disease, Part I: a meta-analysis of the independent relation of physical activity and coronary heart disease. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5: 31-42 [Ia]
- 45 Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal bloodpressure. The Trails of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-667
- 46 Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F et al. for the GRACE Investigators. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome. Estimating the Risk of 6-Month Postcharge Death in an International Registry. *JAMA* 2004; 291: 2727-2733
- 47 Fachinformation der Firma Bayer zu Levitra. März 2003
- 48 Fagard RH. Prescription and results of physical activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 20-27

 Zitierte Literatur

- 49 Forrester JS et al. 27th Bethesda Conference. Task Force 4. Efficacy of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1998; 27: 991-1006
- 50 Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA et al., for the Randomised Intervention Trial of unstable Angina (RITA) Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 Randomised Trial. *Lancet* 2002; 360: 743-751
- 51 Frick MH et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245 [Ib]
- 52 Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348: 781-790
- 53 Frye RL, Gibbons RJ, Schaff HV et al. Treatment of coronary artery disease. *JACC* 1989; 13: 957-968
- 54 Furberg CD et al. Nifedipin. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331 [Ia]
- 55 Furberg CD for the BHAT Study Group. The betablocker heart attack trial. *Z Kardiol* 1985; 74: Suppl. 6, 159-163 [Ib]
- 56 Gent M et al. Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339
- 57 Gibbons L, Blair SN, Kohl HW, Cooper K. The safety of maximal exercise testing. *Circulation* 1989; 80: 846-852
- 58 Gibson RS and the Diltiazem Reinfarction Study Group. Diltiazem and reinfarction in patients with non-q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 423-429 [Ib]
- 59 Goldbourt U for the SPRINT Study group (The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study). Early administration of Nifedipine in suspected acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1993; 153: 345-353 [Ib]
- 60 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: 489-497 [IIb]
- 61 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico, GISSI-3. Effects of Lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122 [Ib]
- 62 Guidelines: Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 1997; 18: 394-413
- 63 Gulati M, Black HR, Leslee JS, et al. The Prognostic Value of a Nomogram for Exercise Capacity in Women. *N Engl J Med* 2005; 353: 468-475
- 64 Gullette ECD et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997; 277: 1521-1526
- 65 Gurfinkel EP for the FLUVACS Study Group. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2002; 105: 2143-2147 [Ib]
- 66 Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior MI. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234
- 67 Hague W, Forder P, Simes J et al., on behalf of the LIPID Investigators. Effect of Pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: Results from the long-term intervention with Pravastatin in ischemic disease (LIPID) study. *Am Heart J* 2003; 145: 643-651 [Ib]
- 68 Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278
- 69 Hannan E, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E et al. Long-Term Outcomes of Coronary-Artery Bypass Grafting versus Stent Implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 21 [www.nejm.org may26, 2005]
- 70 He J et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920-926
- 71 Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22 [Ib]

 Zitierte Literatur

- 72 Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. *BMJ* 1996; 312: 736-741 [IIa]
- 73 Hennekens CH. Update on Aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1999; 137: 9-13
- 74 Hense HW. Risk factor scoring for coronary heart disease. Prediction algorithms need regular updating. *BMJ* 2003; 327: 1238-1239
- 75 Herzinsuffizienz: Valsartan (Diovan, Provas) kann Mortalität erhöhen. *Arzneitelegamm* 2002; 33: 1-2
- 76 Hjalmarson A et al. Effect on mortality of Metoprolol in acute MI. *Lancet* 1981; 2: 823-827 [Ib]
- 77 Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD et al., for the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndroms IIb Investigators. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndroms. *N Engl J Med* 1999; 341: 226-232
- 78 HOPE Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259 [Ib]
- 79 Hopf R, Petersen H, Kaltenbach M. Bewegungstherapie in ambulanten Koronargruppen. München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg, 1977
- 80 Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-78
- 81 International Task Force of Prevention of Coronary Heart Disease: Prävention der koronaren Herzkrankheit. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag, 2003
- 82 ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685 [Ib]
- 83 Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703-707
- 84 Jiang W et al. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA* 1996; 275: 1651-1656
- 85 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576
- 86 Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100-1107
- 87 Kawachi I et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 169-175
- 88 Knuops KTB, de Groot LCPGM et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly european men and women. The HALE Project. *JAMA* 2004; 292: 1433-1439
- 89 Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al., for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676 [Ib;A]
- 90 Koenig W et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99: 237-242
- 91 Kunz R, Fritsche L, Neumeyer H-H. Kritische Bewertung von präventiven oder therapeutischen Interventionen. In: Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. hrsg. von R. Kunz, G. Ollenschläger, H. Raspe et al. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2000: 120-135
- 92 Lablanche JM et al. Effects of the direct nitric oxide donors Linsidomine and Molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD Study. *Circulation* 1997; 95: 83-89 [Ib;A]
- 93 Lange H et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2673-2681
- 94 Lawler DA, Ebrahim S, Smith GD. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001; 323: 541-545
- 95 Lechat P, Packer M, Chalon S et al. Clinical effects of betaadrenergic blockade in chronic heart failure. Meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomised trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191 [Ia;A]
- 96 Lee W, Cheung A, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-968
- 97 Lehmacher W. Statistischer Exkurs: Number needed to treat am Beispiel der HOPE-Studie. *Der Internist* 2002: 433-434

 Zitierte Literatur

- 98 Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislau fforschung, 6/2000, Version 1.3
- 99 Leon AS, Connet J for the MRFIT Research Group. Physical Activity and 10,5 year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *International Journal of Epidemiology* 1991; 20: 690-697 [Ib]
- 100 Leon MB et al., for the Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimes after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671 [Ib]
- 101 Lim E, Ali Z, Ali A et al. Indirect comparison meta-analysis of Aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ* 2003; 327: 1309-1314
- 102 Lissner L et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med* 1991; 324: 1839-1844 [IIb]
- 103 Liu S, Buring JE, Sesso HD et al. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *Am Coll Cardiol* 2002; 39: 49-56
- 104 Look M. Homocystein-Reduktion durch Vitamin B₆, B₁₂ und Folat und Restenoserate von Koronarstents – überraschende Resultate der FACIT-Studie. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2003; 30: 9-10
- 105 Lorigeril M, Salen P, Martin JL et al. 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: 779-785 [Ib]
- 106 Martin MJ et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-939
- 107 McAlister FA, Lawson FME, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 957-962 [Ia]
- 108 Mehta S, Yusuf S for the CURE Investigators. Effects of pretreatment with Clopidogrel and Aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533 [Ib]
- 109 Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation may increase All-Cause Mortality. *Ann Int Med* 2005; 142: 37-46
- 110 Moussa I et al. Effectiveness of Clopidogrel and Aspirin versus Ticlopidine and Aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-2366
- 111 Mulrow C, Lau J, Connell J, Brand M. Antihypertensive drug therapy in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford. Update software, 1998 [Ia]
- 112 Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JE, Gaziano JM. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 352: 1882-85 [Ib]
- 113 Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al for the CAMELOT Investigators. 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: 2217-2225
- 114 Norell M, Lythall D, Coghlan G et al. Limited value of the resting electrocardiogram in assessing patients with recent onset chest pain. Lessons from a chest pain clinic. *Br Heart J* 1992; 67: 53-56
- 115 O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA et al., for the Investigators of the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events. The WIZARD Study. A randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1459-1466
- 116 Ollenschläger G, Helou A, Lorenz W. Kritische Bewertung von Leitlinien. In: *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Kunz R et al. (Hrsg.). Schriftenreihe Hans Neuffer Stiftung. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2000; 156-176
- 117 Orchard TJ et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1374-1379 [III]
- 118 Paffenbarger RS et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-545 [IIb]
- 119 Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: An overview of randomised trials. *Clin Cardiol* 1998; 21: 633-641 [Ia]
- 120 Pfeffer M, McMurray J, Velazquez EJ et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Eng J Med* 2003; 349: 1893-1906

 Zitierte Literatur

- 121 Pfeffer MA, Braunwald E, Move LA et al. on behalf of the SAVE investigators: Effect of Captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677 [Ib]
- 122 Pfisterer M, Buser P, Oswald S et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy. *JAMA* 2003; 289: 1117-1123
- 123 Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503
- 124 PROSPECTIVE Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913 [Ia]
- 125 Rengo F et al., for the CRIS Investigators. A controlled trial of Verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996; 77: 365-369 [Ib]
- 126 RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *The Lancet* 1997; 350: 461-468
- 127 Rosenberg L et al. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313: 1511-1514 [III]
- 128 Robert-Koch-Institut (Hrsg). Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2006; 30; 28.Juli 2006, Berlin
- 129 Sacks FM et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE). The effect of pravastatin on coronary events after MI in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009 [Ib]
- 130 Sagie A et al. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-1917
- 131 Sawicki PT, Berger M. Prognosis and treatment of cardiovascular disease in Diabetes mellitus. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2: 22-33
- 132 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389 [Ib]
- 133 Schaefer EJ et al. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT). Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. *JAMA* 1994; 271: 999-1003
- 134 Schoeller R, Huckauf H, Rennhak V et al. Äquivalenz von Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat auf die belastungsinduzierte Ischämiereaktion im EKG. *Z Kardiol* 1983; Suppl. 2: 70
- 135 Schömig A et al. A randomised comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089 [Ib;A]
- 136 Schwab J, Yang A, Lewalter T, Lüderitz B. Nichtinvasive Risikostratifizierung bei koronarer Herzerkrankung. Stellenwert des Langzeit -EKG. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A2878-2881
- 137 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Nr 51: Management of stable angina. April 2001, [www.sign.ac.uk]
- 138 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Secondary prevention of coronary heart disease following myocardial infarction: A National Clinical Guideline, SIGN 41: Edinburgh 2000, [www.sign.ac.uk]
- 139 Sharis PJ et al. The antiplatelet effects of Ticlopidine and Clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129: 394-405
- 140 Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999; 99: 963-972
- 141 Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630 [Ib]
- 142 Sidney C, Smith Jr. Risk-reduction therapy: the challenge to change. *Circulation* 1996; 93: 2205-2211
- 143 Silber S, Vogler AC, Krause KH et al. Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Am J Med* 1987; 83: 860-870
- 144 Silber S. Risikostratifizierung bei akutem Koronarsyndrom – Das praktische Vorgehen richtet sich nach dem Schweregrad. *MMW-Fortschr. Med.* 2000; 18: 33-34
- 145 Smith GD et al. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306: 1367-1373
- 146 Song F, Eastwood AJ, Gilbody S et al. Publication and related biases. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 1-115
- 147 Soumerai SB et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute MI. *JAMA* 1997; 227: 115-121

 Zitierte Literatur

- 148 Stangl V, Baumann G, Stangl K. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der Frau. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1659-1664
- 149 Stason WB et al. Safety of Nifedipine in angina pectoris, a meta-analysis. Hypertension 1999; 33: 24-31 [Ia]
- 150 Steenland K et al. Environmental tobacco smoke and coronary heart diseases in the ACS CPS-II cohort. Circulation 1996; 94: 622-628
- 151 Steinhubl SR et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. JAMA 2002; 288: 2411-2420 [Ib]
- 152 Stiefelhagen P. Akuter Thoraxschmerz. Beim Hausarzt zählt jede Minute. Der Hausarzt 2004: 68-71
- 153 Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-412
- 154 Swedberg K, Held P, Kjeksus J et al., on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of Enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 678-684 [Ib]
- 155 Task Force of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes *without* persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2000; 21: 1406-1432
- 156 Teo KK et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drugs therapy in acute MI. An overview of results from randomised controlled trials. JAMA 1993; 270: 1589-1595
- 157 The Betablocker Pooling Project Research Group. The Betablocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomised trials in post infarction patients. European Heart Journal 1988; 9: 8-16 [Ia]
- 158 The CAPRICORN Investigators. Effect of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-1390
- 159 The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in addition to Aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502 [Ib]
- 160 The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of Verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II- DAVIT II). Am J Cardiol 1990; 66: 779-785 [Ib]
- 161 The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomised trial. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. JAMA 2003; 289: 3106-3116 [Ib]
- 162 The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. The Lancet 2003; 362: 782-788
- 163 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-153 [Ib]
- 164 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349-1357 [Ib;A]
- 165 The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of Diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 385-392 [Ib]
- 166 The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981; 304: 801-807 [Ib]
- 167 The PEACE-Trial Investigators. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068
- 168 Thomas J et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. N Engl J Med 2005; 352: 1637-1645
- 169 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M et al., for the WHO MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project. 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. Lancet 1999; 353: 1547-1557
- 170 Übersicht: Vitamin A, C, E und Betakarotin. Wie nützlich sind Antioxidantien? Arznei-telegramm 2003, 34: 100-102

» Zitierte Literatur

- 171 US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative and medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency 1993. Clinical practice guideline No.1. AHCPR Publication No. 92-0023: 107
- 172 Verschuren WMM et al. Serum total cholesterol and longterm coronary heart disease mortality in different cultures. JAMA 1995; 274: 131-136
- 173 Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002; 325: 1202-1209
- 174 Waltering A. Evidenz zur Dauer einer Therapie mit Clopidogrel nach perkutaner koronarer Intervention mit Stentimplantation. DieM – Institut für evidenzbasierte Medizin GmbH, Köln, 2006; www.kvno.de [12.10.2006]
- 175 Wie JY. Age and the cardiovascular system. N Engl J Med 1992; 327: 1735-1739
- 176 Willett WC et al. Relative and excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Engl J Med 1987; 317: 1303-1309
- 177 Writing group for the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control. JAMA 2003; 289: 2083-2093 [Ib]

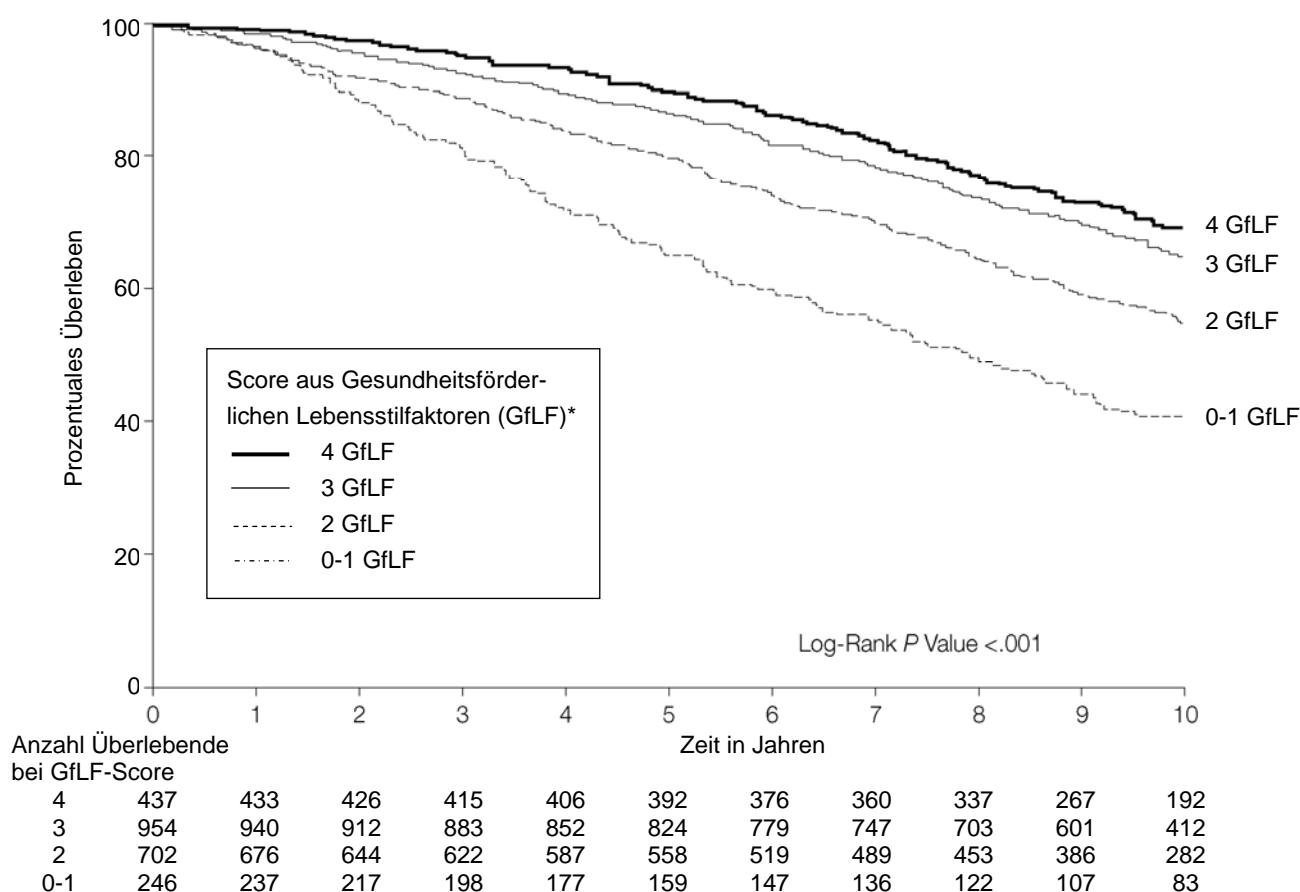
➤ Motivierung für die nichtmedikamentöse Therapie

Nutzen gesundheitsförderlicher Maßnahmen

Ein »gesunder« Lebensstil senkt nicht nur die Blutdruckwerte, sondern hat einen deutlichen Einfluss auf die Lebensdauer. 70- bis 90-Jährige, die sich mediterran ernähren, körperlich bewegen, nur moderat Alkohol trinken und nicht rauchen (ent-

sprechend 4 GfLF in der Abbildung), haben eine 50 % höhere Überlebenschance im Vergleich zu einer Gruppe, die eher ungesund lebt (0-1 GfLF).

Überlebenskurven (Gesamtmortalität) für Gesundheitsförderliche Lebensstilfaktoren (GfLF)



Quelle: nach [88]; The HALE-Projekt, Männer und Frauen aus 11 europ. Ländern, 70 bis 90 Jahre alt.

* Hinweis: Der Lebensstilfaktor-Score wurde aus den individuellen Einzelscores für folgende gesundheitsförderliche Lebensstilfaktoren berechnet: Mediterrane Diät, körperliche Bewegung, Rauchen und Alkoholkonsum. Pro Faktor wurde

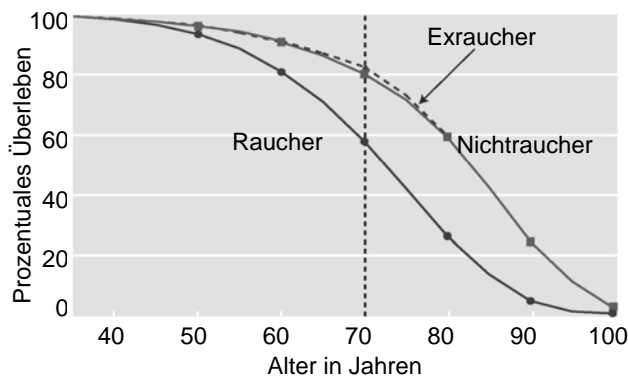
für ein geringes Risiko 1 Punkt vergeben, für ein hohes Risiko 0 Punkte. So konnten insgesamt zwischen 0 (hohes Risiko bei allen 4 Lebensstilfaktoren) und 4 Punkte (geringes Risiko bei allen 4 Lebensstilfaktoren) erreicht werden.

➤ Praxishinweise für die nichtmedikamentöse Therapie

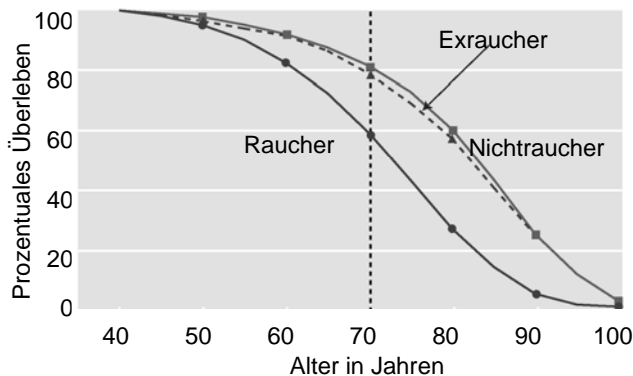
Maßnahmen	Hinweis
Rauchstopp	Rauchstopp ist die wichtigste präventive und therapeutische Maßnahme. Durch kein Medikament lässt sich bei KHK eine so hohe Mortalitätsreduktion erreichen (bis zu 50 %, Statine 29 %, ASS 15 %, Betablocker und ACE-Hemmer 23 %, s. NNT in den Studientabellen). Auch wenn es schwierig ist, Patienten zum Rauchstopp zu motivieren, zeigt sich, dass ein Hinweis durch den Arzt (Minimalintervention) wirksam ist [8]. Nach der »British doctors« Studie [42] haben Raucher, die bis zum 44. Lebensjahr mit dem Rauchen aufhören, eine den Nichtrauchern vergleichbare Lebenserwartung. Wer mit 60 Jahren zu rauchen aufhört, profitiert ebenfalls noch. Hilfestellungen für die Beratung geben u. a. die Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit der AKDÄ, 2001 und Materialien der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln und der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren.

Auswirkungen auf das Überleben (Gesamtmortalität) [nach 42]

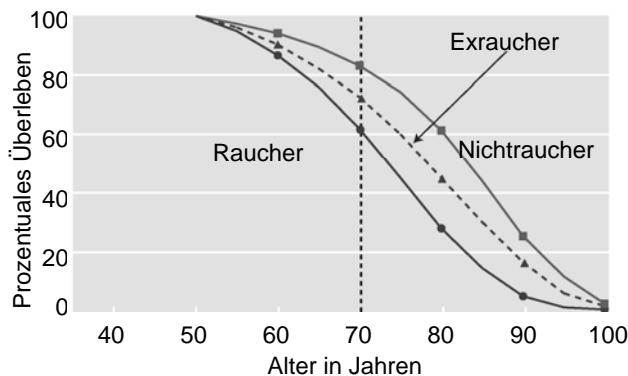
Männer: Rauchstopp mit 25 bis 34 Jahren



Männer: Rauchstopp mit 35 bis 44 Jahren



Männer: Rauchstopp mit 45 bis 54 Jahren



Männer: Rauchstopp mit 55 bis 64 Jahren

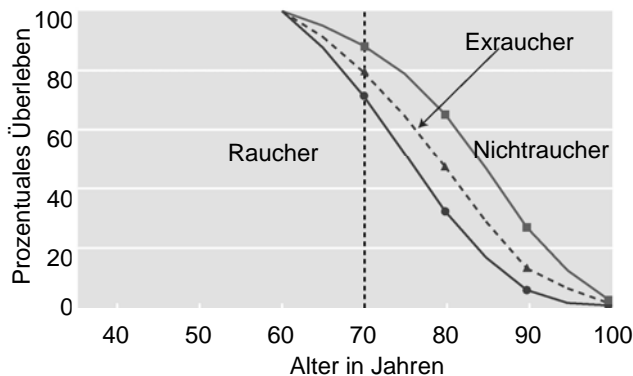
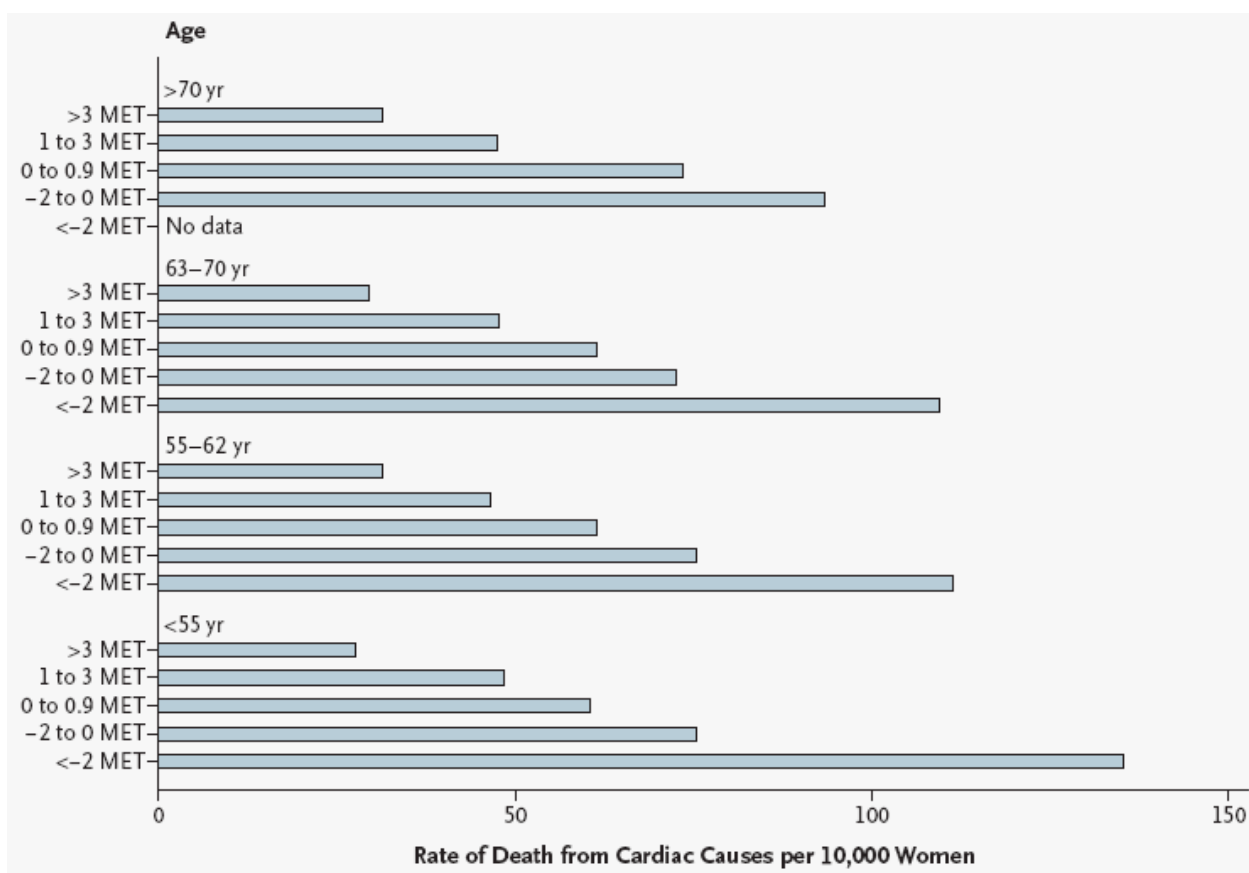


Abbildung: Kardiale Mortalität (KM) in Abhängigkeit vom Abweichen der tatsächlichen Leistungsfähigkeit von der für eine Altersgruppe erwarteten

Leistungsfähigkeit bei symptomatischen Frauen. Die Einheit der Leistungsfähigkeit ist MET (metabolische Äquivalente).



Quelle: Gulati et al. 2005 [63]

Der für die Altersgruppe durchschnittliche Wert wird mit 0 angenommen, individuelle Abweichungen werden mit – oder + gekennzeichnet. Man erkennt in allen Altersgruppen, dass die durchschnittliche kardiale Mortalität mit zunehmendem Alter leicht ansteigt und dass innerhalb der Altersgruppe eine starke Streuung in Abhängigkeit von der körperlichen Leistungsreserve vorliegt. Über alle Altersgruppen wird die kardiale

Sterblichkeit nahezu halbiert, wenn die Leistungsreserve mehr als 3 MET über dem Durchschnitt der Altersgruppe liegt. Im Gegensatz dazu verdoppelt sie sich nahezu, liegt die Leistungsreserve um mehr als 2 MET unter dem Durchschnitt der Altersgruppe. Dies ist ein eindrucksvoller Beweis, dass körperliche Leistungsfähigkeit und der Erhalt derselben über alle Altersgruppen mit einer reduzierten kardialen Mortalität einhergeht.

 Studien zur KHK

Studie/ Jahr	Methode	Inzidenz (Endpunkt)		p- Wert	NNT= 1/ARR	NNH
		Verum	Kontrolle			
ACE-Hemmer						
CONSENSUS II 1992 [154]	Enalapril gegen Placebo, 6090 Patienten, 26 % Frauen, RR > 100/60, innerhalb 24 Stunden nach MI initial Infusion mit 1 mg Enalapril, dann oral Enalapril, 180 Tage Beobachtung, Studienabbruch wegen Letalität in der Hypotensions-Gruppe	GM: 10,2 % GM (Hypotension): 17%	GM: 11,0 % GM (Hypotension): 12%	0,26	125	Hypotension: 6 Letalität Hypo- tension: 20 Husten: 27
SAVE 1992 [121]	Captopril gegen Placebo, 2231 Patienten, 17 % Frauen, CHF mit EF < 40 %, 3-16 Tage nach MI, 42 Monate Beobachtung	GM 20 % KS: 16,9 %	GM: 25 % KS: 20,9 %	0,019 0,014	20 25	
AIRE 1993 [10]	Ramipril gegen Placebo, 2006 Patienten älter 18 J, 27 % Frauen, klinischer oder radiologischer Nachweis von CHF und 3-10 Tage nach MI, 15 Monate Beobachtung	GM 16,9 % Schwere oder therapie- resistente CHF 14 %	GM 22,6 % Schwere oder therapie- resistente CHF 18 %	0,002 0,008	18 25	
GISSI-3 1994 [61]	Lisinopril gegen Placebo, 19394 Patienten, 22 % Frauen, 24 Stunden nach MI, 6 Wochen Beobachtung	GM 6,3 %	GM 7,1 %	0,03	125	
TRACE 1995 [89]	Trandolapril gegen Placebo, 1749 Patienten älter 18 Jahre, 28 % Frauen CHF EF < 35 % und 3-7 Tage nach MI, 3 Jahre Beobachtung	GM 34,7 % KS 25,8 % HI 14,2 % RI 11,3 %	GM 42,3 % KS 33 % HI 19,6% RI 12,9 %	0,001 0,001 0,003 0,29	13 13 19 63	Husten: 8 Hypotension: 11 Hyperkaliämie: 43
SMILE 1995 [5]	Zofenopril gegen Placebo, 1556 Patienten 18-80 Jahre alt, 27 % Frauen, bis 24 Stunden nach vorderem MI, 6 Wochen Therapie, 1 Jahr Beobachtung	GM 10 % HI 2,2 %	GM 14,1 % HI 4,1 %	0,011 0,018	24 53	
ISIS-4 1995 [82]	Captopril vs. Placebo, 58050 Patienten innerhalb 24 Stunden nach vermutetem MI, 5 Wochen Beobachtung	GM 7,19 % Hypotension 20,9 %	GM 7,69 % Hypotension 11,0 %	0,02 0,02	200	10
HOPE 2000, [78, 163]	Ramipril vs. Placebo, 9297 Hochrisiko Patienten (Nachweis von Arteriosklerose oder Diabetes + weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor), älter als 55 Jahre, 27 % Frauen, 5 Jahre Beobachtung	KS 6,1 % KS + MI+ Apoplex 14,0 % GM 10,4 %	KS 8,1 % KS + MI+ Apoplex 17,8 % GM 12,2 %	< 0,001 < 0,001 < 0,005	50 26 55	
MICRO-HOPE 2000 [78]	Ramipril gegen Placebo, 3577 Patienten der HOPE Studie mit Diabetes, älter als 55 Jahre mit frischem kardiovaskulärem Ereignis oder wenigstens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, 38 % Frauen, 4,5 Jahre Beobachtung	GM 10,8 % KS 6,2 % KS+MI+Apoplex 15,3 % Husten 7 % Hypotension 2 %	GM 14,0 % KS 9,7 % KS+MI+Apoplex 19,8 % Husten 2 % Hypotension 1 %	0,004 0,0001 0,0004	31 29 22	20 100
EUROPA- Studie 2003 [162]	Perindopril gegen Placebo, 12218 Patienten mit KHK oder Z.n. MI, 15 % Frauen, Durchschnittsalter 60 Jahre, 4 Jahre Beobachtung	KS + MI + erfolgreiche Reanimation 8 %	KS + MI + erfolgreiche Reanimation 10 %	0,0003	50	Husten 45 Hypotension 142
PEACE Studie 2004 [167]	8290 Patienten mit KHK, EF > 40 %, 19 % Frauen, Durchschnitt 64 Jahre 60% mit Betablocker, 90% mit Thrombozytenaggregationshemmer, Trandolapril (4158) versus Placebo (4132), 4,8 Jahre Beobachtung	KM + MI + koronare Revaskularisation Trandaloprol: 21,9 %	KM + MI + koronare Revaskularisation: 22,5 %, 95%KI: 0,88 - 1,06	p=0,43	ns	

Abkürzungen zur Spalte »Inzidenz (Endpunkt) «

CHF = Congestive Heart Failure, **GM** = Gesamtmortalität,

HI = Herzinsuffizienz, **KS** = Kardiovaskuläre Sterblichkeit,

MI = Myocardinfarkt, **RI** = Re-Infarkt, **SCD** = Sudden Cardiac Death

» Studien zur KHK

Studie/ Jahr	Methode	Inzidenz (Endpunkt)		p- Wert	NNT= 1/ARR	NNH
		Verum	Kontrolle			

AT₁-Rezeptorantagonisten

VALIANT 2003 [120]	4703 Patienten, a) 4909 mit Valsartan, b) 4885 mit Valsartan + Captopril und c) 4909 mit Captopril, älter als 18 Jahre (Durchschnittsalter 65) mit Z.n. MI und EF < 35 %, 31 % Frauen, durchschnittl. Beobachtungszeit 24,7 Monate	GM Captopril 19,5 %	GM Valsartan 19,9 %	n.s.		
			GM Valsartan+ Captopril : 19,3 %			
		Studienabbruch wegen Hypotension Captopril 0,8 %	Studienabbruch wegen Hypotension Valsartan 1,4 %, Valsartan + Captopril 1,9 %	< 0,05		Vergleich Captopril mit Valsartan 166
				< 0,05		Vergleich Kombination zu Captopril 91

Betablocker

CAPRICORN 2001 [158]	Carvedilol vs. Placebo. 1959 Patienten mit akutem MI und EF < 40 %, 27 % Frauen, 1,3 Jahre Beobachtung	GM 12 %	GM 15 %	0,03	33	
Timolol Studie 1981 [166]	Timolol vs. Placebo, 1884 Patienten, bis 28 Tage nach MI, 22 % Frauen, 17 Monate Beobachtung	GM 10,4 %	GM 16,2 %	0,0001	17	
BHAT 1985 [55]	Propranolol vs. Placebo, 3837 Patienten, 5-21 Tage nach MI, 30-69 Jahre alt, 25 Monate Beobachtung	GM 7,2 %	GM 9,8 %	< 0,005	38	
Betablocker nach MI 1998 [60]	Krankenunterlagen von 201752 Medicare Patienten mit MI in den letzten 18 Monaten, 34 % davon mit Betablocker, 33 % Frauen, 24 Monate Beobachtung	GM 14,4 %	GM 23,9 % (RR CI 0,57-0,63)		11	

Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulantien

Studie zur Therapie nach STENTS 1996 [135]	Ticlopidine + ASS vs. Heparin + Phenprocoumon + ASS, 517 Patienten nach erfolgreichem Stent, 60 % Frauen, 30 Tage Beobachtung	KS + MI + ACVB 1,6 %	KS + MI + ACVB 6,2 %	0,01	22	
		Summe kardialer und nichtkardialer Ereignisse 2,7 %	Summe kardialer + nichtkardialer Ereignisse 16,5 %	< 0,001	7	
CREDO 2002 [151]	Clopidogrel vs. Placebo, jeweils + ASS, 2116 Patienten mit elektiver PCI, mindestens 21 Jahre alt, Durchschnittsalter 62 Jahre, 29 % Frauen, 28 Tage und 12 Monate Beobachtung	GM+MI+Revas-kularisation (28 Tage) 6,8 %	GM+MI+Revask. (28 Tage) 8,3 %	0,23	67	
		GM+MI+Revas-kularisation (12 Monate) 8,5 %	GM+MI+Revask. (12 Monate) 11,5 %	0,02		48
		Grössere Blutung 8,8 %	Größere Blutung 6,7 %	0,07	33	
CURE 2001 [159]	Clopidogrel vs. Placebo, jeweils + ASS, 12562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom innerhalb 24 Stunden, 39 % Frauen, Durchschnittsalter 64 Jahre, 1 Jahr Beobachtung	KS+MI+Apoplex 9,3 %	KS+MI+Apoplex 11,4 %	< 0,001	48	100
		Grössere Blutung 3,7 %	Größere Blutung 2,7 %	0,001		
		Lebensbedrohliche Blutung 2,2 %	Lebensbedrohliche Blutung 1,8 %	< 0,13		250
PCI-CURE 2001 [108]	Clopidogrel vs. Placebo, jeweils + ASS, 2658 Patienten der CURE-Studie, die eine PCI erhielten, 30 % Frauen, Durchschnittsalter 61 Jahre, Beobachtung 28 Tage und 8 Monate	KS+MI+Revask. (28 Tage) 4,5 %	KS+MI+Revask. (28 Tage) 6,4 %	0,03	53	
		KS+MI+Revask. (8 Monate) 6,0 %	KS+MI+Revask. (8 Monate) 8,0 %	0,047	50	
		Ereignisrate total (8 Monate) 8,8 %	Ereignisrate total (8 Monate) 12,6 %	0,002	26	
		Größere Blutung (28 Tage) 1,6 %	Größere Blutung (28 Tage) 1,4 %	0,69		200
		Größere Blutung (8 Monate) 2,7 %	Größere Blutung (8 Monate) 2,5 %	0,64		200
SARS 1998 [100]	ASS vs. ASS + Ticlopidin vs. ASS + Warfarin, 1653 Patienten mit erfolgreicher Stent-Implantation, 28 % Frauen, 30 Tage Beobachtung	ASS + Ticlopidin: GM + MI + Revask. 0,5 %	ASS: GM + MI + Revask. 3,6 %	0,001	32	
		ASS + Ticlopidin Blutung: 5,5 %	ASS Blutung: 1,8 %	0,02		27
		ASS + Ticlopidin: GM + MI + Revask. 0,5 %	ASS + Warfarin: GM + MI + Revask. 2,7 %	0,001	45	
		ASS Blutung 1,8 %	ASS + Warfarin Blutung: 6,2 %	0,02		24

Abkürzungen zur Spalte »Inzidenz (Endpunkt) «

CHF = Congestive Heart Failure, **GM** = Gesamtmortalität,**HI** = Herzinsuffizienz, **KS** = Kardiovaskuläre Sterblichkeit,**MI** = Myocardinfarkt, **RI** = Re-Infarkt, **SCD** = Sudden Cardiac Death

» Studien zur KHK

Studie/ Jahr	Methode	Inzidenz (Endpunkt)		p-Wert	NNT= 1/ARR	NNH
		Verum	Kontrolle			

Calciumantagonisten

CRIS 1996 [125]	Verapamil vs. Placebo, 1073 Patienten nach MI, 30-75 Jahre alt, Einnahmebeginn 7-21 Tage nach MI, 9 % Frauen, 24 Monate Beobachtung	GM 5,6 %	GM 5,4 %	n.s.		
		RI 7,3 %	RI 9,0 %	n.s.		
Diltiazem Studie 1988 [165]	Diltiazem vs. Placebo, 2466 Patienten nach MI, Einnahmebeginn 3-15 Tage nach MI, 21 % Frauen, 25 Monate Beobachtung	GM: 13,5 %	GM: 13,5 %	n.s.		
Diltiazem Studie 1986 [58]	Diltiazem vs. Placebo, 576 Patienten 24-72 Stunden nach MI, 25 % Frauen, Durchschnittsalter 61 Jahre, Beobachtungsdauer 14 Tage	RI: 5,2 %	RI: 9,3 %	0,0297	24	26
		Bradykardie < 40: 4,2 %	Bradykardie < 40: 0,3 %	< 0,01	24	26
SPRINT 1993 [59]	Nifedipin vs. Placebo, 1006 Patienten mit MI, innerhalb von 3 Stunden nach Aufnahme, 50-79 Jahre alt, 6 Monate Beobachtung	GM 18,7 %	GM 15,6 %	n.s.		32
ACCORD 1997 [92]	Molsidomin vs. Diltiazem, 700 Patienten, 3-18 Stunden vor Angioplastie Behandlungsbeginn, unter 70 Jahre alt, Beobachtung 6 Monate	GM + MI + Revask. 32,4 %	GM + MI + Revask. 32,2 %	n.s.		

Antibiotika

WIZARD-Studie 2003 [115]	7747 Patienten nach MI, 3 Monate Azithromycin gegen Placebo, 17 % Frauen, 14 Monate Beobachtung	GM 4 %	GM: 5 %	0,42	n.s.	
--------------------------------	---	--------	---------	------	------	--

Infektprophylaxe

FLUVACS Studie 2002 [65]	Grippeimpfung vs. Placebo, 200 Patienten mit akutem coronar Syndrom oder elektiver PCI, 65 % Männer, 6 Monate Beobachtung	KS 2 %	KS 8 %	0,01	17	
		GM + RI + Hospitalisation wg. Angina pectoris 11 %	GM + RI + Hospitalisation wg. Angina pectoris 23 %	0,009	8	

Invasive versus pharmakologische Therapie

RITA-2 1997 [126]	1018 Patienten mit KHK, PTCA innerhalb von 3 Monaten versus antianginöse Medikation (cross over zur PTCA möglich bei Beschwerdepersistenz), 18 % Frauen, 2,7 Jahre Beobachtung	PTCA: GM + GI 6,3 %	Medikation: GM + GI: 3,3 %	0,02!		34 (Cave grenzwertige Signifikanz)
		ACVB (Bypass-OP): 7,9 %	ACVB (Bypass-OP): 23 %		7	
		Angina Grad 2: 20,6 %	Angina Grad 2: 42,4 %		5	

Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Reduktion von Risikofaktoren

PREMIER Studie 2003 [177]	3 Interventions-Gruppen: a.: Verhaltensänderung mit etablierten Empfehlungen, b.: a plus DASH (Diät zur RR-Reduktion) und c.: allgemeine Ratschläge als Vergleichsgruppe, 810 Erwachsene, 60 % Frauen, RR systolisch 120-159, RR diastolisch 80-95, 6 Monate Beobachtung	a.: Gewichtsverlust > 6,8 kg 28,6 %	c.: Gewichtsverlust > 6,8 kg 6,2 %	< 0,001	4	
		b.: Gewichtsverlust > 6,8 kg 34,3 %	c.: Gewichtsverlust > 6,8 kg 6,2 %	< 0,001	3	
		a+b.: Entwicklung Hochdruck 12 %	c.: Entwicklung Hochdruck 26 %	< 0,001	7	
		a+b.: optimaler RR: 35 %	c.: optimaler RR: 19 %	< 0,001	6	
Lyon Diet Heart Study 1999 [105]	Mediterrane Diät vs. typische westliche Kost, randomisiert 605 Patienten mit Z.n. MI, jünger als 70 Jahre, 46 Monaten Beobachtung, Abbruch der Studie	KS + RI 4,6 %	KS + RI 14,6 %	<0,001	10	
		KS+RI+Angina pect. + Apoplex+HI+Embolien+KKH-Aufnahme 43,4 %	KS+RI+Angina pect. + Apoplex+HI+Embolien+KKH-Aufnahme 88,2 %	<0,002	2	
ENRICHD 2003 [161]	Verhaltenstherapie und Gruppentherapie (falls möglich) + SSRI (wenn indiziert) vs. usual care + SSRI (wenn indiziert), 2481 MI Patienten, 44 % Frauen, 29 Monate Beobachtung	Kardiovask. Ereignis 24,2 %	Kardiovask. Ereignis 24,1 %	n.s.		
		Depressionsscore HRSD-10,1	Depressionsscore HRSD-8,4	< 0,001		
		ESSI 5,9	ESSI 3,4	< 0,001		

Abkürzungen zur Spalte »Inzidenz (Endpunkt) «

CHF = Congestive Heart Failure, **GM** = Gesamtmortalität,

HI = Herzinsuffizienz, **KS** = Kardiovaskuläre Sterblichkeit,

MI = Myocardinfarkt, **RI** = Re-Infarkt, **SCD** = Sudden Cardiac Death

» Studien zur KHK

Studie/ Jahr	Methode	Inzidenz (Endpunkt)		p- Wert	NNT= 1/ARR	NNH
		Verum	Kontrolle			
MRFIT 1991 [99]	LTPA (leisure time physical activity), leicht (15 Min.), mittel (45 Min.) und stark (70 Min.) vs. keinen Sport, 12138 Männer, im Durchschnitt 46 Jahre alt, 10,5 Jahre Beobachtung in der Primärprävention	leicht: KS RR 1,0 mittel: KS RR 0,73 95 % CI (0,57-0,92) stark: KS RR 0,84 95 % CI (0,62-1,00)				
Studie zur Raucherentwöhnung 1983 [1]	1306 Männer mit MI. 1023 davon Raucher, davon geben 55 % das Rauchen innerhalb von 3 Monaten nach MI auf, 10,5 Jahre Beobachtung	GM + RI Raucher (3 Monate n. MI): 29 %	GM + RI Nichtraucher (3 Monate n. MI): 11 %	< 0,001	9	
Studie zur Bedeutung der Raucherentwöhnung und der Risikoentwicklung 1985 [127]	1873 Raucher mit erstmaligem MI, vs. 2775 Nichtraucher ohne MI, Männer, 20-54 Jahre alt	MI bei Rauchern: RR 2,9, 95 % CI (2,4-3,4) MI bei seit 1 Jahr Nichtrauchern: RR 2,0, 95 % CI (1,1-3,8) MI bei seit mehr als 1 Jahr Nichtrauchern: RR 1,0				
Zutphen Elderly Study 1998 [14]	820 Männer, 64-84 Jahre alt, Bewegung mit > 4 kcal/kg und Stunde, Gruppe 1 Std pro Tag vs. 15 Min pro Tag, Beobachtung 10 Jahre	GM: 37 %	GM: 59 %	< 0,01	5	
Studie zum Alkoholeinfluss 1998 [112]	Kein Alkohol vs. 1: 1-4 drink units (DU) pro Monat, 2: 2-6 DU pro Woche, 3: 1 DU pro Tag und 4: mehr als 2 DU pro Tag, 90150 Männer, davon 5358 mit MI und 84792 ohne MI, 40-84 Jahre alt, 5 Jahre Beobachtung	GM 1: 3,4 % GM 2: 2,6 % GM 3: 3,4 % GM 4: 3,4 %	GM 4,4 % GM 4,4 % GM 4,4 % GM 4,4 %	n.s. 0,016 n.s. n.s.	56 56 56 56	
Copenhagen – Male Studie 1996 [72] (Einfluss von Alkohol)	2826 Männer, abstinent versus A. ein bis 21 Drinks/Woche B. mehr als 21 Drinks/Woche (1 Drink = 10-12 g Alkohol), 53-54 Jahre alt, 6 Jahre Beobachtung	GM: Gruppe A: 8,7 % Gruppe B: 4,4 %	abstinent: GM 16,4 %		8	
Studie zur BMI Variabilität 1991 [102]	5127 Patienten, Eintritt mit 30-62 Jahren ohne KHK, 57% Frauen, 32 Jahre Beobachtung, Registrierung von BMI-Variabilität, Höhe, Anstiegsrichtung (plus oder minus) und Anstiegshöhe, hieraus Berechnung des Regressionskoeffizienten (RK), Vergleich der Gruppe mit geringer BMI-Variabilität mit Gruppe hoher Variabilität nach verschiedenen Modellen (Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren)	BMI hohe Variabilität: (Modell C) GM Männer: RR 1,65 95 % CI (1,32–2,06) GM Frauen: RR 1,27 95 % CI (1,01–1,61) KS Männer: RR 1,93 95 % CI (1,35-2,77) KS Frauen: RR 1,55 95 % CI (1,09-2,21)				
Studie zu Bewegung, Rauchen, Gewicht 1993 [118]	10269 Männer 45-84 Jahre alt, gesund bei Studienbeginn, teilweise Beginn mit Sport (> 4,5 metabolischen Äquivalenten bzw. mehr als 9 Meilen pro Woche Laufen), teilweise Aufgabe des Rauchens, teilweise Entwicklung einer Hypertonie und teilweise Gewichtsreduktion, 8 Jahre Beobachtung	GM Sportbeginn (> 9 Meilen/W): RR 0,78, 95 % CI (0,61-0,99) GM Nichtrauchen: RR 0,49, 95 % CI (0,38-0,63) GM BMI < 24: RR 0,75, 95 % CI (0,61-0,95) GM behandelte Hypertonie (< 130 mm Hg): RR 0,75, 95 % CI (0,61-0,95)	GM Sportbeginn (< 3 Meilen/W): RR 1,0 GM Rauchen (> 20 Zigaretten/Tag): RR 1,0 GM BMI > 26: RR 1,0 GM Hypertonie: RR 1,0	0,039 < 0,001 0,041 < 0,001		

Abkürzungen zur Spalte »Inzidenz (Endpunkt) «

CHF = Congestive Heart Failure, **GM** = Gesamtmortalität,**HI** = Herzinsuffizienz, **KS** = Kardiovaskuläre Sterblichkeit,**MI** = Myocardinfarkt, **RI** = Re-Infarkt, **SCD** = Sudden Cardiac Death

» Studien zur KHK

Studie/ Jahr	Methode	Inzidenz (Endpunkt)		p-Wert	NNT=1/ARR	NNH
		Verum	Kontrolle			
NORG Studie 2003 [16]	817 Patienten nach CABG (coronary artery bypass graft), zusätzlich leichte Depression (CES-D 16-26) oder milde bis schwere Depression (CES-D > 26) gegen keine Depression (CES-D < 16) 27 % Frauen, durchschnittlich 61 Jahre alt, 5 Jahre Beobachtung	Depression GM 19 %	keine Depression: GM 10 %	0,015		11 (1 von 11 wird durch die Depression sterben)
		Leichte Depression Hazard ratio: 1,08, 95 % CI (0,7-1,67)		n.s.		
		milde bis schwere Depression. Hazard ratio: 2,37, 95 % CI (1,40-4,00)		0,001		

Bedeutung von Risikofaktoren: Depression

Reviews und Metaanalysen

ACE-Hemmer Metaanalyse 1999 [43]	ACE-Hemmer vs. Placebo bis 14 Tage nach MI angesetzt, 15 Studien mit 15104 Patienten, 73-91 % Männer, im Durchschnitt 60 Jahre alt, 2-42 Monate Beobachtung		GM: Odds Ratio = 0,83, 95 % CI (0,71-0,97)			
			KS: Odds Ratio = 0,82, 95 % CI (0,69-0,97)			
			SCD: Odds Ratio = 0,80, 95 % CI (0,70-0,92)			
Thrombozyten-Aggregationshemmer Overview 1994 [6]	145 randomisierte Studien vs. Kontrolle und 29 randomisierte Vergleichsstudien mit wenigstens 1 monatiger Therapie, nach 1990	RI (1 Monat nach MI) 10 % RI (2 Jahre Beobachtung): 13 % Re-Apoplex (3 Jahre Beobachtung): 18 %	RI (1 Monat nach MI) 14 % RI (2 Jahre Beobachtung): 17 % Re-Apoplex (3 Jahre Beobachtung): 22 %			
Glycoprotein IIb/IIIa Metaanalyse 2002 [17]	6 Studien mit 31402 Patienten mit akutem Koronarsyndrom aber ohne persistierender ST-Erhöhung, Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren vs. Placebo, 35 % Frauen, 30 Tage Beobachtung	GM + MI 10,8 % Größere Blutung 2,4 %	GM + MI 11,8 % Größere Blutung 1,4 %			
Nifedipin Metaanalyse 1999 [149]	60 Studien Nifedipin vs. Placebo oder andere Substanz	GM + MI + Verschlechterung Angina pectoris 1,14 %	GM + MI + Verschlechterung Angina pectoris 0,72 %			
Nifedipin Metaanalyse 1995 [54]	16 Sekundärpräventionsstudien	RR 1,16 95 % CI (1,01-1,33)				
ASS-Risiko Metaanalyse 2000 [39]	24 randomisierte Studien, 66 000 Patienten, 28 Monate Beobachtung	Gastrointestinale Blutung 2,47 %	Gastrointestinale Blutung 1,42 %			95
Betablocker Metaanalyse 1987 [157]	9 Studien mit 13679 Patienten nach MI und 7 verschiedenen Betablockern. Beginn 4-48 Tage nach MI, 80 % Männer, Beobachtung 12-36 Monate	GM 5,36 %	GM 6,87 %			
Verapamil Overview 1998 [119]	14 Placebokontrollierte Studien zu Verapamil, 4000 Patientenjahre, Patienten nach MI, Beobachtung 48 Stunden bis 2 Jahre		RI: RR 0,79 95 % CI (0,65-0,97)	0,024		
			GM: RR 0,93 95 % CI (0,78-1,10)	0,4		
			GM + RI: RR 0,82 95 % CI (0,70-0,97)	0,016		
Bucher et al. Metaanalyse 2000 [21]	PTCA vs. Medikation bei KHK 6 Studien, 953 Patienten mit PTCA vs. 951 mit Medikation, 6 bis 57 Monate Beobachtung		Angina: RR 0,70 95 % CI (0,5 - 0,98)			
			MI: RR 1,42 95 % CI (0,9-2,25)			
			GM RR 1,32 95 % CI (0,65-2,70)			
Raucherentwöhnung, Review 2003 [33]	20 Kohortenstudien, 12603 Raucher mit KHK, davon gaben 5659 auf und 6944 rauchten weiter, 20 % Frauen, 55 Jahre Durchschnittsalter, 5 J. durchschn. Beobachtung	Patienten, die das Rauchen aufgaben: RR 0,64 95 % CI (0,58-0,71)				
Bewegung Metaanalyse 1991 [44]	14 Studien mit Männern, mehr als 196 kcal Verbrauch pro Tag durch zusätzliche Bewegung (Sport), 194764 Patienten	RR 1,37 95 % CI (1,27-1,48)				

Abkürzungen zur Spalte »Inzidenz (Endpunkt) «

CHF = Congestive Heart Failure, **GM** = Gesamtmortalität,

HI = Herzinsuffizienz, **KS** = Kardiovaskuläre Sterblichkeit,

MI = Myocardinfarkt, **RI** = Re-Infarkt, **SCD** = Sudden Cardiac Death

» Studien zur KHK

Studie/ Jahr	Methode	Inzidenz (Endpunkt)		p- Wert	NNT= 1/ARR	NNH
		Verum	Kontrolle			
Studie zur Sekundärprävention der KHK mit Statinen und Fibraten						
CARE 1996 [129] Pravastatin	Pravastatin vs. Placebo, 4159 KHK-Patienten, 21-75 Jahre Dauer 5 Jahre LDL-C 139 auf 98 mg/dl	GM: 8,6 %	GM: 9,4 %	n.s.	125	
LIPID 1998 [164] Pravastatin	Pravastatin vs. Placebo, 9014 KHK, 31-75 Jahre Dauer 6,1 Jahr, LDL 150 auf 113 mg/dl	GM: 11,0 %	GM: 14,1 %	< 0,001	32	
LIPID women subgroup 2003 [67] Pravastatin	Pravastatin vs. Placebo, 1516 Frauen mit KHK, 31-75 Jahre Dauer 6 Jahre, LDL von 158 auf 120 mg/dl	GM: 10,3 %	GM: 14,8 %	< 0,01	22	
PROSPER 2002 [141] Pravastatin	Pravastatin vs. Placebo, 5804 Gefäßkranke, 70-82 Jahre Dauer 3,2 Jahre LDL von 129 auf 97 mg/dl	GM: 14,1 %	GM: 16,2 %	< 0,014	48	
Heart Protection Study 2002 [71] Simvastatin	Simvastatin vs. Placebo, 20536 KHK, AVK, Diabetes, 40-80 Jahre alt, Dauer 5 Jahre LDL-C. 131 auf 92 mg/dl	GM: 12,9 %	GM: 14,7 %	0,0003	56	
Helsinki Heart Studie 1987 [51] Gemfibrozil	Gemfibrozil vs. Placebo, 4081 Männer 40-55 Jahre alt, Dauer: 5 Jahre mit Dyslipidämie (nicht HDL-C > 200 mg/dl)	GM: 2,19 %	GM: 2,07 %	n.s.	-	

Veränderung durch gesundheitspolitische Interventionen

DMP bei KHK, Review 2001 [107]	12 Studien zur Auswirkung von DMP KHK, 9803 Patienten, 58-100 % Männer, Durchschnittsalter 49-76 Jahre, Interventionsdauer 1-24 Monate	GM: RR 0,91 95 % CI (0,79-1,04) RI: RR 0,94 95 % CI (0,80-1,10)		n.s.		
		Betablocker Einsatz: RR 1,19 95 % CI (1,07-1,32)		n.s.		
		GM: CSE-Hemmer: RR 2,14, 95 % CI (1,92-2,38)				

Bedeutung von Risikofaktoren: Hypertonie, Reduktion durch RR Senkung

PROSPECTIVE Studie 2002 [124]	61 Studien, 958074 Patienten, 12,7 Millionen Personenjahre, mittlere Beobachtungszeit 12 Jahre, RR-Reduktion bei RR-Senkung von 20 mmHg systolisch vs. keine Senkung	RR (95 % CI) 0,49 (0,45-0,53) 0,54 (0,53-0,55) 0,67 (0,64-0,70) 0,36 (0,32-0,40) 0,43 (0,41-0,45) 0,67 (0,63-0,71)	Endpunkt in Altersgrup. KHK 40-49 J. KHK 60-69 J. KHK 80-89 J. Apoplex 40-49 J. Apoplex 60-69 J. Apoplex 80-89 J.			
Pittsburgh Epidemiology Diabetes Complications Study 2003 [117]	Type 1 Diabetiker, bei Diagnose jünger als 18 Jahre und ohne KHK, 603 Patienten, 50 % Frauen, 10 Jahre Beobachtung	Risikofaktor ohne KHK n. 10 Jahren Rauchen: 32,8 % Hypertonie: 9,9 % Dis. sym. Polyneuropathie: 20,3 % Card. autonome Neuropathie: 12,9 % Nephrop.: 17,2 % Mikroalbuminurie + Nephropathie: 38,8 % Insulinresistenz: 14,1 %	Risikofaktor mit KHK n. 10 Jahren Rauchen: 54,7 % Hypertonie: 34,3 % Dis. sym. Polyneuropathie: 52,8 % Card. autonome Neuropathie: 37,9 % Nephrop.: 48,1 % Mikroalbuminurie + Nephropathie: 71,3 % Insulinresistenz: 34,9 %	< 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001	5 4 3 4 3 3 5	

Abkürzungen zur Spalte »Inzidenz (Endpunkt) «

CHF = Congestive Heart Failure, **GM** = Gesamtmortalität,

HI = Herzinsuffizienz, **KS** = Kardiovaskuläre Sterblichkeit,

MI = Myocardinfarkt, **RI** = Re-Infarkt, **SCD** = Sudden Cardiac Death

➤ Übersicht über Risikomaße und statistische Kenngrößen

Beispiel aus der HOPE-Studie (modifiziert nach Lehmacher [97])

	kombinierter Endpunkt Herzinfarkt, Insult, kardiovaskulärer Tod		
Patienten mit	ja	nein	Summe
ACE-Hemmer	a = 651	b = 3994	a + b = 4645
Placebo	c = 826	d = 3826	c + d = 4652

Inzidenz	Inzidenz (= Risiko = Neuerkrankungsrate) der Exponierten: Inzidenz (Neuerkrankungsrate) der Nichtexponierten:	I_E $= a/a+b$ $= 651/4645$ $= 0,14$ (14,0 %) I_{NE} $= c/c+d$ $= 826/4652$ $= 0,178$ (17,8 %)
Absolute Risiko-reduktion (ARR)	Die Absolute Risikoreduktion errechnet sich aus der Differenz zwischen den Inzidenzen in der Placebo- und Verumgruppe (bzw. der beiden Studienarme) und zeigt, welcher Anteil der Behandelten von der Intervention profitiert.	ARR $= I_{NE} - I_E$ $= c/(c+d) - a/(a+b)$ $= 17,8\% - 14\%$ $= 3,8\%$ Punkte
Relatives Risiko (RR)	Das Relative Risiko setzt die Inzidenzen der Verum- und Placebogruppe in Beziehung und zeigt, zu welchem Prozentsatz das in der Placebogruppe aufgetretene Ereignis in der Verumgruppe auftritt. Ein $RR < 1$ bedeutet, dass die Patienten von der Intervention profitieren, in der Verumgruppe sind in diesem Fall nur 78 % der Ereignisse der Placebogruppe aufgetreten.	RR $= I_E / I_{NE}$ $= 14\% / 17,8\%$ $= 0,78$
Relative Risiko-reduktion (RRR)	Die Relative Risikoreduktion drückt die Verbesserung in Prozent aus. Sie wird berechnet als Anteil der absoluten Risikoreduktion am Risiko der Kontrollen, das als 100 % gesetzt wird. Im Beispiel würden 22 % der erkrankten Kontrollen von der Behandlung profitieren, 78 % nicht = therapieresistent.	RRR $= I_{NE} - I_E / I_{NE}$ $= ARR / I_{NE}$ $= 17,8\% - 14\% / 17,8\%$ $= 0,22$
Number needed to treat (NNT)	Die Number needed to treat errechnet sich aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion und zeigt die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern.	NNT _{Beobachtungsdauer in Jahren} $= 1/ARR$ $= 1/0,038 = 26$
Number needed to harm (NNH)	Die Number needed to harm kann aus den Risikoraten für unerwünschte Ereignisse berechnet werden. Hieraus lässt sich, vergleichbar der NNT, darstellen, bei wie vielen behandelten Personen mit einem unerwünschten Ereignis zu rechnen ist. Die ARR ist die Differenz der UAW-Risikoraten der beiden Behandlungsarme.	NNH _{Beobachtungsdauer in Jahren} $= 1/ARR$
95 %-Konfidenzintervall	Das 95 %-Konfidenzintervall überdeckt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % den wahren Wert und lässt Rückschlüsse auf die Signifikanz zu.	

➤ Übersicht über Risikomaße und statistische Kenngrößen

Das relative Risiko und die relative Risikoreduktion sagen nichts über das Ausgangsrisiko und geben keinen Anhaltspunkt, ob eine Maßnahme klinisch relevant ist. Um die Bedeutung einer Intervention richtig einschätzen zu können, muss man das Ausgangsrisiko bzw. die absolute Risikoreduktion

kennen. Wie das folgenden Beispiel zeigt, kann eine relative Risikoreduktion von 25 % bedeuten, dass zur Verhinderung eines Ereignisses je nach der Risikorate der Kontrollgruppe einmal 20 und einmal 2000 Personen behandelt werden müssen.

Veränderung wichtiger Messgrößen in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko

Risikorate der Kontrollgruppe	Risikorate der Interventionsgruppe	Relatives Risiko	Relative Risiko-reduktion	Absolute Risiko-reduktion	Number needed to treat
I_{NE}	I_E	RR $= I_E / I_{NE}$	RRR $= (I_{NE} - I_E) / I_{NE}$	ARR $= I_{NE} - I_E$	NNT $= 1/ARR$
0,2 oder 20%	0,15 oder 15%	0,75	0,25	0,05 oder 5%-Punkte	20
0,02 oder 2%	0,015 oder 1,5%	0,75	0,25	0,005 oder 0,5%-Punkte	200
0,002 oder 0,2%	0,0015 oder 0,15%	0,75	0,25	0,0005 oder 0,05%-Punkte	2000

Quelle: modifiziert nach Kunz [91]

- Evidenzstärke der Studien
- Stufen der Empfehlung

Die Entscheidungen über die Inhalte und Empfehlungen der hier vorliegenden Leitlinien basieren auf den Konsensentscheidungen der »Leitlinien-gruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie«.

Jede Leitlinie enthält für ihre Aussagen und Empfehlungen Evidenzkategorien nach den Stufen A, B und C, die auf folgende Weise ermittelt wurden: In einem ersten Schritt erfolgte ein Vergleich mit Aussagen evidenzbasierter Leitlinien. Deren Evidenzkategorien wurden für gleichlautende Empfehlungen in der vorliegenden hausärztlichen Leitlinie übernommen. In einem zweiten Schritt wurden für Aussagen, die nicht auf diese Weise mit Evidenzkategorien zu versehen waren, durch die Leitlinienautoren eigene Literaturbewertungen

vorgenommen und die Studien sowie die darauf basierenden Empfehlungen entsprechenden Evidenzkategorien (s. u.) zugeordnet. Empfehlungen mit der Kategorie C beruhen auf Expertenerfahrung; zu diesen Aussagen liegen gegenwärtig keine gut belegten Studien vor. In den vorliegenden Leitlinien werden die verwendeten Stufen in geschweiften Klammern – z. B. {A} – zitiert.

Das nachstehende Stufenschema (Evidenztypen und die Nachdrücklichkeit der Empfehlungen) basiert auf dem Schema der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, US Department of Health and Human Service, 1993 [171]) und wurde der Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guideline Network entnommen.

Einteilung der Evidenzstärke (level of evidence, Übersetzung in Anlehnung an ÄZQ [116])

Grad und Evidenztyp

- Ia** Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien
- Ib** Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- IIa** Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
- III** Evidenz aufgrund einer gut angelegten nicht-experimentellen deskriptiven Studie (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien)
- IV** Evidenz aufgrund von Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen *und/oder* klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Stufen der Empfehlung

- A** Beruhend auf den Graden Ia und Ib des Evidenztyps, d. h. die Empfehlung stützt sich auf Veröffentlichungen guter Qualität, die mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie enthalten.
- B** Beruhend auf den Graden IIa, IIb und III des Evidenztyps; d. h. die Empfehlung stützt sich auf gut angelegte, nicht randomisierte, klinische Studien.
- C** Beruhend auf Evidenzgrad IV, d. h. die Empfehlung leitet sich ab aus Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Die Stufe C weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin.

- Warum hausärztliche Leitlinien?
- Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Warum hausärztliche Leitlinien?

Es gibt zwar gegenwärtig bereits eine Vielzahl an Leitlinien, dennoch fehlt es an Handlungsempfehlungen, die sich auf häufige und typische Behandlungsanlässe beim Hausarzt beziehen. Aus diesem Grund wurde 1998 aus dem Kreis der Moderatoren der seit 1993 regelmäßig durchgeführten Pharmakotherapie zirkel in der KV Hessen die »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« in Zusammenarbeit mit PD Dr. Liselotte von Ferber (ehemalige Leiterin der Forschungsgruppe Primärmedizinische Versorgung, Köln) gegründet. Die Leitliniengruppe setzte sich zum Ziel, praxisingerechte, auf die Belange der hausärztlichen Versorgung zugeschnittene therapeutische Handlungsempfehlungen zu erarbeiten.

Der Hausarzt versorgt insbesondere chronisch kranke, ältere und multimorbide Patienten. Hierauf müssen die Leitlinien Bezug nehmen. Sucht man Studien, die die Therapieempfehlungen begründen, fällt auf, dass diese Patienten im Allgemeinen in klinischen Studien nicht eingeschlossen sind (häufig maximal 1 Begleitkrankheit). Das bedeutet, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den typischen, multimorbiden Hausarztpatienten stets besonders zu prüfen ist [83]. Dabei ist außerdem zu berücksichtigen, dass die üblicherweise bestehende Multimedikation zu schwer abschätzbaren Interaktionen und Complianceproblemen führen kann. Der Hausarzt ist deshalb gefordert, eine Auswahl von Medikamenten zu treffen.

Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Die Leitliniengruppe Hessen will den Hausarzt bei der Medikamentenauswahl unterstützen und hat sich deshalb bei der Aufzählung von Wirkstoffen in der Regel auf diejenigen beschränkt, die ihres Erachtens Wirkstoffe der ersten Wahl darstellen:

- Für das Arzneimittel liegt eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung vor,
- das Arzneimittel ist gut dokumentiert oder
- es besteht in der Leitliniengruppe ein Konsens über langjährige gute Erfahrungen in der hausärztlichen Praxis.

Selbstverständlich ist bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten auf andere nicht explizit in den Leitlinien genannte Wirkstoffe im Indikationsgebiet zurückzugreifen. Diese Abwägungen schließen auch die Empfehlung ein, dass bei Einleiten einer Therapie ein gesicherter therapeutischer Nutzen mit hoher Wahrscheinlichkeit bei einer verhältnismäßig großen Anzahl der zu behandelnden Patienten erreicht werden sollte. Die Anzahl der Patienten, die in Behandlung genommen werden muss, um bei **einem** Patienten einen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte stets mitbedacht werden (NNT: number needed to treat). Weiter muss der Hausarzt den möglichen Schaden des Arzneimittels abwägen, d. h. er muss die Relation zur NNH (number needed to harm) prüfen. In einigen Leitlinien sind die Endpunkte der wichtigsten Studien mit Angaben der Risiken und der NNT im Anhang dargestellt.

- Anforderungen an hausärztliche Betreuung
- Implementation und Evaluation

Besondere Anforderungen an die hausärztliche Betreuung

Der Hausarzt ist der Ansprechpartner für den chronisch Kranken. Er hat im Unterschied zum Klinikarzt zusätzlich noch andere Aspekte in der Therapie zu berücksichtigen, wie z. B. die Überwachung des Therapieerfolges anhand von klinischen Messgrößen, altersbedingte Besonderheiten in der Therapie, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, die Compliance und die Lebensqualität des Patienten sowie dessen Einbindung in die Therapieentscheidungen (shared decision making). Nicht zuletzt muss er auf die Wirtschaftlichkeit der Therapie achten. Zu den hausärztlichen Besonderheiten zählen auch die nichtmedikamentösen Verfahren, die in den hausärztlichen Leitlinien einen hohen Stellenwert haben und für die ebenfalls, soweit verfügbar, Studien und Evidenzstärken angegeben werden.

Die Beschränkung auf ausgewählte Wirkstoffe steht im Einklang mit Strategien zur Qualitätssicherung ärztlicher Verordnungsweise wie sie beispielsweise auch durch die WHO [38] oder auch im Rahmen von qualitätsgestützten Fortbildungsmaßnahmen und Qualitätssicherungsprogrammen in anderen Ländern gefordert und umgesetzt werden.

Implementation und Evaluation der Leitlinie

Die von der Leitliniengruppe erarbeiteten Leitlinien werden zunächst mit den Moderatoren der Pharmakotherapie zirkel diskutiert und ggf. überarbeitet. Die Implementation der Leitlinien erfolgt über die Zirkelarbeit. Jeder Teilnehmer erhält nicht nur eine Fassung der Leitlinie, sondern auch Materialien (sog. Manuale) zum Thema der Zirkelsitzung mit einer Einführung in das zu besprechende Krankheitsbild und seine Therapie. Die Unterlagen enthalten außerdem, beruhend auf den Verordnungen und Diagnosen aus den Praxen der Teilnehmer, eine Verordnungsanalyse, aus der mit Hilfe zentraler Indikatoren der Stand der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen, die sich auf die Pharmakotherapie beziehen, deutlich wird.

Nach Abschluss der Zirkelarbeit erfolgt die Evaluation, d. h. die Verordnungsdaten vor und nach der Zirkelarbeit werden in Bezug auf die Indikatoren zur Qualität und Wirtschaftlichkeit der Therapie vergleichend dargestellt und in einer eigenen Sitzung in den Pharmakotherapie zirkeln diskutiert.

Um Hinweise zur Beurteilung der Relevanz und zur Akzeptanz der Leitlinienempfehlungen zu erhalten, erfolgt durch die PMV forschungsgruppe in jeder Zirkelsitzung eine kurze Befragung zu den Leitlinien. Die Ergebnisse werden sowohl den Zirkelteilnehmern als auch der Leitliniengruppe vorgestellt.

Evidenzbasierte Patienteninformationen

- <http://www.akdae.de>
- <http://www.gesundheitsinformation.de>
- <http://www.herzstiftung.de>
- <http://www.patienten-information.de>
- <http://www.patientenleitlinien.de>
- <http://www.paritaet.org/hochdruckliga>
- <http://pharmnet-bund.de>

Rechtliche Hinweise zur Nutzung der Leitlinien – Haftungsausschluss

- Adressat der hausärztlichen Leitlinien sind Ärzte. Anfragen von Patienten können nicht beantwortet werden. Die Therapiehinweise stellen keine Empfehlung zur Selbstbehandlung für Patienten dar.
- Die Leitlinien wurden von Ärzten, den Mitgliedern der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« mit großer Sorgfalt und unter Heranziehung aktueller Literatur erarbeitet. Dennoch kann für die Richtigkeit und Vollständigkeit keine Haftung übernommen werden.
- Dosierungsangaben wurden auf der Grundlage aktueller pharmakologischer Literatur und nach Herstellerangaben erstellt. Dennoch gilt auch hier die Eigenverantwortlichkeit; maßgeblich sind die Hinweise in den Packungsbeilagen und Fachinformationen. Die Hinweise auf Interaktionen und Nebenwirkungen stellen immer eine Auswahl dar.

Die Leitlinie und den allgemeinen Leitlinienreport sowie hausärztliche Leitlinien zu verwandten Themen finden Sie im Internet unter

www.pmvforschungsgruppe.de
> publikationen > leitlinien

oder auf den Seiten des ÄZQ:

Leitlinie:
www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenkhk

Allgemeiner Leitlinienreport:
www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenleitlinienreport

Leitlinie zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenherzinsuffizienz

Leitlinie zur Behandlung der Hypertonie

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenhypertonie

Leitlinie zur Behandlung der Hyperlipidämie

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessendyslip

Downloads nur zur persönlichen Nutzung