



# NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN

## Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Langfassung



Version 7.0  
AWMF-Register-Nr. nvl-004

### Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2024 NVL-Programm



Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004) zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter [register.awmf.org/de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/fachgesellschaft/NVL](https://register.awmf.org/de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/fachgesellschaft/NVL) enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

### Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion (bis 31.12.2024 am ÄZQ) mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Träger des NVL-Programms unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne deren schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

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

## Informationen zur aktuellen Version

Die Version 7 der NVL Chronische KHK enthält Überarbeitungen in den Kapiteln

- Definition;
- Epidemiologie;
- Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK;
- Medikamentöse Therapie, insbesondere zur Thrombozytenaggregationshemmung und Lipidsenkung sowie
- Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung.

Alle weiteren Kapitel wurden durch die Leitliniengruppe hinsichtlich Aktualität und Gültigkeit bestätigt. Eine strukturelle Anpassung der Hintergrundtexte erfolgte in den nicht überarbeiteten Kapiteln nicht. Dies wurde für eine zukünftige Aktualisierung vorgesehen.

## Impressum

### HERAUSGEBER

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

### sowie

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung, chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V. (BAG SELBSTHILFE)
- Bundesverband Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V. (GSD)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaft e. V. (DGPTW)
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)
- Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation e. V. (DGVM)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V. (DGZMK)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) haben an dieser NVL mitgearbeitet. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung lag die formale Zustimmung der beiden Fachgesellschaften noch nicht vor.

### REDAKTION UND PFLEGE

(bis 31.12.2024)

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



## KORRESPONDENZ

(bis 31.12.2024)

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien  
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin  
Tel.: 030-4005-2508 – Fax: 030-4005-2555  
E-Mail: [nvl@azq.de](mailto:nvl@azq.de)  
Internet: [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte bis 31.12.2024 nur an diese Adresse –

## GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am 15. August 2024 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zum 14. August 2029 gültig.

## FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (das vorliegende Dokument);
- Leitlinienreport mit Evidenztabellen;
- Patientenleitlinie;
- weitere Patientenmaterialien wie Entscheidungshilfen, Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des AWMF-Leitlinien-Registers [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004).

## BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, Version 7.0. 2024 [cited: YYYY-MM-DD]. [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004).

Internet: [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

**AUTOR\*INNEN DER VERSION 7**

<b>Autor*innen</b>	<b>Fachgesellschaft/Organisation</b>	<b>Abkürzung</b>
Dr. Olaf Rose, PharmD (ab 01.03.2023)	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker	AMK
Ina Richling, PharmD (ab 01.03.2023)		
Dr. Birke Schneider	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	AkdÄ
Prof. Dr. Bernd Mühlbauer (ab 27.02.2023)		
Hans Brink	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung, chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V. (BAG SELBSTHILFE)/Bundesverband Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland e. V.	GSD
Prof. Dr. Thomas Kühlein	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.	DEGAM
Prof. Dr. Erika Baum		
Dr. Jörg Haasenritter		
Dr. Günther Egidi		
Prof. Dr. Diana Rubin	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.	DGEM
Prof. Dr. Markus Gosch (ab 13.04.2023)	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V.	DGG
Prof. Dr. Dirk Westermann (ab 12.12.2023)	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.	DGIM
Prof. Dr. Karl Werdan (bis 15.11.2023)		
Prof. Dr. Claudius Jacobshagen		
Prof. Dr. Lars Eckardt (ab 01.04.2023)	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.	DGK
Prof. Dr. Alexander Ghanem (ab 23.01.2024)		
Prof. Dr. Gert Richardt		
Prof. Dr. Christiane Tiefenbacher (bis April 2023)		
Prof. Dr. Steffen Massberg		
Prof. Dr. Frank Bengel	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.	DGN
Prof. Dr. Oliver Lindner		
Franziska Wefer (ab 02.05.2023)	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V.	DGP
Anke Kampmann (ab 02.05.2023)		
Robert-Christopher Eschke (ab 28.02.2023)	Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaft e. V.	DGPTW
Katrin Rösner (ab 28.02.2023)		
Prof. Dr. Bernhard Schwaab (bis 31.12.2023)	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e. V.	DGPR
Dr. Norbert Henke (ab 01.01.2024)		
Prof. Dr. Christian Albus	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V.	DGPM
Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen		
Prof. Dr. Bernhard Schwaab (bis 31.12.2023)	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V.	DGRW
Dr. Norbert Henke (ab 01.01.2024)		
Prof. Dr. Bernd Sanner	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.	DGSM
Prof. Dr. Christoph Schöbel		
Prof. Dr. Andreas Nieß	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V.	DGSP
Prof. Dr. Stephan Jacobs	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V.	DGTHG
Prof. Dr. Jochen Cremer		
Prof. Dr. Matthias Thielmann		
Prof. Dr. Torsten Doenst		
Prof. Dr. Heike Spaderna	Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation e. V.	DGVM
Prof. Dr. Claus Vögele		

Autor*innen	Fachgesellschaft/Organisation	Abkürzung
Prof. Dr. Carolina Ganß	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e. V.	DGZMK
Prof. Dr. Nadine Schlüter		
Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V.	DKPM
Prof. Dr. Christian Albus		
Prof. Dr. David Maintz	Deutsche Röntgengesellschaft e. V.	DRG
Prof. Dr. Jörn Sandstede		
Prof. Dr. Dr. Marc Dewey (ab 06.03.2023)		
Prof. Dr. Jost Langhorst	Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	GPT
Dr. Petra Klose		

#### METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Die hier aufgeführten Personen waren an der Aktualisierung der Version 7 der NVL Chronische KHK beteiligt.

- Prof. Dr. Ina Kopp; Ina Müller  
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Katrin Krueger; Dr. Christina Brockamp; Dr. Juliane König; Peggy Prien; Sabine Schüler; Dr. Sabine Schwarz; Svenja Siegert; Corinna Schaefer (ÄZQ)

## Inhaltsverzeichnis

Informationen zur aktuellen Version .....	3
Impressum .....	4
I Einführung .....	11
II Zielsetzung .....	12
III Organisation und methodisches Vorgehen.....	12
IV Patient*innenbeteiligung.....	12
1 Definition.....	13
1.1 Definition.....	13
1.2 Schweregrade und Klassifizierungen .....	13
2 Epidemiologie.....	15
3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK .....	18
3.1 Vorbemerkungen: stenosierende KHK.....	18
3.2 Differentialdiagnose .....	18
3.2.1 Hausärztliche Versorgungsebene .....	18
3.2.2 Kardiologische Versorgungsebene .....	19
3.3 Algorithmus: Diagnostisches Vorgehen bei (Verdacht auf) eine stabile stenosierende KHK .....	19
3.4 Anamnese und körperliche Untersuchung .....	21
3.4.1 Hausärztliche Versorgungsebene .....	22
3.4.2 Spezialfachärztliche Versorgungsebene .....	25
3.4.3 Basisdiagnostik .....	27
3.4.4 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie .....	28
3.4.5 Invasive Koronarangiographie .....	40
3.5 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung .....	41
3.5.1 Prognoseabschätzung aus der nicht-invasiven Diagnostik.....	41
3.5.2 Vitalitätsdiagnostik bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz .....	42
3.5.3 Psychosoziale Diagnostik.....	43
4 Monitoring.....	46
4.1 Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patient*innen mit gesicherter stenosierender KHK .....	46
5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung.....	48
5.1 Partizipative Entscheidungsfindung .....	48
5.2 Evidenzbasierte Patientenmaterialien .....	51
5.3 Individuelle Therapieziele .....	51
5.4 Lebensqualität .....	52
5.5 Adhärenz .....	53
5.6 Selbstmanagement.....	55
5.7 Multimorbidität .....	56
6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie.....	57
6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz .....	57
6.2 Training und Bewegung.....	58
6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik .....	58

6.2.2 Training.....	59
6.2.3 Begriffsdefinitionen und Intensität.....	60
6.3 Ernährung .....	62
6.4 Gewichtsmanagement.....	64
6.4.1 Messen von Übergewicht.....	64
6.4.2 Adipositas-Paradox bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung .....	64
6.4.3 Gewichtsreduktion.....	64
6.5 Alkoholkonsum .....	65
6.6 Tabakkonsum .....	66
6.7 Psychosoziale Risikofaktoren und psychische Komorbidität .....	67
6.7.1 Behandlung psychosozialer Faktoren .....	67
6.7.2 Psychotherapeutische/medikamentöse Behandlung .....	68
<b>7 Medikamentöse Therapie.....</b>	<b>69</b>
7.1 Hinweis zum Off-Label-Use.....	69
7.2 Thrombozytenaggregationshemmer .....	69
7.2.1 Stabile KHK .....	70
7.2.2 Zustand nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) bei stabiler KHK .....	76
7.2.3 Zustand nach akutem Koronarsyndrom .....	86
7.3 Lipidsenker .....	86
7.3.1 Statine .....	86
7.3.2 Strategien der Lipidsenkung.....	91
7.3.3 Bempedoinsäure .....	96
7.3.4 Ezetimib.....	97
7.3.5 PCSK9-Hemmer.....	98
7.3.6 Lipidapherese .....	101
7.4 Betarezeptorenblocker .....	102
7.5 Hemmer des RAA-Systems.....	103
7.5.1 ACE-Hemmer .....	103
7.5.2 AT1-Rezeptorantagonisten .....	104
7.5.3 Aldosteronantagonisten.....	104
7.5.4 SGLT2-Inhibitoren, GLP1-RA .....	104
7.6 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris (Herzenge) .....	105
7.6.1 Anfallskupierung .....	105
7.6.2 Antianginöse Dauertherapie.....	105
7.7 Weitere Maßnahmen .....	107
7.7.1 Grippeschutzimpfung .....	107
7.7.2 Komplementäre und alternative Therapien .....	108
<b>8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG) .....</b>	<b>109</b>
8.1 Einführung und Hintergrund .....	109
8.2 Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) als Unterstützung bei der invasiven Therapie.....	109
8.3 Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die invasive Therapie .....	110
8.3.1 Therapieziel Verbesserung der Prognose.....	111
8.3.2 Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität .....	117
8.4 Wahl des invasiven Verfahrens .....	118
8.4.1 Koronare Eingefäßerkrankung – Isolierte Stenose des RIVA.....	119
8.4.2 Mehrgefäßerkrankung .....	119

8.4.3 Mehrgefäßerkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus .....	121
8.4.4 Hauptstammstenose .....	122
8.4.5 Zusammenfassung: Empfehlungen nach erfolger Indikationsstellung .....	125
<b>9 Rehabilitation.....</b>	<b>126</b>
9.1 Phase I: Frühmobilisation .....	126
9.2 Phase II: Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation .....	126
9.2.1 Schnittstellen und Zeitablauf .....	126
9.2.2 Indikationen zur Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation .....	127
9.2.3 Inhalte der Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation .....	128
9.3 Phase III: Langzeitbehandlung .....	129
<b>10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung.....</b>	<b>131</b>
Tabellenverzeichnis.....	136
Abbildungsverzeichnis .....	138
Abkürzungsverzeichnis .....	139
Patientenblätter und Entscheidungshilfen.....	143
<b>Anhang.....</b>	<b>147</b>
Tabellen: Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK .....	147
Tabellen: Medikamentöse Therapie .....	150
Literatur .....	162

## I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die Version 7 der NVL Chronische KHK konsentiert. Die Beteiligung von Patient\*innen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG) und dem FORUM chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet. Zudem wurde für die Version 7 der NVL Chronische KHK eine anonyme, elektronische Umfrage unter Menschen mit einer KHK und deren Angehörigen durchgeführt (siehe auch Leitlinienreport).

### Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [1,2].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der bei der/dem jeweiligen Betroffenen vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [3].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung von Patient\*innen Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [1].

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

### Empfehlungsgrade

Die Graduierung der Empfehlungen folgte dem in Tabelle 1 dargestellten Grundprinzip. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen ergänzen Pfeilsymbole die Empfehlungen.

**Tabelle 1: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen (modifiziert nach [1])**

Symbol	Formulierung	Beschreibung	Empfehlungsgrad
↑↑	soll	Starke Positiv-Empfehlung	A
↑	sollte	Positiv-Empfehlung	B
↔	kann erwogen werden/kann verzichtet werden	Offene Empfehlung	0
↓	sollte nicht	Negativ-Empfehlung	B
↓↓	soll nicht	Starke Negativ-Empfehlung	A

Die in der NVL verwendete Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [4], an dem AWMF-Regelwerk [1].

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [3].

## II Zielsetzung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patient\*innen mit KHK. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der Praxis.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Betroffenen gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [3].

Konkret erhoffen sich die Autor\*innen und Herausgebenden der NVL Chronische KHK dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

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

## III Organisation und methodisches Vorgehen

Nationale VersorgungsLeitlinien erfüllen alle Anforderungen an S3-Leitlinien gemäß AWMF-Regelwerk [1]. Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess.

Hinter jeder Empfehlungsnummer ist vermerkt, ob die Empfehlung auf der kritischen Bewertung der Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche beruht oder konsensbasiert ausgesprochen wurde (e oder k). Des Weiteren ist ersichtlich, ob die Empfehlung neu formuliert („neu“), eine zuvor bestehende Empfehlung geprüft und angepasst („modifiziert“) oder sie nach Prüfung durch die Leitliniengruppe ohne Änderungen aus der vorherigen Auflage bzw. Version übernommen wurde („bestätigt“).

Für detaillierte Informationen zur Methodik (z. B. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Patientenbeteiligung, Auswahl und Bewertung der Evidenz, Konsensprozess, Umgang mit Interessenkonflikten) siehe Leitlinienreport zur Version 7 [5] der NVL Chronische KHK (abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)).

## IV Patient\*innenbeteiligung

Neben der im NVL-Programm obligatorischen Partizipation von Patient\*innen als Autor\*innen der NVL (siehe NVL-Methodenreport [4]) wurde für die Version 7 der NVL KHK erstmalig ein Survey durchgeführt, um Erfahrungen von Betroffenen in der Versorgung von KHK strukturiert erheben zu können. Eine ausführliche Ergebnisdarstellung findet sich im Supplement zum Leitlinienreport der Version 7 (abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)).

## 1 Definition

### 1.1 Definition

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die klinisch relevante Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien, die in der Regel progradient verläuft. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Eine KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden und manifestiert sich typischerweise als Angina pectoris (s. a. Kapitel 3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK). Abhängig von Häufigkeit und Intensität ist bei Angina-pectoris-Beschwerden oder Belastungsdyspnoe die Lebensqualität vermindert. Eine KHK kann sich aber auch ausschließlich über eine Herzinsuffizienz und/oder Herzrhythmusstörungen manifestieren.

Grundsätzlich ist bei der KHK zwischen der chronischen Form (Chronisches Koronarsyndrom, CCS) und dem akuten Ereignis (Akutes Koronarsyndrom, ACS) zu unterscheiden – wobei unterschiedlich lange, chronische Phasen mit akuten, instabilen Phasen wechseln können. Unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) werden dabei die Episoden der KHK zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind; hierzu gehören die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Das „Akute Koronarsyndrom“ ist nicht Gegenstand der vorliegenden NVL Chronische KHK. Es wird auf die Leitlinien der DGK, ESC, SIGN, NICE, ACC/AHA verwiesen (vgl. auch weiterführende Information).

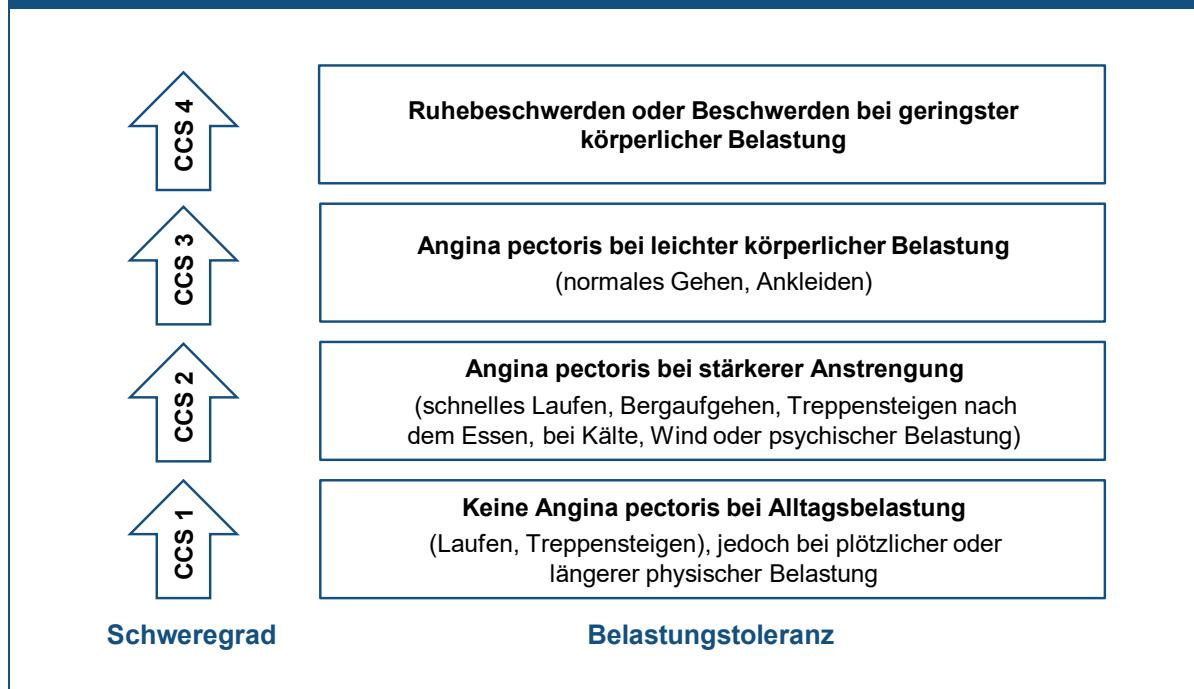
Die vorliegende NVL befasst sich mit der Diagnostik, Therapie und Versorgungscoordination der chronischen KHK beziehungsweise des Chronischen Koronarsyndroms (CCS). Die Primärprävention der KHK wird nicht thematisiert. Hierfür wird auf andere Leitlinien verwiesen (vgl. auch weiterführende Information).

#### Weiterführende Information: Weitere Quellen

Für verwandte Krankheitsbilder verweist die Leitliniengruppe auf weitere Leitlinien sowie Pocketleitlinien (z. B. zur Primärprävention oder dem Akuten Koronarsyndrom) u. a. der [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.](#) – z. B. die S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024)); der [European Society of Cardiology \(ESC\)](#) – z. B. die European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice oder die ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes sowie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

## 1.2 Schweregrade und Klassifizierungen

Das klinische Bild der chronischen KHK ist sehr variabel. Betroffene können asymptomatisch sein – und das auch, wenn Myokardischämien auftreten (Silent myocardial ischemia, stumme Myokardischämien), sie können unter Belastungsdyspnoe oder unter der als typisch angesehenen belastungsabhängigen Angina pectoris leiden. Die stabile Angina pectoris ist definiert als durch körperliche oder psychische Belastung reproduzierbarer Thoraxschmerz, der in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin verschwindet. Abhängig von der individuellen Belastungstoleranz werden nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) verschiedene Schweregrade der stabilen Angina pectoris unterschieden [6] (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1: Einteilung der Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society**

## 2 Epidemiologie

### Rationale

Die ischämischen Herzkrankheiten führen in Deutschland die Todesursachenstatistik an. Auch der Anteil an der Krankheitslast bei der KHK wird, im Vergleich zu anderen chronischen Krankheiten, durch Todesfälle dominiert. Mit einer Prävalenz von rund 6% (~4,32 Mio. Betroffene in 2021) in Deutschland [7] und einer hohen Krankheitslast (2 321 DALY je 100 000 EW (Einwohner)) [8] ist die KHK eine relevante chronische Krankheit in der Bevölkerung, deren Häufigkeit und Krankheitslast mit dem Alter ansteigen. Ab einem Alter von 60 Jahren erreicht die Prävalenz der KHK für die Versorgung relevante Werte (> 5%). Die Prävalenz ist unter Männern höher als unter Frauen. Der Bildungsstatus als sozioökonomischer Einflussfaktor, der Sozialstatus sowie die räumliche Zuordnung beeinflussen die Prävalenz und Krankheitslast, wobei der Osten Deutschlands, ein niedriger Sozialstatus sowie untere Bildungsgruppen eine höhere Häufigkeit der KHK sowie teilweise eine gesteigerte Krankheitslast aufweisen. Insgesamt wird die Prävalenz als leicht sinkend im Zeitverlauf über die letzten etwa 10 Jahre angegeben.

### Evidenzgrundlage

Die herangezogene Evidenz entstammt der themenübergreifenden Recherche der NVL und beinhaltet vorrangig epidemiologische Daten aus dem deutschen Versorgungskontext [7–12]. Zudem wurden Daten aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes aktualisiert ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), z. g. 04.10.2023) [13].

### Evidenzbeschreibung

Laut Todesursachenstatistik 2021 sind die ischämischen Herzkrankheiten mit 121 172 Sterbefällen und 120,4 Sterbefällen je 100 000 Einwohnern (EW, altersstandardisiert, Standardbevölkerung, Deutschland 2011) die häufigste Todesursache unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland (340 619 Sterbefälle von 1 023 687 Sterbefällen in der Todesursachenstatistik, verursacht durch Krankheiten, Verletzungen und Vergiftungen; 332,3 Sterbefälle je 100 000 EW, altersstandardisiert von 1 041,3 Sterbefällen je 100 000 EW; [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)). Zu einer Unsicherheit bei der Sterbediagnose auf den Todesbescheinigungen kommt ein säkularer Trend in der kardialen Sterblichkeit hinzu: zwischen 1998 und 2013 hat sie sich halbiert – Sterblichkeit durch KHK in Deutschland in 1998 und 2013 bei Frauen 102,5 zu 51,4 je 100 000 EW und bei Männern 197,2 zu 105,0 je 100 000 EW (Sterberaten standardisiert auf die alte Europastandardbevölkerung) [13].

Die Diagnoseprävalenz der KHK in Deutschland ist nach Angaben aus Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung bzw. vertragsärztlichen Abrechnungsdaten zwischen 2015 bzw. 2017 und 2021 leicht gesunken – alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseprävalenz (Koronare Herzkrankheit) in 2021 bei 5,72% (~4,32 Mio. Betroffene absolut) [7] gegenüber einer alters-, geschlechts- und morbiditätsadjustierten 1-Jahresprävalenz in 2017 bei 5,94% (4,91 Mio. Betroffene aus 82,7 Mio. Menschen absolut) [9]. Auch Befragungsdaten aus Deutschland geben diese Angaben wieder – Bestehen einer KHK in 2020 bei 5,8% (95% KI 5,4; 6,3%) über die vergangenen 12 Monate [10].

Die Prävalenz der KHK unter Männern ist dabei größer als bei Frauen (8,20% vs. 3,87% in 2021 [7] bzw. 6,90% vs. 5,01% in 2017 [9]), wobei die Abnahme der Prävalenz als geschlechterunabhängig angegeben ist [7,9]. Ab einem Alter von 60 Jahren erreichen die Prävalenzwerte eine für die Versorgung relevante Größe (> 5%), die mit dem Alter zunimmt und im hohen Alter (85+ bzw. 90+ Jahre) den Höchstwert erreicht [7,9,10] – 85+ Jahre: Prävalenz (2017) 35,2%: Frauen 30,1% und Männer 43,2% [9] sowie (2020, aus Befragungsdaten) Frauen 18,9% (95% KI 15,3; 23,1) und Männer 21,9% (95% KI 17,7; 26,8) [10]; 90+ Jahre: Diagnoseprävalenz (2021) Frauen 27,62% und Männer 42,77% [7]. Neben männlichem Geschlecht und höherem Alter ist auch ein niedriger sozialer Status mit einer höheren Lebenszeitprävalenz einer KHK (inklusive Herzinfarkt) verbunden (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [12]**

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

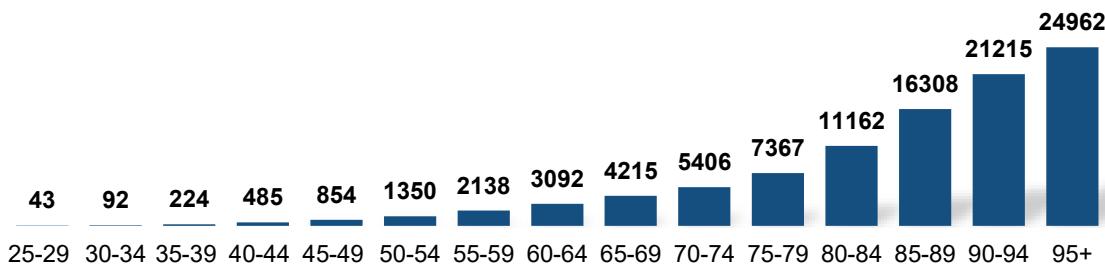
Die Verteilung nach Bundesland bzw. KV-Bereich unterscheidet sich durch die Datengrundlage sowie die räumliche Verteilung zwischen den angegebenen Quellen, wobei sich die Trends ähneln und Sachsen-Anhalt in den Jahresschnitten jeweils die höchsten Prävalenzwerte für die KHK aufweist, gefolgt vom Saarland bzw. Thüringen [7,9] – Diagnoseprävalenz nach KV-Bereich (2021) im Detail: Baden-Württemberg 4,86%; Hamburg 5,20%; Bayern 5,21%; Bremen 5,25%; Hessen 5,46%; Niedersachsen 5,47%; Westfalen-Lippe 5,70%; Sachsen 5,71%; Berlin 5,79%; Rheinland-Pfalz 5,84%; Schleswig-Holstein 5,86%; Nordrhein 6,18%; Brandenburg 6,54%; Mecklenburg-Vorpommern 6,67%; Thüringen 6,68%; Saarland 6,69%; Sachsen-Anhalt 8,00% [7].

Eine weitere Arbeit ergänzt Informationen zur Krankheitslast (DALY: Summe aus „durch Sterblichkeit verlorene Lebensjahre“, YLL) und „mit gesundheitlichen Einschränkungen oder in Krankheit verbrachte Lebensjahre“, YLD) insgesamt in Deutschland sowie u. a. bei Betroffenen mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) [8].

Die koronare Herzkrankheit (KHK) trug dabei in der untersuchten Kohorte am meisten zur Krankheitslast in Deutschland bei (2 321 DALY je 100 000 EW (Einwohner) für die KHK; Frauen 1 690 DALY je 100 000 EW; Männer 2 969 DALY je 100 000 EW – von 14 584 DALY je 100 000 EW gesamt in Deutschland; Frauen 14 303 DALY je 100 000 EW; Männer 14 872 DALY je 100 000 EW) [8]. Auch die Krankheitslast steigt mit dem Alter rapide an (Abbildung 2) [8]. Der Anteil an der Krankheitslast bei der KHK wird, im Vergleich zu anderen chronischen Krankheiten, durch Todesfälle dominiert (YLL) – Anteil der DALY bei rund 90% [8].

**Abbildung 2: Krankheitslast der Koronaren Herzkrankheit nach Altersklassen, Deutschland, 2020 (nach [8])**

Krankheitslast der KHK in Deutschland, nach Altersklassen  
(DALY je 100 000 Einwohner, altersstandardisiert)

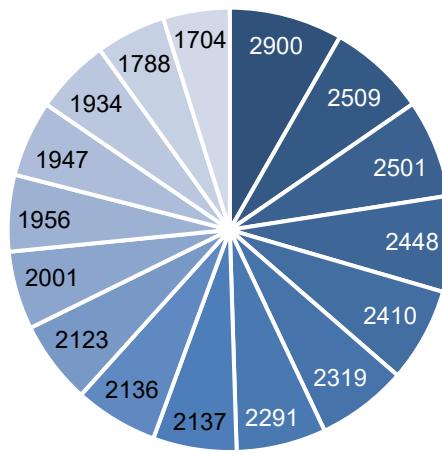


Krankheitslast in DALY: Summe aus „durch Sterblichkeit verlorenen Lebensjahren“, YLL und „mit gesundheitlichen Einschränkungen oder in Krankheit verbrachten Lebensjahren“, YLD

Der Bildungsstatus wird als sozioökonomischer Einflussfaktor auf die Häufigkeit der KHK angegeben – bei Frauen: untere Bildungsgruppe bei 9,8% (95% KI 7,7; 12,4) zur obere Bildungsgruppe bei 2,3% (95% KI 1,9; 2,8); Männer: untere Bildungsgruppe bei 6,5% (95% KI 4,3; 9,6) zur obere Bildungsgruppe bei 5,8% (95% KI 5,2; 6,5) [10]. Die KHK zeigt zudem im Osten Deutschlands eine höhere Krankheitslast auf (z. B. Sachsen-Anhalt im Bereich von 2 601 bis 2 977 DALY pro 100 000 EW (altersstandardisiert); Mecklenburg-Vorpommern im Bereich von 2 308 bis 2 601 DALY je 100 000 EW (altersstandardisiert)) (Abbildung 3 [8]).

**Abbildung 3: Krankheitslast der Koronaren Herzkrankheit (KHK) nach Bundesland, Deutschland, 2020  
(nach [11])**

Krankheitslast der KHK in Deutschland  
(DALY je 100 000 Einwohner, altersstandardisiert)



- Sachsen-Anhalt
- Mecklenburg-Vorpommern
- Thüringen
- Brandenburg
- Saarland
- Sachsen
- Bremen
- Rheinland-Pfalz
- Schleswig-Holstein
- Niedersachsen
- Hessen
- Bayern
- Nordrhein-Westfalen
- Berlin
- Baden-Württemberg
- Hamburg

### 3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK

#### 3.1 Vorbemerkungen: stenosierende KHK

Der Fokus dieses Kapitels liegt auf der Diagnostik der stenosierenden KHK. Die führende klinische Symptomatik der stenosierenden KHK ist die Angina pectoris. Eine typische Angina pectoris liegt vor, wenn alle drei der folgenden Charakteristika erfüllt sind:

- retrosternale Symptomatik von kurzer Dauer;
- Auslösung durch körperliche oder psychische Belastung;
- Rückgang in Ruhe und/oder innerhalb von wenigen Minuten nach Nitratapplikation.

Werden nur zwei dieser drei Charakteristika erfüllt, spricht man von einer „atypischen Angina pectoris“. Trifft nur einer oder keiner dieser drei Punkte zu, so spricht man von nicht-anginöser thorakaler Symptomatik.

„Atypischer“ Brustschmerz bleibt jedoch ein problematischer Begriff. Obwohl er Ischämie-bedingte Angina ohne typische Brustsymptome bezeichnen soll, wird er häufiger verwendet, um das Symptom einem nicht-kardialen oder nicht-ischämischen Ursprung zuzuordnen. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt daher, von der Verwendung des Begriffs atypischer Brustschmerz abzusehen und primär die Begriffe „(möglicherweise) kardial“ und „(möglicherweise) nicht-kardial“ zur Beschreibung der vermuteten Ursache der Brustschmerzen zu nutzen.

#### 3.2 Differentialdiagnose

##### 3.2.1 Hausärztliche Versorgungsebene

Ausgangspunkt (differential-)diagnostischer Überlegungen ist in der Primärversorgung ein Symptom, im Falle der chronischen KHK in der Regel das Leitsymptom „Brustschmerz“. Bei 8-11% der Personen, die ihren Hausarzt mit dem Beratungsanlass Brustschmerz aufsuchen, ist eine chronische KHK die Ursache der Beschwerden [14,15]. Es kommen grundsätzlich eine Vielzahl von alternativen Ursachen in Betracht. Deren differentialdiagnostische Relevanz wird jedoch nicht nur durch die jeweilige Prognose („abwendbar gefährlicher Verlauf“), sondern auch durch ihre Häufigkeit als Ursache des Brustschmerzes bestimmt. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** nennt die Häufigkeit verschiedener Differentialdiagnosen bei Patient\*innen mit Brustschmerz in der Primärversorgung. Als differentialdiagnostisch besonders relevant können daher in der Primärversorgung neben der chronischen KHK das Brustwandsyndrom, psychogene Ursachen, Atemwegsinfekte, ösophageale Ursachen und das akute Koronarsyndrom gelten. Deutlich seltener sind dagegen die nicht-ischämischen kardiovaskulären Erkrankungen.

**Tabelle 3: Ursachen des Brustschmerzes (nach [14,15])**

Ursache des Brustschmerzes	Häufigkeit	Prozent
Chronische KHK	75/672	8-11%
	135/1212	
	71/868	
Akutes Koronarsyndrom	10/672	2-4%
	44/1212	
	21/868	
Brustwandsyndrom	287/672	43-47%
	565/1212	
Psychogene Ursachen	77/672	10-12%
	115/1212	

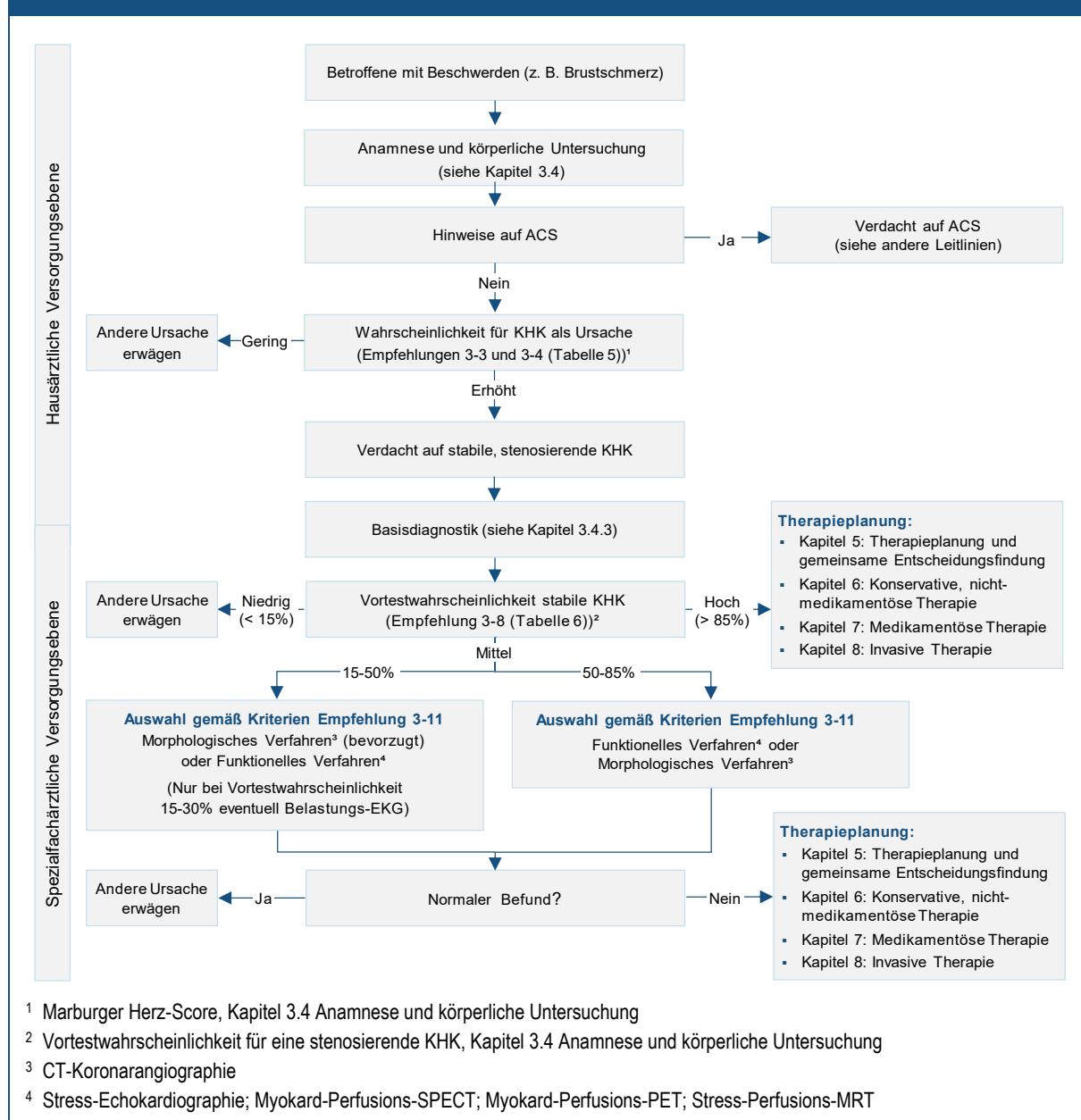
Ursache des Brustschmerzes	Häufigkeit	Prozent
Erkrankungen der Atemwege	69/672	10-12%
	146/1212	
Ösophageale Ursachen	48/672	4-7%
	42/1212	
Hypertensive Krise	5/672	1-4%
	48/1212	
Arrhythmien	10/672	1-2%
	10/1212	
Lungenembolie	2/672	< 0,5%
	1/1212	
Aortenstenose	1/672	< 0,5%
Myo-/Perikarditis	3/1212	< 0,5%
Kardiomyopathie	4/672	< 0,5%
Aortendissektion	0/672	< 0,1%
	0/1212	< 0,1%

### 3.2.2 Kardiologische Versorgungsebene

Bei unklaren Brustschmerzen ist bei 20-25% der Fälle mit kardialen Ursachen zu rechnen, der Anteil des akuten Koronarsyndroms wechselt je nach Einzugsgebiet. Differentialdiagnostisch sind neben Herzinfarkt Klappenerkrankungen (besonders Aorteklappenstenosen), Aortendissektion und entzündliche Erkrankungen des Myokards und/oder Perikards zu bedenken. Gelegentlich können auch Herzrhythmusstörungen (z. B. neu einsetzendes Vorhofflimmern) mit unspezifischen Brustschmerzen einhergehen. Zudem kann eine KHK auch mit einer mikrovaskulären Dysfunktion oder mit epikardialen Vasospasmen vergesellschaftet sein, die ihrerseits auch zu Angina pectoris führen können. Nächsthäufig sind für Brustschmerzen ursächlich gastrointestinale (Gastritis, Ulcus, Reflux, Cholezystitis), orthopädische (HWS-BWS Syndrom, Intercostalneuralgien) und psychische Erkrankungen sowie psychogene Symptombildung zu nennen.

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

Empfehlung
<b>3-1   e   neu 2024</b>
Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine stabile stenosierende KHK soll gemäß Abbildung 4 erfolgen.

**Abbildung 4: Diagnostisches Vorgehen**

### Rationale

Der Algorithmus fasst das gestufte diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf stenosierende KHK zusammen und beruht auf systematisch ermittelter Evidenz hoher bis geringer Aussagesicherheit zu den einzelnen Interventionen sowie der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe. Zudem weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass dem Algorithmus das Prinzip „nicht-invasiv vor invasiv“ zugrunde liegt. Ziel ist, dass genau die Patient\*innen die jeweiligen Untersuchungen erhalten, die davon mutmaßlich profitieren und bei denen der Befund zu einer unmittelbaren klinischen Konsequenz führt. Zu den Begründungen der einzelnen diagnostischen Schritte siehe die Rationalen der jeweiligen Empfehlungen.

Neuerung in 2023/24 ist die bevorzugte Empfehlung der CT-Koronarangiographie (CCTA) bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15-50% (siehe Abbildung 4 sowie Empfehlung 3-15). Diese Einordnung erfolgte evidenzbasiert auf einer systematischen Übersichtsarbeit, die mit hoher Aussagesicherheit Vorteile der CCTA gegenüber funktionellen Verfahren wie auch der invasiven Koronarangiographie in Bezug auf Morbidität sowie Vermeidung weiterer invasiver Untersuchungen findet (siehe Kapitel 3.4.4.5 Computertomographie (CT)). Die Leitliniengruppe beschränkt diese Bevorzugung auf eine Vortestwahrscheinlichkeit bis 50%, da in den zugrundeliegenden Studien

überwiegend Betroffene mit einer eher niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit eingeschlossen wurden und weil die CCTA in diesem Bereich eine sehr hohe Testgüte besitzt. Die Vorteile dieser Untersuchung bezüglich der weiteren Therapieplanung bestehen auch bei höheren Vortestwahrscheinlichkeiten (Grundlage zur Einschätzung des prognostischen Vorteils invasiver Eingriffe).

**Hinweis:** Die DEGAM spricht sich auch bei einer VTW von 50% bis 85% für eine bevorzugte Anwendung der CCTA gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren aus. Aus der Nutzenbewertung ergeben sich nach Auffassung der DEGAM keine überzeugenden Hinweise, dass sich der Nutzen hinsichtlich der Vermeidung invasiver Koronarangiographien und der Reduktion von Herzinfarkten auf Patient\*innen mit einer VTW von 15-50% beschränkt. Die CCTA liefert zudem zusätzliche morphologische Informationen, die Aufschluss darüber geben, ob Betroffene potenziell von einer invasiven Therapie prognostisch profitieren (siehe auch Empfehlung 8-2) und die daher relevant für die weitere Therapieplanung sind. Die Testgüte der CCTA ist auch im VTW-Bereich von 50-85% vergleichbar mit der Testgüte der funktionellen Verfahren.

### Empfehlungsgrundlage

Der Algorithmus wurde auf Basis systematisch ermittelter, vorrangig aggregierter, Evidenz (hohe bis geringe Evidenzsicherheit) erstellt und stützt sich ergänzend auf nationale sowie internationale Leitlinien sowie deren Evidenzberichte. Die Pfade des Algorithmus wurden dabei klinisch in der interdisziplinären Leitliniengruppe diskutiert und u. a. unter Abwägung der Evidenz sowie der Verfügbarkeit erarbeitet. Die jeweilige Evidenzdarstellung ist den nachfolgenden Unterkapiteln zu entnehmen.

### Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## 3.4 Anamnese und körperliche Untersuchung

### Empfehlung

#### 3-2 | k | bestätigt 2024

Psychologische, somatische und soziale Informationen sollen von Beginn an erhoben und verknüpft werden, um eine frühzeitige Fixierung auf somatische Ursachen zu vermeiden.

↑↑

### Rationale

Es handelt sich um eine konsensbasierte Empfehlung, die gute klinische Praxis beschreibt. Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK, der Planung möglicher Interventionen sowie der Erfassung möglicher Barrieren bei deren Umsetzung. Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der weiteren Kontextfaktoren gemäß dem biopschosozialen Modell erfahrungsgemäß eine herausragende Rolle [16]. Dabei wird insbesondere die multifaktorielle Genese der Erkrankung berücksichtigt. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht. Diese Abwägung begründet den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung wird konsensbasiert ausgesprochen. Die Leitliniengruppe legt der Empfehlung unterstützend einen Evidenzbericht aus einer S3-Leitlinie zugrunde [14,15], der in der themenübergreifenden Recherche der NVL ermittelt wurde.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Laut Leitliniengruppe erfolgt die Diagnostik im Allgemeinen und das Anamnesesgespräch im Besonderen, abgesehen von akuten Notfallsituationen mit unmittelbarem Handlungsbedarf, ergebnisoffen. Zudem werden bei der Diagnostik einer möglichen KHK auch alternative Beschwerdeursachen gleichberechtigt in Erwägung gezogen [15]. Psychische, somatische und soziale Informationen sind von Beginn an parallel zu erheben und zu verknüpfen, um so eine frühzeitige Fixierung vor allem auf somatische Ursachen zu vermeiden. Die körperliche Untersuchung erfolgt nach der Anamneseerhebung, wobei Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK vorliegen (vgl. auch Empfehlung 3-3).

Bei Symptomen, die in Richtung einer KHK weisen (vor allem Brustschmerz), zielen Anamnese und körperliche Untersuchung zunächst darauf ab, solche Patient\*innen zu identifizieren, bei denen aufgrund einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer KHK eine andere Ursache der Beschwerden erwogen werden soll bzw. eine weitere Diagnostik zur Abklärung einer KHK zunächst nicht indiziert ist.

Ergibt sich aber aufgrund dieser ersten Einschätzung die Verdachtsdiagnose einer KHK, sind die weiteren Ziele der Anamnese:

- die Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK, um die Auswahl und Interpretation der weiterführenden Diagnostik zu leiten;
- die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofiles zur Planung der Therapie [16], ggf. die orientierende Diagnostik alternativer Beschwerdeursachen;
- die frühzeitige Identifikation abwendbar ungünstiger objektiver und subjektiver Verläufe bei Betroffenen mit bekannter KHK;
- die Ermittlung der Bereitschaft zur bzw. Barrieren gegen eine Veränderung des Gesundheitsverhaltens beim Vorliegen verhaltensabhängiger Risikofaktoren mit und ohne KHK;
- das Monitoring primär- und sekundärpräventiver Behandlungen im Verlauf.

Im Folgenden wird bezüglich der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer KHK zwischen der hausärztlichen und der kardiologischen Ebene unterschieden. Auf beiden Ebenen liegen etablierte quantitative Beurteilungskriterien vor, die prospektiv an den entsprechenden Patient\*innenkollektiven validiert wurden.

### 3.4.1 Hausärztliche Versorgungsebene

#### Empfehlung

**3-3 | e | neu 2024**

Bei allen Betroffenen mit Brustschmerz soll die klinische Wahrscheinlichkeit einer KHK als Ursache eingeschätzt werden, wobei die empfohlenen klinischen Kriterien nach Tabelle 4 für (+) oder gegen (-) eine KHK sprechen.



**Tabelle 4: Hilfreiche Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK als Ursache von Brustschmerzen (hausärztliche Versorgungsebene) bei Patient\*innen mit und ohne vorbekannte KHK (nach [14])**

#### Kriterien

- Geschlecht und Alter (Männer  $\geq 55$  J. und Frauen  $\geq 65$  J.) (+)
- Bekannte vaskuläre Erkrankung (bekannte KHK, periphere AVK, Z. n. Schlaganfall/TIA) (+)
- Bekannte Herzinsuffizienz (+)
- Bekannter Diabetes mellitus (+)
- Beschwerden sind abhängig von körperlicher Belastung (+)
- Keine Druckempfindlichkeit/Schmerz durch Palpation nicht reproduzierbar (+)
- Der Patient/die Patientin denkt, dass der Schmerz vom Herzen kommt (+)
- Hausärzt\*in/Hausarzt vermutet eine ernste Ursache (+)
- Druckgefühl in der Brust (+)
- Stechender Schmerz (-)
- Husten (-)
- Punktuell lokalisierbarer Schmerz (-)
- Schmerzdauer zwischen 1-60 Minuten (+)
- Substernaler Schmerz (+)
- Ängstlichkeit (Herzangst) zum Zeitpunkt der Diagnostik (-)

Ein (+) erhöht und ein (-) reduziert die Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes. Keines der Kriterien besitzt für sich allein eine ausreichende Aussagekraft. Grundsätzlich müssen mehrere Kriterien in Kombination berücksichtigt werden.

## Rationale

Die Leitliniengruppe definiert auf Basis von Evidenz geringer bis moderater Aussagesicherheit Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK im hausärztlichen Bereich. Diese Kriterien sollen die Auswahl und Interpretation der weiterführenden Diagnostik zu leiten und solche Patient\*innen zu identifizieren, bei denen aufgrund einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer KHK eine andere Ursache der Beschwerden erwogen wird bzw. eine weitere Diagnostik zur Abklärung einer KHK zunächst nicht indiziert ist. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht. Diese Abwägung begründet den starken Empfehlungsgrad.

## Empfehlungsgrundlage

Empfehlungsbegründend wurde ein Evidenzbericht der S3-Leitlinie Brustschmerz - DEGAM-Leitlinie für die primärärztliche Versorgung herangezogen [14,15].

## Evidenzbeschreibung

Im Rahmen der Erstellung der DEGAM-Leitlinie Brustschmerz wurde eine umfangreiche Literaturrecherche zur Beantwortung der Fragestellung durchgeführt, welche Aussagekraft Symptome und Risikofaktoren hinsichtlich der Diagnose einer (stabilen) KHK bei Patient\*innen mit Brustschmerz im hausärztlichen Bereich haben [14]. Zwei Studien ([17,18], zitiert nach [14]) wurden aufgrund der Fragestellung, der Studienpopulationen und ihrer methodischen Qualität als besonders relevant für die hausärztliche Versorgungsebene angesehen. Zusätzlich wurde Ängstlichkeit (Herzangst) zum Zeitpunkt der Diagnostik als negativer Prädiktor einer KHK aufgenommen. Eine systematische Übersichtsarbeit aus 2002 fasst Beobachtungsstudien zusammen, und berichtet, dass zum Zeitpunkt der Diagnose mehr Patient\*innen mit einer nicht-kardialen Angina-Symptomatik Angstsymptome aufweisen, als Betroffene mit einer KHK [19]. Eine generalisierte Angst- oder Panikstörung ist davon abzugrenzen (siehe auch Kapitel 3.5.3 Psychosoziale Diagnostik). Tabelle 4 nennt hilfreiche Zeichen und Symptome, die für bzw. gegen eine KHK als Ursache von Brustschmerzen sprechen.

Empfehlung	
<b>3-4   e   bestätigt 2024</b>	↑↑
Auf der hausärztlichen Versorgungsebene soll bei Brustschmerzpatient*innen die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK mittels des Marburger Herz-Scores eingeschätzt werden (siehe Abbildung 4).	
<b>3-5   e   bestätigt 2024</b>	↑↑
Ein Marburger Herz-Score-Wert $\leq 2$ Punkte weist auf eine Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK von durchschnittlich kleiner 5% hin. Bei der Interpretation soll stets auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden.	
<b>3-6   e   neu 2024</b>	↑↑
Ein Marburger Herz-Score-Wert $> 2$ Punkte weist auf eine Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK von etwa 17% (mittlere) bis 50% (hohe Wahrscheinlichkeit). Bei der Interpretation soll stets auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden.	
<b>3-7   k   neu 2024</b>	↓↓
Kommt die Gesamtbewertung aus dem Herz-Score-Wert und der klinischen Einschätzung in der hausärztlichen Versorgungsebene zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit einer KHK als Ursache des Brustschmerzes gering ist, soll keine (weitere) Diagnostik einer stabilen KHK erfolgen.	

## Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz für den Einsatz des Marburger Herzscores auf der hausärztlichen Versorgungsebene als moderat ein. Die so ermittelte Vortestwahrscheinlichkeit ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe als ein orientierender Wert anzusehen, wenn die Entscheidung zu weiterführender Bildgebender Diagnostik zu treffen ist. Die Tabelle 7 beschreibt weitere Faktoren für die Einschätzung des klinischen

Gesamtbildes, die nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei dieser Entscheidung leitend sind (moderate Aussagesicherheit). Die Leitliniengruppe sieht durch Nutzung des Marburger Herz-Scores auf der hausärztlichen Versorgungsebene den Vorteil, diejenigen Patient\*innen zu identifizieren, für die eine weiterführende Diagnostik mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht vorteilhaft ist. Ein Schadenspotential sieht die Leitliniengruppe nicht. Daraus leitet sich der starke Empfehlungsgrad ab. Bei Empfehlung 3-7 begründet zudem die Vermeidung von Überversorgung den Empfehlungsgrad. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass die vorgeschlagenen Grenzwerte nicht als strikte Cut-Off-Werte zu interpretieren sind, sondern das klinische Gesamtbild bei der Entscheidung ausschlaggebend ist. Der Marburger Herzscore wurde im deutschen Versorgungskontext entwickelt.

### Empfehlungsgrundlage

Die Leitliniengruppe legt der Empfehlung einen Evidenzbericht aus einer S3-Leitlinie zugrunde [14,15], der in der themenübergreifenden Recherche der NVL ermittelt wurde. Dieser enthält u. a. eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zur diagnostischen Güte des MHS [20].

### Evidenzbeschreibung

Basierend auf der Fragestellung, welche diagnostische Aussagekraft klinische Vorhersageregeln (gegebenenfalls einzelne Symptome, Zeichen und Risikofaktoren) hinsichtlich der Diagnose einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Patient\*innen mit Brustschmerz in der Primärversorgung haben, wurde ein aktualisierter Evidenzbericht auf Basis aggregierter Evidenz erstellt [14,15].

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit des Evidenzberichts bewertete den MHS mit guter methodischer Qualität sowie Validität (Sensitivität 86%–91%, Spezifität 61%–81%, positiv prädiktiver Wert (PPV) 23%–35%, negativ prädiktiver Wert (NPV) 97%–98% ([20] zitiert nach [14]). Hervorgehoben wird hier, dass er unter den Entscheidungsregeln am besten untersucht ist [14]. Weitere Entscheidungsregeln (wie die INTERCHEST Rule, die Sox Rule, die Gencer Rule, die Grijseels Rule, der Bruins Slot) werden mit Limitationen der Evidenzgrundlage beziehungsweise mit fehlender Validierung beschrieben [14]. Zudem werden Hinweise auf eine Förderung der Transparenz sowie eine leichte Anwendbarkeit des MHS als Grundlage für die Ableitung der besseren klinischen Einschätzung der Hausärzt\*innen berichtet [14] – höhere Sensitivität (+ 8,0%) und Spezifität (+ 5,8%) im Vergleich zur nicht durch den MHS unterstützten Einschätzung ([20] zitiert nach [14]).

### Weiterführende Information: Marburger Herz-Score

Die Autor\*innen der DEGAM-Leitlinie „Brustschmerz“ empfehlen für die hausärztliche Versorgungsebene zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK bei Brustschmerz-Patient\*innen den Marburger Herz-Score (MHS) [15]. Diese auf fünf Kriterien beruhende klinische Entscheidungsregel (siehe Tabelle 7) wurde in einer prospektiven, diagnostischen Studie entwickelt [21]. Es liegen die Ergebnisse zweier externer Validierungen vor ([21,22] zitiert nach [14]). Der MHS zeigte sich robust vor allem zum Ausschluss einer KHK als Ursache des Brustschmerzes. Bei einem Score-Wert  $\leq 2$  lag die Wahrscheinlichkeit einer KHK in beiden Validierungsstudien unter 2,5%. Bei der Interpretation ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe stets auch das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen. Für weitere Informationen siehe auch: S3-Leitlinie Brustschmerz - DEGAM-Leitlinie für die primärärztliche Versorgung ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-023#anmeldung](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-023#anmeldung)).

**Tabelle 5: Marburger Herz-Score – Kriterien und Bewertung (nach [14])**

Kriterium	Punktzahl
Geschlecht und Alter (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 65 Jahre)	1
Bekannte vaskuläre Erkrankung	1
Beschwerden sind belastungsabhängig	1
Schmerzen sind durch Palpation nicht reproduzierbar	1
Der Patient/die Patientin vermutet, dass der Schmerz vom Herzen kommt	1
Für den Score werden die Punkte summiert. Interpretation:	
▪ Score-Wert 0-2: < 2,5% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes	
▪ Score-Wert 3: ca. 17% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes	
▪ Score-Wert 4-5: ca. 50% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes	
Bei der Interpretation ist stets auch das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen. Die Angaben zur Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK basieren auf zwei Validierungsstudien [21,22].	

### 3.4.2 Spezialfachärztliche Versorgungsebene

#### Empfehlung

##### 3-8 | e | modifiziert 2024

Zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit im spezialfachärztlichen Bereich soll die Tabelle 6 herangezogen werden.

**Tabelle 6: Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patient\*innen mit stabiler Brustschmerz-Symptomatik nach dem DISCHARGE Kalkulator (siehe Abbildung 4)**

	typische Angina pectoris		atypische Angina pectoris		nicht-anginöse Brustschmerzen		andere Brustschmerzen	
Alter* [Jahre]	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
30-39	31%	52%	14%	29%	14%	28%	12%	25%
40-49	38%	59%	19%	36%	18%	35%	15%	31%
50-59	45%	66%	24%	43%	23%	42%	20%	38%
60-69	52%	72%	30%	51%	29%	49%	25%	45%
≥70	60%	78%	37%	58%	36%	57%	32%	52%

\* Ermittelte Wahrscheinlichkeiten für die Altersgruppen stellen die jeweiligen Schätzwerte für Betroffene im Alter von 35, 45, 55, 65 und 75 Jahren dar.

Vortestwahrscheinlichkeit in gerundeten Prozentzahlen für die vier Gruppen des Brustschmerzes, gruppiert nach Alter (fünf Altersgruppen) und Geschlecht. Die bildgebenden, diagnostischen Strategien für Patient\*innen mit stabilem Brustschmerz und mittleren Risiko für eine stenosierende, koronare Herzkrankheit basieren auf dem DISCHARGE Kalkulator, der auf Basis der COME-CCT (Collaborative Meta-Analysis of Cardiac CT Consortium) Kohorte mittels Individualdaten von Patient\*innen mit stabilem Brustschmerz, die für eine invasive Koronarangiographie in Frage kommen, entwickelt wurde.

## Rationale

Die Validität des DISCHARGE-Kalkulators nach Tabelle 6 in der spezialfachärztlichen Versorgungsebene wird durch die Leitliniengruppe als hoch eingeschätzt. Die Verwendung unterschiedlicher Scores für die hausärztliche und die kardiologische Versorgungsebene begründet sich aus der unterschiedlich starken Selektion der Patient\*innen. Auch für diese Versorgungsebene gilt, dass die ermittelten Werte nicht als starre Cut-Offs zu sehen sind, sondern sich die Entscheidung zu weiterer Diagnostik aus dem klinischen Gesamtbild ableitet. Ein Schadenspotential sieht die Leitliniengruppe nicht. Daraus leitet sich der starke Empfehlungsgrad ab.

## Empfehlungsgrundlage

Die Leitliniengruppe legt der Empfehlung einen für die DISCHARGE Studie [23,24] eingesetzten Kalkulator des COME-CCT Konsortiums zugrunde [25], der auf Basis einer Individualdaten-Meta-Analyse entwickelt wurde [26].

## Evidenzbeschreibung

In den meisten Leitlinien wurde bisher das Modell von Diamond-Forrester zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeiten für eine stenosierende KHK in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Symptomatik für den stationären und ambulant-kardiologischen Bereich verwendet [27,28].

Das Modell wurde unter Verwendung von Daten aus europäischen Universitätskliniken aktualisiert. Die hier zugrunde gelegte Individual-Patient\*innen-Meta-Analyse [26], basierend auf Studien zur diagnostischen Güte der CT-Koronarangiographie, senkt eine Überschätzung der Wahrscheinlichkeit, insbesondere bei Patient\*innen mit typischer Angina Pectoris sowie männlichen Betroffenen, was aus einem Vergleich des Kalkulators des COME-CCT Konsortiums gegenüber dem Kalkulator des CAD Konsortiums hervorgeht [25], der bisher der NVL zugrunde gelegt wurde. Der Kalkulator des CAD Konsortiums ist dagegen exakter bei Patient\*innen mit nicht-anginösen oder anderen Brustschmerzen [25].

Die CT weist in der Individualdatenanalyse die beste Präzision im mittleren Risikobereich (15-50%) auf, weshalb dieser für die stenosierende koronare Herzkrankheit am geeignetsten erscheint – Sensitivität allgemein 95,2% (95% KI 92,6; 96,9), Spezifität allgemein 79,2% (95% KI 74,9; 82,9) mit einem Grenzwert für eine Behandlung („treat threshold“) von > 50% (PPV 84,5%; NPV 94,4%) und einem Grenzwert für keine Behandlung („no-treat threshold“) von < 15% (PPV 71,6%; NPV 97,9%) Vortestwahrscheinlichkeit für die CT-Koronarangiographie [26] (vgl. Abbildung 4). Dabei war die diagnostische Genauigkeit nicht signifikant beeinflusst von der Art des Brustschmerzes – typische Angina (AUC 0,895 (95% KI 0,873; 0,917)), atypische Angina Pectoris (AUC 0,898 (95% KI 0,884; 0,913)), nicht-anginöser Brustschmerz (AUC 0,884 (95% KI 0,870; 0,899)), andere Brustschmerzen (AUC 0,915 (95% KI 0,897; 0,934)) [26].

Da die Daten aus Universitätskliniken stammen, können die berechneten Vortestwahrscheinlichkeiten nicht direkt in den hausärztlichen Versorgungsbereich übertragen werden. Diesen Daten wurde folgende Definition von Angina-pectoris-Beschwerden zugrunde gelegt ([27] zitiert nach [29,30]):

1. einengende Beschwerden, die entweder retrosternal oder im Nacken, Schulter, Kiefer oder Arm lokalisiert sind;
2. verstärkt durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress;
3. Besserung durch Ruhe und/oder Nitro innerhalb von fünf Minuten.

Eine typische Angina pectoris wird bei Zutreffen von drei der o. g. Punkte definiert.

Eine atypische Angina pectoris wird bei Zutreffen von zwei der o. g. Punkte definiert.

Ein nicht-anginöser Brustschmerz wird bei Zutreffen von einem oder keinem der o. g. Punkte definiert.

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Festlegung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK ist auf spezialfachärztlicher Versorgungsebene von Bedeutung für die Wahl der weiterführenden, apparativen Diagnostik (siehe Kapitel 3.4.4 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie). Gemäß Bayes-Theorem ist die Nachtestwahrscheinlichkeit eines diagnostischen Tests nicht nur von dessen diagnostischer Genauigkeit, sondern auch von der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen der entsprechenden Krankheit abhängig.

Die Leitliniengruppe verständigt sich darauf, den für DISCHARGE Studie [23,24] zugrunde gelegten Kalkulator (Tabelle 6) für die spezialfachärztliche Versorgungsebene zu empfehlen [25], der auf Basis einer soliden Individual-Patient\*innen-Meta-Analyse entwickelt wurde (Validität basierend auf einer relevanten Population) [26]. Damit besteht nach wie vor die Möglichkeit einer leichten Überschätzung. Der Kalkulator der aktuellen ESC-Leitlinie basiert auf einer Publikation, die methodisch eher kritisch gesehen wird [31]. Zudem wird darauf hingewiesen, dass auf der spezialfachärztlichen Versorgungsebene eine eher stärker vorselektierte Patient\*innengruppe zu vermuten ist, da Patient\*innen mit niedrigerer Vortestwahrscheinlichkeit eher auf der Ebene der Primärversorgung verbleiben. Dies begründet weiterhin die Verwendung des DISCHARGE-Rechners mit etwas höheren Vortestwahrscheinlichkeiten [25].

Die Leitliniengruppe stimmt darin überein, dass die Cut-Off Werte zur Vortestwahrscheinlichkeit nicht als starre Werte zu verstehen sind, sondern dass in die Bewertung, Patient\*innen zu weiterer Diagnostik zu überweisen oder nicht, auch die Einschätzung des klinischen Gesamtbildes (z. B. Vor- und Begleiterkrankungen, weitere Symptomatik etc.) gehört.

### 3.4.3 Basisdiagnostik

#### Empfehlung

##### 3-9 | e | bestätigt 2024

Patient\*innen, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollen ein Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen erhalten.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt das Ruhe-EKG, welches Hinweise auf eine bestehende KHK liefern kann, allerdings allein angewandt nur eine geringe Aussagekraft aufweist (moderate Aussagesicherheit der Evidenz). Dennoch sieht die Leitliniengruppe für das Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen einen hohen Stellenwert in der Basisdiagnostik von Endorganschäden, da es zudem Hinweise auf kardiovaskuläre Durchblutungsstörungen oder Herzrhythmusstörungen liefern kann. Gleichzeitig sind relevante Schäden durch die nicht-invasive Untersuchung nicht plausibel und der Aufwand als eher gering einzuschätzen. Dadurch begründet sich der starke Empfehlungsgrad.

#### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung basiert auf den Evidenzberichten der DEGAM-Leitlinie „Brustschmerz“ [15] und der NICE-Leitlinie „Chest pain of recent onset“ [32].

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Systematische Literaturübersichten berichten eine generell geringe Aussagekraft des Ruhe-EKGs bei Patient\*innen mit stabilen Brustschmerzen bzw. zum Nachweis einer stabilen KHK [33,34]. Insbesondere zeigte sich, dass ein normaler EKG-Befund allein eine KHK nicht zuverlässig ausschließt.

Q-Zacken im Sinne eines alten Infarktes, ST-Strecken- bzw. T-Wellenveränderungen können Hinweise auf eine bestehende KHK liefern [32]. Dies ist vor allem dann hilfreich, wenn anamnestisch noch keine KHK bekannt ist. Zudem können Veränderungen des Ruhe-EKGs zur Abgrenzung der stabilen KHK von relevanten Differentialdiagnosen, vor allem des akuten Koronarsyndroms (ACS), hilfreich sein [15]. Da alle EKG-Veränderungen, die für ein ACS sprechen, zwar eine hohe Spezifität, aber eine nur geringe Sensitivität aufweisen, gilt auch hier, dass ein normales EKG allein ein ACS nicht zuverlässig ausschließt. Zusätzlich sind bestimmte Veränderungen im Ruhe-EKG wichtig für die Wahl eines möglichen nicht-invasiven Tests (siehe Kapitel 3.4.4 Nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit/einer myokardialen Ischämie).

#### Empfehlung

##### 3-10 | k | bestätigt 2024

Patient\*innen, bei denen aufgrund von Anamnese und Befund die Verdachtsdiagnose einer KHK besteht, sollten eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe erhalten.



## Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine echokardiographische Untersuchung zur Beurteilung der globalen und regionalen Myokardfunktion. Diese sieht die Leitliniengruppe zur Abklärung der Differentialdiagnostik als hilfreich an. Da vergleichende Evidenz nicht vorliegt und der Versorgungsaufwand höher ist als beim EKG (Überweisung), spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

## Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung stellt einen Expertenkonsens basierend auf von den Autor\*innen eingebrachter Literatur dar.

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die transthorakale Echokardiographie ist eine nützliche Untersuchung zur Beurteilung der globalen und regionalen Myokardfunktion und kann somit bei regionalen Wandbewegungsstörungen (Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie) bei Beachtung der Differentialdiagnosen zur Diagnose der KHK beitragen [28,35–37]. Die linksventrikuläre Funktion ist außerdem ein wichtiger prognostischer Indikator und erfordert bei Insuffizienz eine angepasste medikamentöse Therapie [38]. Die Erkennung einer begleitenden diastolischen Dysfunktion, hypertensiven Herzerkrankung oder Rechtsherzbelastung liefert zudem eine Erklärung für Dyspnoe [39–43]. Bei Patient\*innen mit thorakalen Beschwerden ohne Herzgeräusch, ohne Infarktanamnese, ohne Q-Zacken im EKG und ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz liefert die Echokardiographie meist wenig zusätzliche Informationen [44].

Bei pathologischen Herzgeräuschen kann die Echokardiographie Klappenvitien wie eine Aortenstenose oder Mitralklappeninsuffizienz quantifizieren und meist die Genese bestimmen [45,46]. Dies ist insbesondere deshalb von Wichtigkeit, da diese Erkrankungen nicht selten zusätzlich zu einer KHK bestehen, oder sich bei bekannter KHK im Laufe der Zeit entwickeln können. Eine mögliche Genese von ventrikulären Arrhythmien ist ein LV-Aneurysma, welches mit der Echokardiographie erkannt werden kann [47].

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

#### Empfehlung

##### 3-11 | e | modifiziert 2024

Die Wahl des nicht-invasiven Verfahrens soll abhängig gemacht werden von

- der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (siehe Abbildung 4 bzw. Tabelle 6);
- der Eignung der Patient\*innen für den entsprechenden Test (Tabelle 7);
- Bedarf an zusätzlichen Informationen zur Therapieplanung (z. B. Benefit eines Eingriffs aus prognostischer Indikation);
- testbezogenen Risiken;
- den vor Ort verfügbaren Gerätschaften und der lokalen Expertise.



**Tabelle 7: Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren**

	Stress-Echokardiographie	Myokard-Perfusions-Diagnostik (SPECT und PET)	Stress-Perfusions-MRT	CT-Angiographie
<b>Zielmechanismus</b>	Myokard-Ischämie und -narbe (Wandbewegung)	Myokard-Ischämie und -narbe (Perfusion, Funktion)	Myokard-Ischämie und -narbe (Perfusion, Funktion)	Koronarstenosen und Koronaratherosklerose (Morphologie)
<b>Zielstruktur</b>	gesamtes linksventrikuläres Myokard	gesamtes linksventrikuläres Myokard	linksventrikuläres Myokard	Koronararterien

	Stress-Echokardio-graphie	Myokard-Perfusions-Diagnostik (SPECT und PET)	Stress-Perfusions-MRT	CT-Angiographie
<b>Dauer der Untersuchung</b>	20 bis 30 min	< 10 min Belastung, (2 x) 5 bis 20 min Kamera (Gesamtdauer je nach Protokoll und Technik zwischen 45 min und 4h)	20 bis 30 min	15 min
<b>Belastungsverfahren</b>	Ergometrisch, Dobutamin, Adenosin*, Regadenoson*	Ergometrisch, Regadenoson, Adenosin, selten Dobutamin*	Regadenoson, Adenosin*,	Keine Belastung; aber häufig Beta-Blocker/Nitrate zur Vorbehandlung notwendig
<b>Ionisierende Strahlung</b>	keine (Ultraschall)	Gamma Strahlung	keine (Wechselnde Magnetfelder)	Röntgen Strahlung
<b>Kontrastmittel</b>	keine	keine	Kontrastmittel (Risiken bei schlechter Nierenfunktion)	Röntgenkontrastmittel (Limitationen beachten)
<b>Einschränkungen bei Schrittmachern</b>	keine	keine	abhängig vom Schrittmachersystem	keine
<b>Nachteile</b>	Intra- und Interobserver Variabilität Evtl. eingeschränktes Schallfenster	Strahlenexposition**		Strahlenexposition**
<b>Kostenerstattung</b>	GKV-Leistung	SPECT: GKV-Leistung PET: keine GKV-Leistung	keine GKV-Leistung	GKV-Leistung

\* Bei der Anwendung dieser Arzneimittel handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use).

\*\* Die Strahlenexposition durch die Untersuchung ist abhängig vom Untersuchungsprotokoll, vom Verfahren und von der technischen Ausstattung. Allgemein liegt die Strahlenexposition bei den Verfahren im niedrigen Dosisbereich, d. h. unter 10 mSv (SPECT, PET) bzw. unter 5 mSv (CT-Angiografie). Untersuchungen können derzeit in bestimmten Fällen mit Strahlendosen von 1 mSv durchgeführt werden. Zum Vergleich: Die jährliche natürliche Strahlenexposition in Deutschland liegt bei etwa 2,5 mSv. Das Bundesamt für Strahlenschutz hat diagnostische Referenzwerte, die regelmäßig aktualisiert werden, für die verschiedenen bildgebenden Verfahren festgelegt (siehe [www.bfs.de](http://www.bfs.de)).

## Rationale

Auf der Grundlage guter klinischer Praxis sowie teils basierend auf Evidenz moderater Aussagesicherheit (für Vortestwahrscheinlichkeit, Koronar-CT, MRT) beschreibt die Leitliniengruppe die Kriterien für die Wahl des diagnostischen Verfahrens, insbesondere im Bereich höherer Vortestwahrscheinlichkeit (zur Bevorzugung der Koronar-CT bei VTW bis 50% siehe Empfehlung 3-15). Der starke Empfehlungsgrad begründet sich durch die Relevanz der individuell zu berücksichtigenden Kriterien sowie Risiken, wobei das Risiko nicht-invasiver Verfahren insgesamt als gering einzustufen ist.

## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht einerseits auf guter klinischer Praxis und berücksichtigt andererseits die in den vorherigen Empfehlungen dargestellte Evidenz zur Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit sowie zur Testgüte der unterschiedlichen Verfahren.

## Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die Wahl des initialen nicht-invasiven Verfahrens ist von den vor Ort verfügbaren Gerätschaften und der lokalen Expertise abhängig zu machen. Des Weiteren sind die Eignung der Patient\*innen für den entsprechenden Test sowie die Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei der Wahl des diagnostischen Verfahrens zu berücksichtigen (siehe Tabelle 7). Auch die Risiken der einzelnen Verfahren sind bei der Wahl des Tests zu berücksichtigen und in das Gesamtbild einzuordnen. Zu den Risiken zählen die Strahlenexposition bei Anwendung von Röntgen- und Radionuklid-Techniken, aber auch die unerwünschten Wirkungen von Kontrastmitteln sowie Komplikationen von Belastungstests und invasiven Prozeduren. Diese Risiken sind zwar in einzelnen speziellen Situationen relevant, wie bei Nierenkrankheit (eingeschränkte Anwendbarkeit von Kontrastmitteln) oder bei jungen Patient\*innen (Vermeidung strahlenexponierender Verfahren). Insgesamt ist das Risiko aller nicht-invasiven Verfahren jedoch als gering einzustufen, insbesondere im Vergleich zu dem Risiko das von der im Raum stehenden Erkrankung der KHK selbst ausgeht [48].

Es gibt zwei unterschiedliche Ansätze zum nicht-invasiven Nachweis der KHK:

- Funktionelle Verfahren: Diese Verfahren weisen nicht Stenosen, sondern die Folgen der Gefäßveränderungen nach. Da auch hochgradige Stenosen in Ruhe vollständig kompensiert werden können, ist für alle Verfahren eine körperliche oder pharmakologische Belastung erforderlich. Methoden wie das Belastungs-EKG, die Stress-Echokardiographie, die Myokard-Perfusions-SPECT, die Myokard-Perfusions-PET, das Dobutamin-Stress-MRT und das Stress-Perfusions-MRT zeigen die elektrophysiologischen (EKG-Veränderung), häodynamischen (Perfusionsstörung) oder metabolischen (Wandbewegungsstörung) Folgen einer belastungsinduzierten Myokardischämie.
- Morphologische Verfahren: Die native Computertomographie (CT) ermöglicht die direkte Visualisierung von Koronarkalk als Ausdruck der koronaren Arteriosklerose. Die kontrastverstärkte Mehrschicht-Spiral-CT ermöglicht eine nicht-invasive Koronarangiographie mit dem direkten Nachweis von Gefäßstenosen vergleichbar mit der invasiven, Katheter-basierten Koronarangiographie. Beide Verfahren ermöglichen auch den Nachweis subklinischer Gefäßveränderungen, d. h. es können auch Läsionen nachgewiesen werden, die noch keine funktionellen Auswirkungen (myokardiale Ischämie) haben.

Empfehlung	
<b>3-12   e   modifiziert 2024</b>	↑
Bei Patient*innen mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (< 15%) sollte zum Nachweis einer stenosierenden KHK primär kein Verfahren zur Diagnostik angewendet, sondern eine andere Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden.	↑
<b>3-13   e   bestätigt 2024</b>	↑
Bei Patient*innen mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (> 85%) sollte ohne weitere Diagnostik eine stenosierende KHK als Ursache der Beschwerden angenommen und mit der Therapieplanung (siehe Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung, 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie, 7 Medikamentöse Therapie und 8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG)) begonnen werden.	↑
<b>3-14   e   modifiziert 2024</b>	↑
Bei Patient*innen mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (15-85%) sollten zur weiteren Diagnostik nicht-invasive Verfahren angewendet werden, um den Verdacht auf eine stenosierende KHK weitgehend einzuschränken (siehe Abbildung 4).	↑

## Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit bezüglich der Verfahren zur Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeiten (VTW) im hausärztlichen und kardiologischen Bereich als moderat ein. Daraus leitet sie ein strukturiertes Vorgehen bei Vorliegen unterschiedlicher Vortestwahrscheinlichkeiten ab. Bei einer sehr niedrigen VTW zunächst nach anderen Ursachen zu suchen und bei einer hohen VTW sofort eine Therapie einzuleiten, entspricht einem rationalen Einsatz von Ressourcen. Die Empfehlung zu bildgebender Diagnostik im Bereich mittlerer VTW leitet

sich einerseits aus der Verpflichtung ab, vor Beginn einer Therapie die Diagnose zu sichern, andererseits aus der systematisch identifizierten Evidenz bezüglich der Testgüte der einzelnen Verfahren. Mehrere Aspekte begründen den abgeschwächten Empfehlungsgrad: Zum einen weisen Metaanalysen zur diagnostischen und prognostischen Aussagekraft eine große Varianz der Ergebnisse auf, woraus sich der abgeschwächte Empfehlungsgrad begründet. Zum anderen betont die Leitliniengruppe, dass für die empfohlenen Grenzwerte der VTW keine RCT bezüglich der Therapiesteuerung vorliegen, die unterschiedliche Cut-Offs miteinander verglichen haben. Daher dienen die Grenzwerte eher als Orientierung im Rahmen eines klinischen Gesamtbildes, denn als strenge Cut-Off-Werte.

### **Empfehlungsgrundlage**

Diese Empfehlungen beruhen auf den Ergebnissen einer systematischen Recherche zu Übersichtsarbeiten zu den Testgütekriterien der einzelnen diagnostischen Verfahren [49] sowie auf der themenübergreifenden Recherche der NVL.

### **Evidenzbeschreibung**

Die Evidenz wird im Detail in den Kapiteln 3.4.4.1 Belastungs-EKG bis 3.4.4.5 Computertomographie (CT) diskutiert. Für alle Verfahren fand sich in den verschiedenen Metaanalysen zur diagnostischen und prognostischen Aussagekraft eine große Varianz der Ergebnisse. Dies ist zum einen auf eine hohe klinische, aber auch methodische Heterogenität der Primärstudien, zum anderen auf die schnelle Weiterentwicklung der vielen bildgebenden Verfahren zurückzuführen.

### **Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung**

Die Wahl des Bereiches von 15 bis 85% als mittlere Vortestwahrscheinlichkeit rechtfertigt sich durch die Genauigkeit der nicht-invasiven Tests, die häufig eine Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer KHK im Bereich von 85% aufweisen (siehe Kapitel 3.4.4.1 Belastungs-EKG bis 3.4.4.5 Computertomographie (CT)). Da somit 15% aller Testergebnisse falsch sind, würden aus Vortestwahrscheinlichkeiten von < 15% (niedrig) oder > 85% (hoch) häufiger falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse resultieren, als wenn kein Test durchgeführt würde. In diesen Gruppen mit niedriger bzw. hoher Vortestwahrscheinlichkeit ist es somit vor diagnostischem Hintergrund angemessen, direkt anzunehmen, dass keine stenosierende KHK bzw. eine stenosierende KHK vorliegt.

Aber auch im Bereich der mittleren Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15% und 85%, in dem eine nicht-invasive Diagnostik empfohlen wird, ist die Wertigkeit der einzelnen nicht-invasiven Verfahren differenziert zu betrachten: Da das Belastungs-EKG eine eingeschränkte Genauigkeit, insbesondere eine eingeschränkte Sensitivität aufweist, ist es zum Ausschluss einer KHK schon bei im niedrig-mittleren Bereich gelegenen Vortestwahrscheinlichkeiten und darüber nicht mehr geeignet. Zumindest bei Patient\*innen mit im oberen mittleren Bereich gelegenen Wahrscheinlichkeiten wird daher die Verbindung mit einem bildgebenden Verfahren bevorzugt. Morphologische Verfahren wie die CT-Koronarangiographie können bei negativem Befund eine KHK sehr sicher ausschließen (hoher negativer prädiktiver Wert), haben beim Nachweis einer Koronar-Arteriosklerose jedoch Einschränkungen in der Beurteilung bzgl. stenosierender oder nicht-stenosierender KHK. Der bevorzugte Einsatz einer CT-Koronarangiographie wird deshalb bei niedrig-mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit empfohlen (Orientierungswert). Bei unklarem Ergebnis hält die Leitliniengruppe einen einem funktionellen Test für indiziert. Die funktionellen bildgebenden Verfahren (Stress-Echokardiographie, Stress-Perfusions-MRT, Myokard-Perfusions-SPECT und Myokard-Perfusions-PET) werden beim gesamten Spektrum der mittleren Vortestwahrscheinlichkeit zum Nachweis einer stenosierenden KHK empfohlen.

### **Empfehlung**

**3-15 | e | neu 2024**

Ist bei einer Vortestwahrscheinlichkeit bis 50% eine bildgebende Untersuchung indiziert, soll bevorzugt die Koronar-CT angeboten werden.



### **Rationale**

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als hoch ein, dass mithilfe der Koronar-CT im Vergleich zu funktionellen, nicht-invasiven Verfahren invasive Koronarangiographien vermieden werden können. Bezuglich der Reduktion von Herzinfarkten ist die Aussagesicherheit moderat. Insbesondere diese Überlegenheit begründet die starke Empfehlung. Dabei entschließt sich die Leitliniengruppe explizit, die Koronar-CT nur im niedri-

geren Vortestwahrscheinlichkeitsbereich bis 50% bevorzugt zu empfehlen, weil die Untersuchung in diesem Bereich sehr hohe Testgüte-Werte erreicht und in die meisten Studien zur Koronar-CT überwiegend Menschen mit niedrigeren VTW eingeschlossen waren.

Nach Ansicht der DEGAM spricht auch das Vorliegen höherer VTW für eine Bevorzugung der Koronar-CT, da diese Untersuchung zusätzliche morphologische Informationen liefert, die Aufschluss darüber geben, ob Betroffene potenziell von einer invasiven Therapie prognostisch profitieren (siehe auch Empfehlung 8-2) und die daher relevant für die weitere Therapieplanung sind (siehe auch Abschnitt: „Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung“).

### Empfehlungsgrundlage

Die Leitliniengruppe zieht als Grundlage einen Evidenzbericht des IQWIG heran (hohe methodische Qualität) [50], welcher der themenübergreifenden Recherche der NVL entstammt. Zusätzlich ergänzt aggregierte Evidenz aus einer systematischen Recherche der NVL Vorversion die Hintergrundinformation (diagnostische Güte) [49].

### Evidenzbeschreibung

Die detaillierte Evidenzbeschreibung findet sich unter Kapitel 3.4.4.5 Computertomographie (CT).

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Ansicht der Leitliniengruppe wird, bei hoher Aussagesicherheit der Evidenz, mithilfe der Koronar-CT im Vergleich zu funktionellen, nicht-invasiven Verfahren die invasive Koronarangiographie statistisch signifikant häufiger vermieden. Im Vergleich zur direkten invasiven Koronarangiographie erfolgt durch die Koronar-CT eine bessere Abgrenzung von Fällen, bei denen eine obstruktive KHK vorliegt und solchen, bei denen eine KHK ausgeschlossen werden kann; was zu einer Vermeidung von Folgekomplikationen durch die invasive Koronarangiographie bei Patient\*innen mit Brustschmerz und nicht obstruktiver KHK (Stenose < 50%) führt.

Zudem wird die statistisch signifikante Reduktion von Herzinfarkten (moderate Aussagesicherheit) als klinisch relevant für die Entscheidungsfindung gesehen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die Koronar-CT daher im niedrigeren Vortestwahrscheinlichkeitsbereich bis 50% bevorzugt (sehr hohe Testgüte; vgl. auch Empfehlung 3-8 sowie Limitation, dass die meisten Studien zur Koronar-CT überwiegend Menschen mit niedriger VTW einschlossen).

Die DEGAM spricht sich auch bei einer VTW von 50% bis 85% für eine bevorzugte Anwendung der Koronar-CT gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren aus. Aus der Nutzenbewertung ergeben sich nach Auffassung der DEGAM keine überzeugenden Hinweise, dass sich der Nutzen hinsichtlich der Vermeidung invasiver Koronarangiographien und der Reduktion von Herzinfarkten auf Patient\*innen mit einer VTW von 15–50% beschränkt. Die CCTA liefert zudem zusätzliche morphologische Informationen, die Aufschluss darüber geben, ob Betroffene potenziell von einer invasiven Therapie prognostisch profitieren (siehe auch Empfehlung 8-2) und die daher relevant für die weitere Therapieplanung sind). Die Testgüte der Koronar-CT ist auch im VTW-Bereich von 50–85% vergleichbar mit der Testgüte der funktionellen Verfahren.

### Weiterführende Information: deutscher Versorgungskontext

Die Nationale Herz-Kreislauf-Strategie in Deutschland hat u. a. zum Ziel die Indikation für die Diagnostik und Therapievorbereitung der kardialen Computertomografie sowie Qualitätskriterien für die Durchführung einheitlich zu definieren. Die kardiologischen Fachgesellschaften sehen dabei die Zukunft in einem kooperativen Herz-Team-Modell für den ambulanten sowie stationären Bereich [51]. Es wird angestrebt, Mindestanforderungen an die Befundung zu beschreiben sowie Anforderungen an die Untersuchung und klinischen Angaben sowie die technischen, logistischen und organisatorischen Qualitätskriterien [51]. Ergänzt werden Kriterien zur Qualitätskontrolle [51].

Qualifizierungs- und Zertifizierungsprogramme existieren hierbei sowohl im kardiologischen als auch radiologischen Bereich. Rund 200 Kardiologen und etwa 300 Radiologen in Deutschland besitzen analoge Qualifizierungslevel für die kardiale CT, wobei die Qualifizierungsprogramme der Radiologen auch die Qualifikation für die kardiale MRT beinhalten [51]. Aus einer deutschen Registerstudie sowie einer bundesweiten Befragung geht hervor, dass in Deutschland (bis 2021) 71 radiologische Zentren sowie 1 278 Personen für eine kardiale Bildgebung spezifisch qualifiziert wurden (in unterschiedlichen Stufen) und sich etwa 50% am Register der European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) beteiligten [52].

Angestrebt wird dabei in allen Bereichen, dass nur die Patient\*innen Zugang zur entsprechenden Methode bekommen, die davon wirklich profitieren, bei denen eine Leitlinienindikation vorliegt und sichergestellt ist, dass der Befund zu einer unmittelbaren klinischen Konsequenz führt.

## Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

### 3.4.4.1 Belastungs-EKG

#### Rationale

Das Belastungs-EKG ist ein häufig genutztes und weit verbreitetes diagnostisches Verfahren, das weitere Informationen für die Therapieplanung, insbesondere zur Planung möglicher Bewegungsinterventionen, liefern kann. Zur Diagnose der KHK ist es nur sehr eingeschränkt geeignet.

#### Empfehlungsgrundlage

Das Statement beruht auf einem Expertenkonsens basierend auf der für die Voraufage geprüften Evidenz. In der Recherche für die aktuelle Version wurde keine Evidenz identifiziert, die den bisherigen Aussagen widerspricht.

#### Evidenzbeschreibung und weitere Erwägungen

Das Belastungs-EKG ist ein häufig genutztes und weit verbreitetes diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer myokardialen Ischämie als Ursache entsprechender Beschwerden [16]. Einige Belastungsform ist die körperliche Belastung, in der Regel via Fahrrad- oder Laufbandergometer mit standardisierten Belastungsprofilen. Die Interpretation beinhaltet Kriterien der Leistungskapazität, klinische und hämodynamische Größen und elektrographische Veränderungen [53]. Notwendige Voraussetzung für eine Interpretation ist eine ausreichende körperliche Belastung (> 85% der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz) oder der symptomlimitierte Abbruch. Zur Festlegung der altersentsprechenden Herzfrequenz hat sich die Formel "220 – Lebensalter" bewährt [54,55]. Als Standardkriterium zum Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie gilt die horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkung  $\geq 1$  mm (Standardkalibrierung 10 mm/mV) bzw. die ST-Streckenhebung  $\geq 1$  mm ohne vorbestehende Q-Zacke, gemessen 60–80 msec hinter dem J-Punkt während der Belastung oder in der Erholungsphase. Weitere klinische Hinweise auf eine Ischämie sind belastungsinduzierte Thoraxschmerzen oder Dyspnoe, reduzierte Leistungskapazität, verzögter Herzfrequenzanstieg, unzureichender systolischer Blutdruckanstieg bzw. Hypotonie während der Untersuchung [53].

Absolute Kontraindikationen sind akuter Myokardinfarkt bzw. akutes Koronarsyndrom, symptomatische Herzrhythmusstörungen, symptomatische, schwere Aortenstenose, symptomatische, schwere Herzinsuffizienz, akute Endo-, Myo- oder Perikarditis, akute Lungenembolie und akute Aortendissektion [16,53]. Vorteile sind die flächendeckende Verfügbarkeit und Erfahrung mit dem Verfahren [16], der geringe technische Aufwand, die niedrigen Kosten, die fehlende Strahlenexposition und die geringe Komplikationsrate (ein Todesfall oder Myokardinfarkt/2 500 Untersuchungen) [56].

Mit Blick auf den diagnostischen Stellenwert stellt die im Vergleich zu anderen Testverfahren geringere diagnostische Aussagekraft bei der Diagnose einer KHK als Ursache von z. B. Brustbeschwerden ein Problem dar. Eine Metaanalyse von 147 Studien (ca. 24 000 Patient\*innen) zur diagnostischen Aussagekraft des Belastungs-EKGs (ST-Senkung) berichtet eine große Spannweite der Sensitivität (23–100%; gewichteter Mittelwert = 68%) und der Spezifität (17–100%; gewichteter Mittelwert = 77%) [57]. Mant et al. [34] berechneten in einer Metaanalyse, in der insgesamt 119 Studien einbezogen worden waren, für die ST-Senkung  $\geq 1$  mm (71 Studien) eine LR+ = 2,79 sowie eine LR- = 0,44 (jeweils gewichtete Mittelwerte). Wurden nur Studien berücksichtigt, die ausschließlich Patient\*innen mit Thoraxschmerzen einschlossen (34 Studien), führte dies zu einer geringfügigen Verbesserung (LR+ = 3,1 und LR- = 0,38). Ähnliche Werte finden sich auch bei Banerjee et al. [58]. Zwei Metaanalysen zeigten eine generell geringere diagnostische Aussagekraft bei Frauen [34,59]. Das Belastungs-EKG besitzt keine Aussagekraft bei unzureichender körperlicher Belastbarkeit, WPW, Kammer-Rhythmus, ST-Senkung  $> 1$  mm in Ruhe und komplettem Linksschenkelblock [53]. Die diagnostische Aussagekraft ist zudem eingeschränkt bei Frauen, bei Digitalis-, Nitrat- bzw.  $\beta$ -Blocker-Einnahme und einer ST-Streckensenkung in Ruhe von 0–1 mm [34,59].

Geht man von einer Vortestwahrscheinlichkeit aufgrund von Anamnese und Befund von 30–50% aus, liegt die Nachtestwahrscheinlichkeit bei einem negativen Befund im Belastungs-EKG zwischen 15–30% (eigene Berechnungen aufgrund der Angaben zur LR in Mant et al. [34]). Erst bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von  $\leq 30\%$  kann ein negativer Befund eine KHK mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ( $< 15\%$ ) ausschließen. Ein möglicher Schaden infolge eines falsch-negativen Befundes ist vor allem bei Patient\*innen gegeben, bei denen eine KHK bisher nicht bekannt ist und die daher noch keine entsprechende Therapie erhalten.

Neben diagnostischen Aussagen erlaubt das Belastungs-EKG die Beurteilung der Prognose (z. B. von Patient\*innen mit bestätigter KHK) und der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit (z. B. vor Beginn eines Sportprogramms, siehe Kapitel 6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik).

### 3.4.4.2 Stress-Echokardiographie

#### Rationale

Eine durch Belastung (wie Ergometrie) induzierbare, reversible regionale Wandbewegungsstörung als Folge der Myokardischämie wird bei einer Stress-Echokardiographie als Nachweis der koronaren Herzkrankheit herangezogen. Evidenz zur Testgüte liegt bei geringer Aussagesicherheit vor. Sicherheitsaspekte sind relevant, wobei u. a. die aktuelle körperliche Situation und Leistungsfähigkeit zu berücksichtigen sind.

#### Empfehlungsgrundlage

Grundlage der Aussagen sind Metaanalysen zur Testgüte der Verfahren, welche einer systematischen Recherche zur Voraufage der NVL entstammen.

#### Evidenzbeschreibung

Eine Metaanalyse aus 2012 [60], die nur prospektive Studien ohne Verifizierungsbias eingeschlossen hat, zeigte eine Sensitivität von 87% (95% KI 81; 91) und eine Spezifität von 89% (95% KI 58; 98) für eine gemischte Population aus Patient\*innen mit KHK oder Verdacht auf KHK (nur Patient\*innen mit Verdacht auf KHK: Sensitivität von 88% (95% KI 60; 97), Spezifität von 72% (95% KI 56; 83). In einer Metaanalyse von Studien mit körperlicher Belastung lag der negative prädiktive Wert für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt und kardiale Mortalität bei 98,8% (95% KI 98,5; 99,0) nach 36 Monaten [61].

#### Weiterführende Information: Nachweis der KHK durch Stress-Echokardiographie

Der Nachweis der koronaren Herzkrankheit mittels Stress-Echokardiographie erfolgt in erster Linie durch den Nachweis einer durch Belastung induzierbaren, reversiblen regionalen Wandbewegungsstörung als Folge der Myokardischämie. Mögliche Belastungsformen sind die körperliche Belastung via Ergometrie (Fahrrad oder Laufband) oder die pharmakologische Belastung mittels Katecholaminen (Dobutamin) oder Vasodilatatoren (Adenosin, Regadenoson). Bei der Anwendung von Adenosin oder Regadenoson handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use).

### 3.4.4.3 Nuklearmedizinische Perfusionsdiagnostik

#### Rationale

Für die Myokard-Perfusions-SPECT (Single-Photonen-Emissionstomographie) als nuklearmedizinische Standardverfahren zur Darstellung der myokardialen Durchblutung sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur kardialen Perfusionsmessung liegt Evidenz bei geringer Aussagesicherheit zur Testgüte vor. Risiken sind insbesondere in der Verwendung von Radiopharmaka sowie der limitierten Verfügbarkeit zu sehen.

#### Empfehlungsgrundlage

Grundlage der Aussagen sind Metaanalysen zur Testgüte der Verfahren, welche einer systematischen Recherche entstammen.

#### Evidenzbeschreibung

##### Myokard-Perfusions-SPECT

Von den Metaanalysen aus 2012 und 2014 wurden drei mit dem Referenzstandard Koronarangiographie durchgeführt. Die Originalstudien sind sehr heterogen, weisen einen Publikationsbias auf und sind häufig von geringer Qualität. Abhängig von den Ein- und Ausschlusskriterien lag die Sensitivität bei 70% (95% KI 58; 79) [62], bei 83% (95% KI 73; 89) [60] oder bei 88% (95% KI 84; 91) [63]. Die Spezifität lag bei 76% (95% KI 66; 83) [62], bei 79% (95% KI 66; 87) [60] oder bei 79% (95% KI 75; 83) [63]. Eine weitere Metaanalyse aus 2014 untersuchte die Testgüteparameter der Myokard-Perfusions-SPECT mit der fraktionalen Flussreserve (FFR). Sie zeigte eine moderate Übereinstimmung, Sensitivität (95% KI 70; 83) und Spezifität (95% KI 67; 84) lagen bei 77% [64]. In einer Metaanalyse von Studien mit körperlicher Belastung lag der negative prädiktive Wert für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt und kardiale Mortalität bei 98,8% (95% KI 98,5; 99,0) nach 36 Monaten [61].

### **Myokard-Perfusions-PET**

In der oben aufgeführten Metaanalyse, welche die Myokard-Perfusion-PET mit der Myokard-Perfusions-SPECT verglich, lag die Sensitivität der Myokard-Perfusion-PET für den Nachweis einer  $\geq 50\%$  Stenose bei 92,6% (95% KI 88; 96) und die Spezifität bei 81% (95% KI 67; 90) [62].

### **Weiterführende Information: zur Durchführung**

#### **Myokard-Perfusions-SPECT**

Die Myokard-Perfusions-SPECT (Single-Photonen-Emissionstomographie) ist das nuklearmedizinische Standardverfahren zur Darstellung der myokardialen Durchblutungssituation. Der Nachweis der KHK erfolgt durch eine maximale Steigerung der myokardialen Perfusion. Belastungsformen sind – wie beim Belastungs-EKG und der Stress-Echokardiographie – die körperliche Belastung via Ergometrie (Fahrrad oder Laufband) oder alternativ bei körperlichen Limitationen die pharmakologische Belastung mit den Vasodilatatoren (Adenosin oder Regadenoson) oder in selteneren Fällen mit Dobutamin, wenn Kontraindikationen für Vasodilatatoren bestehen. (Getriggerte) Aufnahmen unter einer Gammakamera erfolgen, zeitlich und räumlich von der Belastung getrennt, 15 bis 60 Minuten nach Injektion eines Radiopharmakons (Tc-99m-Sestamibi oder Tc-99m-Tetrofosmin, Halbwertszeit 6 h), das sich in Abhängigkeit von Vitalität und Perfusion im Herzmuskelgewebe anreichert. Das früher verwendete TI-201 sollte aufgrund hoher Strahlendosen nicht mehr angewendet werden. Eine homogene Aufnahme des Radiopharmakons unter Belastung entspricht einem Normalbefund. Eine zweite Untersuchung mit Injektion des Radiopharmakons in Ruhe ist erforderlich, wenn sich pathologische Befunde in der Belastungsaufnahme zeigen.

#### **Myokard-Perfusions-PET**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur kardialen Perfusionsmessung wird mit den kurzlebigen Radiopharmaka N-13-Ammoniak, O-15-Wasser oder Rubidium-82 durchgeführt. Die Vorteile der Myokard-Perfusions-PET gegenüber der Myokard-Perfusions-SPECT liegen in einer höheren räumlichen Auflösung, einer äußerst genauen Schwächungskorrektur (durch eine low-dose CT), einer niedrigeren Strahlenexposition aufgrund kürzerer Halbwertszeiten und günstigeren kinetischen Eigenschaften der verwendeten Radiopharmaka. Hierdurch ist es möglich, die Perfusion des Myokards absolut zu quantifizieren und im Vergleich zur Myokard-Perfusions-SPECT die diagnostische Genauigkeit, insbesondere bei Dreigefäßerkrankungen und/oder Mikroangiopathien zu verbessern. Die Untersuchung wird unter Belastung mit den Vasodilatatoren Adenosin oder Regadenoson und in Ruhe durchgeführt, jeweils nach Injektion eines der oben genannten Radiopharmaka. Die Myokard-Perfusions-PET hat aufgrund ihrer limitierten Verfügbarkeit nur eine geringe Bedeutung im klinischen Alltag.

### **3.4.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)**

#### **Rationale**

Für die Stress-Perfusions-MRT und die Dobutamin-Stress-MRT liegt Evidenz zur Testgüte mit geringer Aussagesicherheit und limitierter Studienanzahl vor. Risiken sind u. a. die Verwendung von Radiopharmaka sowie die limitierte Verfügbarkeit.

Technische Herausforderungen der MR-Koronarangiographie, die aus der geringen Größe der Gefäße und der permanenten Bewegung durch Herzkontraktion und Atmung resultieren, werden als Limitation gesehen, weshalb diese weder bei Patient\*innen mit stabiler Angina pectoris zur Erstdiagnostik noch bei validem Ischämienachweis, noch bei symptomatischen und asymptomatischen Patient\*innen nach invasiver Therapie empfohlen wird.

#### **Empfehlungsgrundlage**

Grundlage der Aussagen sind Metaanalysen zur Testgüte der Verfahren, welche einer systematischen Recherche der Vorlauffrage der NVL entstammen.

#### **Evidenzbeschreibung**

##### **Stress-Perfusions-MRT**

Eine Metaanalyse aus 2014 [62] zeigte für die Stress-Perfusions-MRT (mit Adenosin oder Dipyridamol) eine Sensitivität von 79% (95% KI 72; 84) und eine Spezifität von 75% (95% KI 65; 83). In dieser Metaanalyse, in der nur Studien eingeschlossen wurden, die die Stress-Perfusion-MRT direkt mit der Myokard-Perfusions-SPECT (Referenzstandard: Koronarangiographie) verglichen, zeigte die Stress-Perfusion-MRT eine höhere Sensitivität als die Myokard-Perfusions-SPECT. Auch im Vergleich von Stress-Echokardiographie, Myokard-Perfusions-SPECT und Stress-Perfusions-MRT in separaten Analysen mit dem Referenzstandard Koronarangiographie, zeigt die Stress-

Perfusions-MRT die höchste Sensitivität (91% (95% KI 88; 93)) und Spezifität (80% (95% KI 76; 83)) [60]. Eine weitere Metaanalyse aus 2013 untersuchte die Testgüteparameter von Stress-Perfusions-MRT im Vergleich mit der fraktionellen Flussreserve (FFR). Sensitivität (95% KI 84; 93) und Spezifität (95% KI 77; 91) lagen bei 89% [65]. In der Übersichtsarbeit von Iwata et al. hatte ein negatives Stress-Perfusions-MRT eine gute prognostische Aussagekraft für das Nichtauftreten kardialer Endpunkte (Relatives Risiko: 0,09% (95% KI 0,02; 0,35) und MACE (Relatives Risiko: 0,22% (95% KI 0,07; 0,66)) [66]. Eine neuere Metaanalyse ergibt im Vergleich zum Referenzstandard FFR folgende Werte für die Testgüte der MRT in Bezug auf einen Ischämienachweis: Sensitivität 90%, (95% KI 75; 97); Spezifität (94%, (95% KI 79; 99). [67]

#### **Dobutamin-Stress-MRT**

Eine Metaanalyse aus 2007 zeigte für die Dobutamin-Stress-MRT eine Sensitivität von 85% (95% KI 82; 90) und eine Spezifität von 86% (95% KI 81; 91) bei einer KHK-Prävalenz von 69,5% [68]. Im Vergleich zum Stress-Perfusions-MRT war die prognostische Aussagekraft eines negativen Dobutamin-Stress-MRT für das Nichtauftreten harter kardialer Endpunkte (Relatives Risiko: 0,36% (95% KI 0,16; 0,80)), sowie für MACE (Relatives Risiko: 0,50% (95% KI 0,44; 0,58)) unterlegen [66].

#### **Weiterführende Information: MRT**

##### **Stress-Perfusions-MRT**

Bei der Stress-Perfusions-MRT wird während der Infusion eines Vasodilatators (Adenosin oder Regadenoson) ein MR-Kontrastmittel im Bolus appliziert und die Passage durch das Herz mit ultraschnellen MR-Sequenzen aufgezeichnet. Bei der Anwendung von Adenosin handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use). Als Kontrastmittel werden Gadolinium-haltige Verbindungen in Standarddosierungen eingesetzt. Die Untersuchung kann an fast allen modernen klinischen 1,5- und 3,0-T-Systemen durchgeführt werden. Die Untersuchung wird typischerweise mit einer Cine-MRT zur Wandbewegungsanalyse sowie einer Messung zur Beurteilung der myokardialen Vitalität (Late Gadolinium Enhancement) kombiniert und ermöglicht dadurch in etwa 30 Minuten eine umfassende Beurteilung des Herzens.

##### **Dobutamin-Stress-MRT**

Bei der Dobutamin-Stress-MRT erfolgt vergleichbar zur Dobutamin-Stress-Echokardiographie eine stufenweise Erhöhung der Dobutamindosis bis zum Erreichen der Zielherzfrequenz. In Ruhe und auf jeder Belastungsstufe wird der linke Ventrikel in mehreren Standardorientierungen mit Cine-Sequenzen zur Wandbewegungsanalyse dargestellt. Nach der Belastung kann zusätzlich Kontrastmittel appliziert werden, um die myokardiale Vitalität (Late Gadolinium Enhancement) zu beurteilen. Bei der Anwendung von Dobutamin bei der Dobutamin-Stress-MRT handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use). Da Dobutamin zu Herzrhythmusstörungen und Blutdruckanstiegen führen kann, sind an die Überwachung der Patient\*innen höhere Anforderungen zu stellen. In Kombination mit Messungen zur Vitalität dauert die Untersuchung 45 bis 60 Minuten.

##### **MR-Koronarangiographie**

Neben dem Ischämienachweis ermöglicht die kardiale MRT theoretisch auch die nicht invasive Darstellung der Koronararterien. Attraktiv erscheint diese Methode, da keine Kontrastmittelgabe erforderlich ist und die Untersuchung nicht mit einer Strahlenexposition verbunden ist. Das Hauptproblem der MR-Koronarangiographie sind aber bisher nicht zufriedenstellend gelöste technische Herausforderungen, die aus der geringen Größe der Gefäße und der permanenten Bewegung durch Herzkontraktion und Atmung resultieren. Im Konsensus Papier der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit CT und MRT wird für die MR-Koronarangiographie daher weder bei Patient\*innen mit stabiler Angina pectoris zur Erstdiagnostik noch bei validem Ischämienachweis, noch bei symptomatischen und asymptomatischen Patient\*innen nach invasiver Therapie eine Indikation gesehen [69].

#### **3.4.4.5 Computertomographie (CT)**

Die kardiale Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT) hat sich seit mehr als zehn Jahren in der Diagnostik der KHK etabliert. Generell muss zwischen der nativen MSCT zur Detektion und Quantifizierung von koronaren Verkalkungen und der kontrastverstärkten MSCT-Angiographie zur Detektion von Koronarstenosen differenziert werden.

##### **CT-Calcium-Scoring**

Das Konzept des Calcium-Scorings basiert auf der Annahme, dass das Ausmaß der kalzifizierten Plaques mit dem Ausmaß der nicht-kalzifizierten Plaques („vulnerable“ Plaques) einhergeht. Basierend auf den Bilddaten wird mit

entsprechenden Auswerteprogrammen das Ausmaß der koronaren Verkalkungen quantitativ erfasst. Am häufigsten wird der Agatston-Score verwendet, der die Größe und die Dichte der Verkalkungen berücksichtigt. Die Werte des Agatston-Scores liegen zwischen Null und mehreren Tausend Einheiten. Die Bestimmung des Calcium-Scores lässt keine Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Koronarstenose zu, liefert aber prognostische Informationen, wobei ein hoher Score – unabhängig von traditionellen Risikofaktoren – mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist.

#### CT-Koronarangiographie

##### Rationale

(vergleiche Empfehlung 3-15)

##### Empfehlungsgrundlage

Die Leitliniengruppe zieht als Grundlage einen Evidenzbericht des IQWIG heran (hohe methodische Qualität) [50], welcher der themenübergreifenden Recherche der NVL entstammt. Zusätzlich ergänzte aggregierte Evidenz aus einer systematischen Recherche der NVL Vorversion die Hintergrundinformation (diagnostische Güte) [49].

##### Evidenzbeschreibung

Der eingeschlossene Evidenzbericht ermittelte systematische Übersichtsarbeiten (SR) sowie randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu zwei Fragestellungen in Bezug auf Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität und Sicherheitsparameter (Übersicht siehe Tabelle 8) bei Patient\*innen mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht [50]. Die erste Fragestellung wurde zur Diskussion herangezogen:

- diagnostische Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiographie (CCTA) gegenüber diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA (Frage 1).

Die zweite Fragestellung wird an dieser Stelle informativ berichtet:

- diagnostischen Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiographie (CCTA) mit der Option einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung gegenüber diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne die Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (Frage 2).

Zur Frage 1 wurden eine SR sowie 15 RCT eingeschlossen, wobei vier Studien die CCTA gegenüber der invasiven Koronarangiographie (ICA) untersuchten (CAD-MAN, CONSERVE, DISCHARGE und Reis 2022) sowie 11 Studien zur CCTA gegenüber funktionellen Verfahren (CAPP, CARE-CCTA, CATCH, CT-STAT, Goldstein 2007, IAEA-SPECT/CTA, Min 2012, Nabi 2016, PERFECT, PROMISE und SCOT-HEART) [50]. Ergänzend werden drei geplante sowie drei laufende Studien u. a. aus Registern und drei Studien mit unklarem Status berichtet [50].

Zur Frage 2 ermittelte das IQWIG vier RCT mit zwei verschiedenen Verfahren zur funktionellen Beurteilung als Ergänzung zur CCTA - Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR; FORCAST, PRECISE) sowie CT-basierte Messung der myokardialen Perfusion (CTP; CATCH-2, Yu 2020) [50]. Ergänzend werden zwei laufende Studien sowie zwei Studien mit unklarem Status dokumentiert [50].

Bei der Qualitätsbewertung erhielten die Studien zur CCTA gegenüber funktionellen Verfahren (FV) die Klassifikation eines niedrigen Verzerrungspotentials endpunktübergreifend für vier Studien sowie die Klassifikation eines hohen Verzerrungspotential endpunktübergreifend für sieben Studien – u. a. durch unklare Erzeugung der Randomisierungsfrequenz [50]. Daher erfolgte für diese sieben Studien keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung [50].

Die Studien zur CCTA gegenüber der direkten ICA wurden für drei Studien endpunktübergreifend mit einem niedrigen Verzerrungspotential klassifiziert sowie für eine Studie endpunktübergreifend mit einem hohen Verzerrungspotential (unklare Verdeckung der Gruppenzuteilung) [50]. Eine Studie erhielt ergänzend endpunktspezifisch die Bewertung mit hohem Verzerrungspotential für alle Endpunkte, u. a. auf Grund inadäquater ITT-Umsetzung und/oder fehlender Verblindung [50].

Studien zur CCTA mit Option zur funktionellen Beurteilung erhielten endpunktübergreifend für zwei Studien die Klassifikation eines niedrigen Verzerrungspotentials sowie für zwei Studien die Klassifikation eines hohen Verzerrungspotentials – u. a. auf Grund mangelnder Erzeugung der Randomisierungsfrequenz sowie unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung bzw. fehlenden Daten [50].

**Tabelle 8:** Übersicht der patient\*innenrelevanten Endpunkte zur CCTA [50]

Zeit	Mortalität		Morbidität									LQ	UE	
	Gesamt mortalität	kardiovaskuläre Mortalität	MACE	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina pectoris	Angina pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik			
<b>Frage 1 CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV)</b>														
p	↔	↔	–	↔	↔	↔	–	–	–	–	–	↑↑	–	–
m	↔	↔	–	↗	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔
l	↔	↔	–	↑↑	↔	↓	–	–	–	–	–		–	–
total	↔	↔	–	↑↑	↔	↓	↑↓	↔	↔	↔	↑↑		↔	↔
<b>Frage 1 CCTA vs. direkte ICA</b>														
p	↔	↔	–	↔	↔	–	–	–	–	–	–	↑↑	–	–
m	↔	↔	–	↔	↔	↔	↔	↔	–	–	–		↔	↔
l	–	↔	–	↔	↑	↔	↔	↔	–	–	–		↔	–
total	↔	↔	–	↔	↑	↔	↔	↔	–	–	–		↔	↑
<b>Frage 2 CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung</b>														
p	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	↑	–	–
m	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	–	–	–	–		–	↔
l	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–
total	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	–	–	–	–		–	–
↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der Intervention ↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Intervention ↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Intervention ↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied ↑↑: Beleg für einen höheren Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden ↑: Hinweis auf einen höheren Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden ↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen höheren Schaden ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; homogenes Ergebnis (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; homogenes Ergebnis; Endpunkt basiert auf nur wenigen nicht systematisch erhobenen Daten ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis -: keine (verwertbaren) Daten berichtet oder verwendet l = langfristig (2–5 Jahre nach Untersuchung), LQ = Lebensqualität, m = mittelfristig (6 Monate–24 Monate nach Untersuchung), p = periprozedural, UE = Unerwünschte Ereignisse														

Tabelle 25 fasst Ergebnisse des Evidenzberichts zusammen, in Bezug auf die Frage 1 bei Patient\*innen, bei denen nach Durchführung einer Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht [50].

Gesamt mortalität sowie kardiovaskuläre Mortalität erreichten keine statistisch signifikanten Ergebnisse (vgl. Tabelle 25). Verwertbare Angaben zur Lebensqualität allgemein wurden für die CCTA vs. fV ausschließlich aus zwei Studien berichtet (mittelfristig EQ-5D VAS -0,70 (95% KI -1,50; 0,10)), für die CCTA vs. ICA zu einer Studie (mittelfristig

EQ-5D VAS -0,20 (95% KI -1,25; 0,87)); für die krankheitsbezogene Lebensqualität konnte nur ein Teil der vorliegenden Daten verwendet werden [50].

Für die Frage 1 und den Vergleich der CCTA gegenüber funktionellen Verfahren (fV, n = 11 Studien) wurden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der CCTA für die beiden Endpunkte Myokardinfarkt sowie unnötige invasive Diagnostik ermittelt [50]. Überlegenheit diagnostischer Strategien mit CCTA gegenüber diagnostischen Strategien mit fV in Bezug auf diese beiden Endpunkte wird angeführt [50]. Für eine instabile Angina Pectoris wurde langfristig ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der CCTA im Vergleich zu den fV abgeleitet [50]. Für alle weiteren Endpunkte wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren beschrieben oder es lagen keine verwertbaren Daten vor [50].

Der Vergleich der CCTA gegenüber der direkten ICA (n = 4 Studien) wies statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der CCTA für die Endpunkte Schlaganfall (langfristig), Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik sowie unerwünschte Ereignisse auf [50]. Alle weiteren Endpunkte dieses Vergleichs (CCTA vs. ICA) wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichen auf oder es lagen keine verwertbaren Daten vor [50].

Für Frage 2 und den Vergleich der CCTA mit der Option zur funktionellen Beurteilung gegenüber der CCTA ohne funktionelle Beurteilung lagen Daten zur Gesamt mortalität aus allen Studien vor (3/300 vs. 3/300, OR 1,00 (95% KI 0,20; 4,99), n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 2/699 vs. 0/700, OR 5,02 (95% KI 0,24; 104,78), n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 5/1 057 vs. 7/1 046, OR 0,74 (95% KI 0,24; 2,35), n = 1 Studie, k. A.; 0/120 vs. 0/120, n = 1 Studie, mäßige Ergebnissicherheit); für die kardiovaskuläre Mortalität aus vier Studien (0/300 vs. 0/300, n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 1/1057 vs. 2/1046, n = 1 Studie, k. A.; 2/587 vs. 1/589, OR 0,96 (95% KI 0,20; 18,85), p = 0,60, n = 1 Studie, k. A.; 0/120 vs. 0/120, n = 1 Studie, mäßige Ergebnissicherheit) [50].

Die berichteten Endpunkte zur Morbidität wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied aus (vgl. Evidenztabellen) [50]. Allerdings werden aus zwei Studien numerische Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes Herzinfarkt zuungunsten der Intervention ersichtlich, weshalb Bedenken hinsichtlich eines Schadens angeführt werden (1/300 vs. 2/300, OR 0,51 (95% KI 0,05; 4,94), p = 0,683, n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 9/699 vs. 3/700, OR 3,03 (95% KI 0,82; 11,24), p = 0,084, n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 13/1057 vs. 5/1046, HR 2,67 (95% KI 0,94; 7,52), p = k. A., n = 1 Studie; 7/587 vs. 9/589, OR 0,78 (0,29; 2,10), p = 0,683, n = 1 Studie; 0/120 vs. 0/120, k. A., n = 1 Studie, mäßige Ergebnissicherheit) [50].

Zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zugunsten der CCTA mit der Option zur funktionellen Beurteilung gegenüber der Standardversorgung berichtet: OR 0,34 (95% KI 0,18; 0,66), n = 1 Studie (zur CTP), hohe Ergebnissicherheit; OR 0,46 (95% KI 0,29; 0,72), n = 1 Studie (zur CT-FFR), hohe Ergebnissicherheit; HR 0,18 (95% KI 0,12; 0,30), n = 1 Studie (zur CT-FFR); OR 0,39 (95% KI 0,29; 0,52), n = 1 Studie (zur CTP); allerdings erhielten in der ersten Studie 27% der Vergleichsgruppe eine fV anstelle einer CCTA und in der zweiten Studie erfolgte ein ausschließlicher Vergleich zur fV [50].

Daten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität lagen zwar vor, konnten jedoch nicht in die Bewertung einbezogen werden, da nicht alle Domänen dargestellt werden konnten [50]. Zu unerwünschten Ereignissen (UE) wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet [50]. Ergänzend zu berücksichtigen ist eine weitere Strahlenbelastung durch Kontrastmittelinkjection bei der CTP gegenüber der CT-FFR (kein Vorteil) [50]. Insgesamt wird durch das IQWIG für die CCTA mit CT-basierter funktioneller Beurteilung gegenüber einer CCTA ohne CT-basierte funktionelle Beurteilung kein Nutzen und kein Potenzial bzw. kein Vorteil im Indikationsgebiet gesehen [50].

#### Kontext zur verfügbaren weiteren aggregierten Evidenz

Im Vergleich mit weiteren Übersichtsarbeiten (n = 6 im Evidenzbericht des IQWIG), zur Frage der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne Anwendung der CCTA, stimmen die Ergebnisse des IQWIG-Evidenzberichts insgesamt im Hinblick auf die Endpunkte Mortalität und Myokardinfarkt überein [50]. Da zu der Fragestellung ausreichende Evidenz zu den Vergleichen der interessierenden diagnostischen Strategien im Hinblick auf Patient\*innenrelevante Endpunkte aus den RCT vorlag, wurde auf eine Bewertung auf Basis der diagnostischen Güte verzichtet [50].

Der Evidenzbericht des IQWIG untersuchte auch den Vergleich der CCTA gegenüber der direkten ICA. Keine der ergänzend identifizierten Übersichtsarbeiten untersuchte die ICA als direkte Vergleichsintervention [50]. Ergänzende, ältere systematische Übersichtsarbeiten berichten von einer Sensitivität zwischen 88 – 100% und einer Spezifität zwischen 64 – 92% (CT-Koronarangiographie vs. invasive Koronarangiographie); für die neuere Low-dose-CT-Angiographie mit prospektiver EKG-Triggerung von einer gepoolten Sensitivität von 100% und einer gepoolten Spezifität von 87% (LR+ 7,6; LR- 0,01), wobei die durchschnittliche effektive Strahlendosis hier 2,7 mSv betrug [49,70]. Für Patient\*innen mit niedriger bis mittlerer Vorlestwahrscheinlichkeit wurde ein sehr guter negativ

prädiktiver Wert abgeleitet [49,70]. Ein HTA-Bericht berücksichtigte zudem gesundheitsökonomische Aspekte, die bei Patient\*innen mit einschließlich 50%iger Vorstellungswahrscheinlichkeit für KHK die CT-Koronarangiographie im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie als kostengünstiger darstellten [49,70].

Zur Fragestellung der CCTA mit der Option einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung gegenüber diagnostischen Strategien ohne diese Option identifizierte das IQWIG ergänzend ausschließlich systematische Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Güte [50]. In der jüngsten identifizierten Übersichtsarbeit von 2021 wurde die CT-FFR mit der invasiven CT-FFR verglichen und die diagnostische Güte als aussagekräftig berichtet [50]. Die Autor\*innen verweisen jedoch auf den Bedarf weiterer Forschungsarbeiten [50].

Internationale Leitlinien beziehen sich auf die Frage der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne Anwendung der CCTA (ESC 2019, NICE 2016 und NVL 2019) [50]. Dabei empfiehlt die ESC-Leitlinie ein nicht invasives Verfahren als ersten Test zur Diagnose einer KHK, wobei funktionelle Bildgebung und CCTA als gleich gut erachtet werden [50]. Im Gegensatz dazu empfiehlt die NICE-Leitlinie die CCTA als diagnostischen Test erster Wahl für alle Patient\*innen mit typischer oder atypischer Angina Pectoris [50].

### 3.4.5 Invasive Koronarangiographie

#### Empfehlung

##### **3-16 | e | bestätigt 2024**

Eine invasive Koronarangiographie soll nicht durchgeführt werden

- bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK;
- bei mittlerer Wahrscheinlichkeit (15–85%) für eine stenosierende KHK und fehlendem Ischämie-Nachweis nach nicht-invasiver Diagnostik;
- bei hoher Komorbidität, bei der das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose und hieraus resultierender therapeutischer Maßnahmen;
- bei Patient\*innen ohne symptomatische Indikation, die nach der Beratung mit dem Patientenblatt „Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?“ zu einer Bypass-OP aus prognostischer Indikation nicht bereit sind (vgl. Kapitel 8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG));
- nach Intervention (Bypass-OP oder PCI) ohne erneute Angina pectoris und ohne Ischämienachweis in der nicht-invasiven Diagnostik oder ohne Befundänderung in der nicht-invasiven Bildgebung im Vergleich zum Status vor Intervention.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe sieht den Stellenwert der invasiven Koronarangiographie insbesondere im Kontext der Planung invasiver Therapien (siehe Kapitel 8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG)). Daher ist die invasive Koronarangiographie nicht Bestandteil des Diagnostikalgorithmus Abbildung 4 bei Verdacht auf eine chronische, stenosierende KHK beziehungsweise erneut auftretende Beschwerden bei einer bestehenden stenosierenden KHK. Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als hoch ein, dass sich beispielsweise mit Hilfe der Koronar-CT im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie invasive Eingriffe vermeiden lassen. Für die Vermeidung periproceduraler Schäden und insbesondere von Schlaganfällen ist die Aussagesicherheit moderat. Die Verfügbarkeit alternativer diagnostischer Verfahren und die damit verknüpfte Evidenzgrundlage begründen den starken Empfehlungsgrad.

Das Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom ist nicht Gegenstand der NVL.

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einer systematischen Leitlinienrecherche zur Koronarangiographie sowie indirekt auf der Evidenz aus systematischen Recherchen zu den einzelnen nicht-invasiven Verfahren.

## Evidenzbeschreibung

Zum Vergleich der CT-Koronarangiographie vs. invasive Koronarangiographie siehe vorherigen Abschnitt.

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Bei Verdacht auf eine chronische, stenosierende KHK bzw. erneut auftretenden Beschwerden (stabile Angina pectoris oder progrediente Dyspnoe) bei einer bestehenden stenosierenden KHK ist die invasive Koronarangiographie nicht Bestandteil des Diagnostikalgorithmus (siehe Abbildung 4). Davon abweichend ist das Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom, das in anderen Leitlinien thematisiert wird [71–77]. Analog zu den Empfehlungen von NICE, ACCF und ESC soll die Koronarangiographie im Rahmen der Therapieplanung nur dann angeboten werden, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer invasiven Therapie (PCI bzw. CABG) zu erwarten ist [28,78,79]. Wie in Kapitel 8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG) ausgeführt, sollen Patient\*innen vor der Therapieplanung mit dem Patientenblatt „Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung“ (siehe Kapitel Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)) beraten werden.

Zum Stellenwert der invasiven Diagnostik zur Planung invasiver Therapiemaßnahmen vergleiche Kapitel 8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG).

## Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## 3.5 Diagnostische Verfahren zur Therapieplanung

### 3.5.1 Prognoseabschätzung aus der nicht-invasiven Diagnostik

#### Rationale

Eine Kategorisierung der Patient\*innen anhand prognostischer Kriterien, welche Ausdehnung und Ausprägung des Befundes berücksichtigen, erscheint im Rahmen der Therapieplanung wichtig (Evidenzgrundlage: Registerdaten). Für die nicht-invasiven Verfahren empfiehlt die Leitliniengruppe dabei Beurteilungskriterien nach Tabelle 9.

#### Evidenzbeschreibung

Die oben genannten bildgebenden Verfahren erlauben neben der Diagnosestellung auch Aussagen zur Prognose der Patient\*innen mit chronischer, stenosierender KHK zu treffen. Als prognostisch relevante Ereignisse werden laut der Leitliniengruppe in den meisten prognostischen Studien der Herztod sowie der (überlebte) Myokardinfarkt betrachtet.

Die Klassifizierung erfolgt in die drei Kategorien niedrig, mittel und hoch. Als Hochrisikopatient\*innen werden solche mit einer jährlichen Mortalitätsrate > 3% eingestuft. Niedigrisikopatient\*innen weisen eine jährliche Mortalitätsrate < 1% auf. Die Gruppe mit mittlerem Risiko liegt zwischen 1% und 3% (s. auch [16]).

Für die verschiedenen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren liegen Beurteilungskriterien vor (siehe Tabelle 9), anhand derer eine Prognoseabschätzung bzw. Risikoklassifizierung erfolgen kann. Der Vorteil der bildgebenden Verfahren gegenüber dem Belastungs-EKG liegt darin, dass Ausdehnung und Ausprägung einer Ischämie bzw. einer KHK erfasst werden können (s. auch [16]).

Es existiert die Auffassung, dass eine Kategorisierung der Patient\*innen anhand prognostischer Kriterien, welche Ausdehnung und Ausprägung des Befundes berücksichtigen, im Rahmen der Therapieplanung sinnvoll ist. Diese Auffassung beruht auf retrospektiven Auswertungen von Registerdaten [80], welche ergaben, dass bei einer Ischämiezone oberhalb eines bestimmtes Wertes (meist 10% des Myokards) das kardiovaskuläre Risiko durch eine invasive Therapie (PCI bzw. CABG) in Kombination mit einer optimalen konservativen Therapie stärker als durch eine alleinige konservative Therapie gesenkt werden kann. Die vorliegende Leitlinie hat aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der bisher vorliegenden Daten auf entsprechende Schwellenwerte bei der therapeutischen Entscheidungsfindung verzichtet (siehe hierzu auch Kapitel 8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG)).

**Tabelle 9: Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [16])**

	<b>Niedriges Risiko</b>	<b>Mittleres Risiko</b>	<b>Hohes Risiko</b>
Dobutamin: Stress-Echokardiographie	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente
Dobutamin: Stress-MRT	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente
Adenosin/Regadenoson: Stress-Perfusions-MRT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	≥ 2/16 Segmenten mit Perfusiondefekten
Perfusions-SPECT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisiko-Konstellation	Ischämiezone ≥ 10% [28,80]
CT-Angiographie*	Normale Arterien oder nur Plaques	Proximale Stenose(n) in großen Gefäßen, aber keine Hochrisiko-Konstellation	Dreigefäßerkrankung mit proximalen Stenosen, Hauptstammstenose, proximale RIVA-Stenose

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

### 3.5.2 Vitalitätsdiagnostik bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz

#### Rationale

Die Vitalitätsdiagnostik, wenn mit geeigneten Verfahren in guter Qualität durchführbar, hat eine Relevanz in der Diagnostik und der Therapieplanung bei Patient\*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz bei koronarer Mehrgefäßerkrankung und eingeschränkter LVEF (< 35%). Derzeit gibt es allerdings keine klare Evidenz für ein Verfahren und/oder einen diagnostischen Ansatz, so dass die Entscheidung im Wesentlichen auf der lokalen Verfügbarkeit und Expertise beruht.

#### Evidenzbeschreibung

Trotz des nicht eindeutigen Nachweises eines Vorteils in der bisher größten randomisierten Studie [81] kommt nach Ansicht der Autoren dieser Leitlinie der Vitalitätsdiagnostik, wenn mit geeigneten Verfahren in guter Qualität durchführbar, eine zentrale Rolle in der Diagnostik und der Therapieplanung bei Patient\*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz bei koronarer Mehrgefäßerkrankung und eingeschränkter LVEF (< 35%) zu [82]. Dysfunktionelles, aber vitales Myokard mit Perfusionsminderung unter Belastung und/oder im Ruhezustand (myokardiales Stunning, hibernierendes Myokard) hat nach erfolgreicher invasiver Therapie (PCI bzw. CABG) eine potenzielle Erholungsfähigkeit mit konsekutiver Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

Generell findet sich im Vergleich zur medikamentösen Therapie, unabhängig vom bildgebenden Verfahren, eine deutlich niedrigere kardiale Mortalität bei Patient\*innen mit vitalem aber dysfunktionellem Myokard, welches revascularisiert werden konnte. Als Entscheidungsmerke für eine invasive Therapie (PCI bzw. CABG) wird oft ein Anteil von über 10% an vitalem, jedoch dysfunktionellem Myokard angesehen, wobei es für diesen Schwellenwert keine beweisende Studie gibt.

Patient\*innen mit überwiegend avitalen Myokardanteilen in einem zu revaskularisierenden Versorgungsgebiet hingegen, profitieren im Vergleich mit der medikamentösen Therapie nicht von einer invasiven Therapie (PCI bzw. CABG) [83]. Die myokardiale Vitalitätsdiagnostik kann unterschiedlich durchgeführt werden [82,83]. Bezuglich ihrer prognostischen Bedeutung sind wohl alle Verfahren vergleichbar. Die eingesetzten Wirkprinzipien, sowie die räumliche und zeitliche Auflösung der Verfahren sind jedoch sehr unterschiedlich:

- Beurteilung des vernarbenen Gewebes mit dem Late-Gadolinium-Enhancement ("late Gadolinium enhancement" = LGE) MRT;
- Beurteilung des Stoffwechsels des vitalen Gewebes mit der FDG-PET;

- Beurteilung der Perfusion des vitalen Gewebes mit der SPECT;
- Beurteilung der kontraktilen Reserve mit der low-dose Dobutamin-Stress-Echokardiographie oder der low-dose Dobutamin-MRT.

Einzelne Studien zeigen Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit bzw. in der Vorhersage einer Funktionsverbesserung der verschiedenen Verfahren und diagnostischen Ansätze [83]. Die MRT hat im Vergleich zu den nuklearmedizinischen Methoden die höchste räumliche Auflösung und kann demnach auch kleine subendokardiale Narben genau lokalisieren. Aufgrund der direkten Darstellung des Myokard-Stoffwechsels durch die FDG-PET, weist diese Methode direkt das Vorhandensein von ischämisch kompromittiertem, aber vitalem Myokard (sog. hibernierendem Myokard) nach. Die „low-dose“-Dobutamin-Echokardiographie und die MRT ermöglichen über die verbesserte Kontraktilität unter Dobutamin eine Vorhersage der funktionellen Erholung nach invasiver Therapie (PCI bzw. CABG). Derzeit gibt es keine klare Evidenz für ein Verfahren und/oder einen diagnostischen Ansatz, so dass die Entscheidung im Wesentlichen auf der lokalen Verfügbarkeit und Expertise beruht.

### 3.5.3 Psychosoziale Diagnostik

#### Empfehlung

##### **3-17 | e | bestätigt 2024**

Die Wahrscheinlichkeit einer depressiven Störung soll mittels Screening-Fragen im Anamnesegespräch oder standardisierter Fragebögen eingeschätzt werden.

↑↑

##### **3-18 | e | bestätigt 2024**

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer sonstigen prognostisch relevanten psychischen Störung (Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung, Schizophrenie, bipolare Störung) oder einer psychosozialen Risikokonstellation (niedriger sozioökonomischer Status, soziale Isolation, mangelnde soziale Unterstützung, beruflicher oder familiärer Stress) sollte mittels geeigneter Anamnesefragen oder Fragebögen eingeschätzt werden.

↑

##### **3-19 | k | bestätigt 2024**

Bei positivem Screening auf eine psychische Störung soll eine klinische Diagnosestellung mit expliziter Exploration aller Haupt- und Nebensymptome angestrebt werden.

↑↑

#### Rationale

Es liegt aggregierte Evidenz mit geringer Aussagesicherheit zu Epidemiologie und prognostischer Relevanz von psychosozialen Faktoren für den Verlauf einer KHK vor. Geeignete Anamnesefragen bzw. standardisierte Fragebögen zu depressiven und anderen psychischen Störungen sowie psychosozialen Risikofaktoren werden von der Leitliniengruppe als relevant für die erfolgreiche Therapieplanung der chronischen KHK sowie die Lebensqualität der Betroffenen gesehen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die beste prognostische Evidenz für depressive Störungen vor, zudem existieren laut Leitliniengruppe geeignete Behandlungsoptionen. Dies begründet zusammen mit der indirekten Evidenz für die verfügbaren Therapieoptionen den starken Empfehlungsgrad. Bezüglich weiterer psychosozialer Risikofaktoren begründen die weniger spezifischen Daten zum Behandlungseffekt bei KHK den abgeschwächten Empfehlungsgrad. Die starke Empfehlung zur weiterführenden psychischen Diagnostik bei auffälligem Screening-Befund beschreibt konsensbasiert gute klinische Praxis und ist insbesondere mit der indirekten Evidenz zu den Behandlungsoptionen bei psychischen Störungen begründet.

## Evidenzgrundlage

Die Empfehlungen basieren auf der klinischen Expertise sowie auf aus themenübergreifenden Prozessen ermittelten aggregierter Evidenz unterschiedlicher Qualität und Aussagekraft. Dabei sind sowohl epidemiologische Studien als auch assoziative Betrachtungen bspw. zum Risiko bzw. zur Prognose herangezogen worden.

## Evidenzbeschreibung

Niedrige Sozialschicht, mangelnde soziale Unterstützung, Stress in Beruf und Familie, Depressivität, Angst, posttraumatische Belastungsstörung, Schizophrenie, bipolare Störung oder bestimmte Persönlichkeitsmuster, vor allem Feindseligkeit und das sogenannte „Typ-D-Muster“, können die Entwicklung und den Verlauf der KHK sowie die Lebensqualität der Patient\*innen negativ beeinflussen [84–87]. Ihre Erhebung ist daher zur Risikoabschätzung sowie zur Klärung möglicher Barrieren in Bezug auf eine Umstellung des Gesundheitsverhaltens sowie die Medikamenten-Adhärenz wegweisend für ergänzende Versorgungsangebote.

Die beste prognostische Evidenz liegt für depressive Störungen nach einem akuten Koronarsyndrom vor [88,89]. Es existieren zudem geeignete Behandlungsoptionen, die bei depressiven Patient\*innen mit KHK zur Reduktion der depressiven Symptomatik führen [90]. Dementsprechend wird eine Behandlung u. a. auch von der S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression (2015) gefordert [91]. Auch wenn bislang eine Prognoseverbesserung durch die Depressionsbehandlung beim Patient\*innen mit KHK nicht gesichert ist, muss angesichts der Studienlage eine Depressionsdiagnostik bei Patient\*innen mit KHK generell gefordert werden. Aus Praktikabilitätsgründen sollte dabei ein gestuftes Vorgehen mit Screeningfragen in der Anamnese oder Einsatz validierter Selbstbeurteilungsverfahren und bei positivem Screeningbefund Durchführung eines diagnostischen Interviews bevorzugt werden.

Auch für die übrigen psychosozialen Risikofaktoren liegt jeweils gesicherte Evidenz zur Steigerung der KHK-Inzidenz und/oder Ereignisrate vor, und zwar im Einzelnen

- für unterschiedliche Aspekte eines niedrigen sozio-ökonomischen Status als kardiovaskulärer Prognosefaktor in der Allgemeinbevölkerung bzw. bei KHK [92–94];
- für mangelnde soziale Unterstützung in Entstehung und Verlauf der KHK [95];
- für berufliche Stressbelastungen in der KHK-Inzidenz [96–98];
- für Stressbelastungen in Partnerschaft und Familie in Entstehung und Prognose der KHK [99];
- für Angst vor [100] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [101];
- für Posttraumatische Belastungsstörungen vor [102] und nach Manifestation der KHK, spezifisch nach akutem Koronarsyndrom [103];
- für andere psychische Störungen wie Schizophrenie und bipolare Störungen in der Entstehung der bzw. Mortalität an KHK [104,105];
- für Persönlichkeitseigenschaften wie Feindseligkeit und Ärgerneigung in Manifestation und Prognose der KHK [106] sowie für das Typ-D-Persönlichkeitsmuster [107] im Verlauf der KHK.

Im Vergleich zur Depression liegen für diese Faktoren weniger spezifische Daten zum Behandlungseffekt bei Patient\*innen mit KHK vor, sodass hier die Erkennung mit geringerer Empfehlungsstärke zu fordern ist als bei der Depression. Es handelt sich aber um Risikoindikatoren, für die vielfach auch ungünstige Effekte auf Behandlungsadhärenz, Lebensstiländerung und Lebensqualität beschrieben wurden. Für einige der Faktoren (z. B. Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Schizophrenie) liegen zudem Leitlinien vor, die die Grundsätze ihrer Behandlung darstellen [108–110].

Zu allen genannten Risikofaktoren existieren validierte Screeningfragen, die im Anamnesegespräch gestellt werden können sowie zum Teil standardisierte Selbstbeurteilungsfragebögen, die eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung erlauben (z. B. [84,86,87]). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer psychischen Störung kann die Diagnose jedoch generell nur durch explizite Exploration aller Haupt- und Nebenkriterien gestellt werden.

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe sieht die Erhebung von Risikofaktoren im Rahmen der psychosozialen Diagnostik als relevant an, u. a. um Barrieren beziehungsweise fördernde Faktoren zur Umsetzung der nichtmedikamentösen sowie medikamentösen Therapie zu ermitteln, Therapieziele gemeinsam festzulegen (siehe Empfehlung 5-3) sowie gegebenenfalls weitere diagnostische beziehungsweise invasive Verfahren vorzubereiten.

In Anlehnung an die verfügbare Evidenz werden beispielhaft die nachfolgenden Fragen zur Depression, beziehungsweise psychischen Störungen allgemein, für die weiterführende Anamnese und die Therapieplanung empfohlen, wobei ergänzend sozioökonomische Faktoren auch indirekt Berücksichtigung finden können:

- Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?
- Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?
- Fühlen Sie sich allgemein häufig ängstlich, irritierbar und depressiv?
- Leiden Sie an einer psychischen Erkrankung?

Eine weitere Übersicht für die Versorgungspraxis ist zudem der weiterführenden Information im Anhang zu entnehmen (Anhang: Tabelle 26).

#### **Weiterführende Information: Fragenblatt/-übersicht zur Praxisbegleitung**

Zur Begleitung im Versorgungsalltag werden insbesondere Fragen bzw. Fragebogenverfahren empfohlen, die eine Auswahl im Interesse der Übersichtlichkeit und Praktikabilität darstellen und sich auf etablierte Verfahren zum Screening auf behandelbare psychische Störungen begrenzt (Anhang: Tabelle 26).

## 4 Monitoring

### 4.1 Routinemäßige Verlaufsbeobachtung von Patient\*innen mit gesicherter stenosierender KHK

In diesem Kapitel wird die routinemäßige Verlaufsbeobachtung von asymptomatischen Patient\*innen und Betroffenen mit stabil-geringen Beschwerden besprochen. Für Patient\*innen mit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK und neuen Beschwerden gelten die vorangegangenen Kapitel. Es werden insbesondere die diagnostischen Aspekte besprochen, ergänzende Empfehlungen finden sich in Kapitel 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung.

#### Empfehlung

##### 4-1 | k | modifiziert 2024

Bei konservativ behandelten Betroffenen mit bekannter KHK und fortschreitender Symptomatik sollten zur weiteren Diagnostik bevorzugt nicht-invasive bildgebende Verfahren angewendet werden.



#### Rationale

Bei bekannter KHK und fortschreitender Symptomatik sieht die Leitliniengruppe eine gewisse Dringlichkeit, diese fortschreitende Symptomatik eindeutig auf die Progredienz der KHK zurückzuführen, bevor eine weitere, intensivierte Therapie geplant wird. Evidenz zu den einzelnen nicht-invasiven Verfahren liegt in dieser Situation nicht vor, die Leitliniengruppe extrapoliert aus der Evidenz bei Erstdiagnostik. Relevante Schäden durch die nicht-invasive Untersuchung sind bei Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen nicht plausibel. Es fehlt direkte Evidenz, was zu einer gewissen Unsicherheit führt. Andererseits besteht das Risiko potenzieller Übertherapie, wenn die Progredienz der KHK nicht diagnostisch abgesichert ist, bevor eine entsprechende Therapie geplant wird. Daher spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus.

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf guter klinischer Praxis und stellt einen Expertenkonsens der Autor\*innen der Leitlinie dar.

#### Empfehlung

##### 4-2 | k | bestätigt 2024

Bei asymptomatischen Patient\*innen soll im Rahmen der Verlaufsbeobachtung keine spezielle kardiale Diagnostik (einschließlich Ergometrie, Echokardiographie) zur Abklärung der stenosierenden KHK erfolgen.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht sich konsensbasiert gegen eine spezielle kardiale Diagnostik im Verlauf bei einer gesicherten stenosierenden KHK aus, da diese keine therapeutische Konsequenz hat. Die Vermeidung von Überversorgung asymptomatischer Patient\*innen begründet zusammen mit dem Schadensvermeidungsprinzip den starken Empfehlungsgrad. Die Leitliniengruppe sieht hier zudem ein Versorgungsproblem.

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung wird konsensbasiert ausgesprochen. Studien, die diese Verlaufsbeobachtung evaluieren, sind der Leitliniengruppe nicht bekannt.

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Wie in Kapitel 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung beschrieben, übernehmen Hausärzt\*innen die regelmäßige Langzeitbetreuung der Patient\*innen mit einer chronischen KHK. Bei Betroffenen mit einem besonders erhöhten Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, macht es Sinn, dass Hausärzt\*innen und Kardiolog\*innen individuelle, für die Betroffenen sinnvolle Intervalle für die weitere Verlaufsbeobachtung festlegen. In Kapitel

10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung sind die Überweisungskriterien und die Kriterien für eine gemeinsame Betreuung von Hausärzt\*innen und weiteren Fachdisziplinen definiert. Eine Verlaufsbeobachtung mittels spezieller kardialer Diagnostik ist bei einer gesicherten stenosierenden KHK für asymptomatische Patient\*innen oder Betroffene mit einer geringen stabilen Symptomatik nicht erforderlich. Das gilt nicht für die Verlaufsbetreuung von Risikofaktoren, wie auch im Kapitel 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung beschrieben.

Bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion wird auch auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006)) verwiesen.

## 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind

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

Die Empfehlungen der Leitlinie verstehen sich als Angebote zur Unterstützung einer individuellen Therapieentscheidung. In der Empfehlungsformulierung wird dies durch die Verwendung von „anbieten“ oder „empfehlen“ deutlich gemacht. Das bedeutet nicht, dass die jeweilige Intervention (z. B. das Verordnen von Statinen) weniger stark befürwortet wird, sondern verweist auf die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Ärzt\*innen und Betroffenen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist insbesondere bedeutsam, wenn mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen oder wenn die Entscheidung potenziell schwerwiegende Konsequenzen für die Patient\*innen nach sich zieht. [111]

### 5.1 Partizipative Entscheidungsfindung

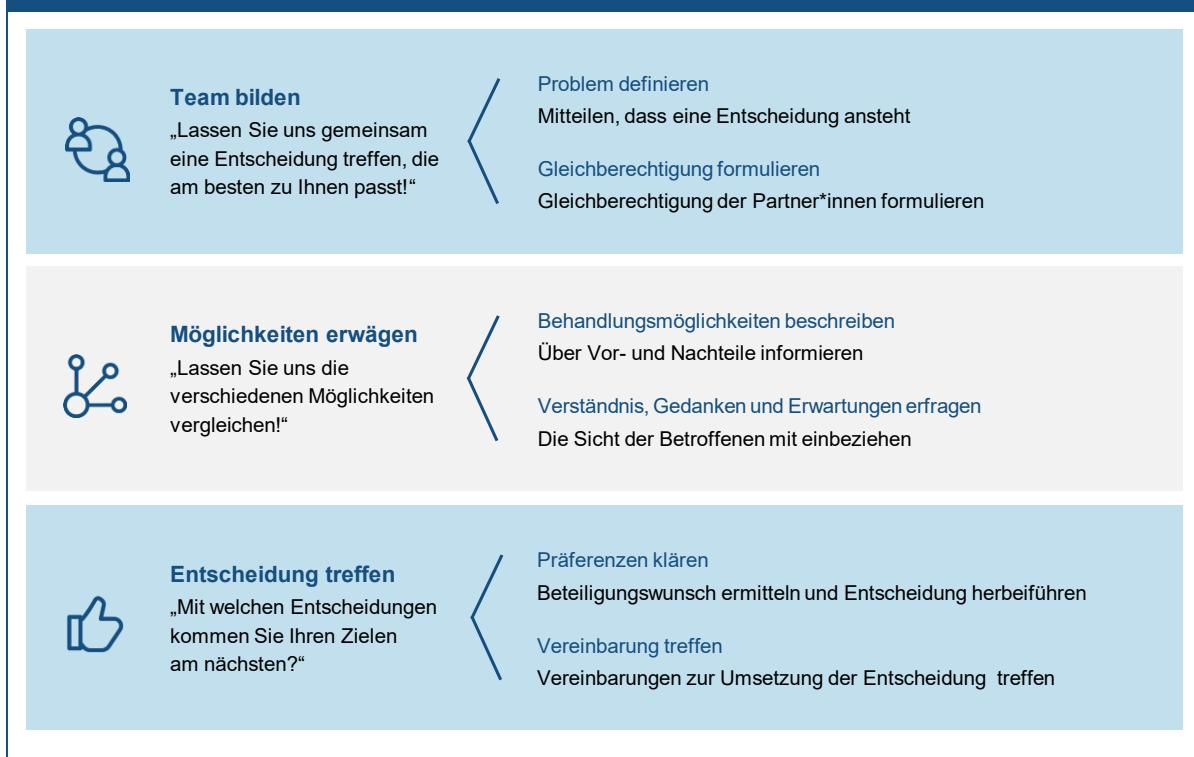
#### Empfehlung

##### 5-1 | e | neu 2024

Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5: Prozessschritte zur Umsetzung Partizipativer Entscheidungsfindung (modifiziert nach [112])



## Rationale

Basierend auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und der Fürsorge sowie indirekt basierend auf der hohen bis moderaten Aussagesicherheit der Evidenz zur allgemeinen Wirksamkeit von Entscheidungshilfen spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus. Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist wichtig zur Sicherung der Selbstbestimmung der Betroffenen und die Leitliniengruppe erkennt kein Schadenspotential in der Durchführung. Aus der Evidenz ergeben sich Hinweise, dass die partizipative Entscheidungsfindung nicht mit mehr Zeit in der Konsultation verbunden ist.

## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einem HTA Bericht des IQWIG [113]. Die Empfehlung beruht zudem auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge. Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe wird das Konzept noch zu selten umgesetzt.

## Evidenzbeschreibung

Im Rahmen einer Nutzenbewertung verschiedener Interventionen (oder deren Kombination) zur Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Ärzt\*innen bzw. Leistungserbringer\*innen und Betroffenen wurden drei systematische Übersichtsarbeiten (SR) zu Entscheidungshilfen für Betroffene ermittelt (hohe bis moderate Aussagesicherheit) sowie vier SR zu Interventionen bei Betroffenen, Leistungserbringer\*innen (oder beiden) im Vergleich zum Standard bzw. gegenüber einer anderen Intervention [113]. Bei letzteren lag der Fokus dabei auf der Vorbereitung eines Gesprächs, der Verbesserung der Gesundheitskompetenz, der Präferenzerhebung, der Motivation/Aktivierung der Betroffenen, der Unterstützung der Betroffenen durch Dritte, der Dokumentation oder der Kombination [113]. Eine Einschränkung der Suche auf ein bestimmtes Erkrankungsbild erfolgte nicht [113].

Betrachtet wurden u. a. die Mortalität, die Morbidität, Nebenwirkungen (Angst, Depression) bzw. unerwünschte Wirkungen sowie die Lebensqualität, für die der Bericht keine Vorteile findet [113].

Für die Intervention “Entscheidungshilfen” wurden sechs von 17 der untersuchten SDM-bezogene Endpunkte mit einem Vorteil im Vergleich zur Standardversorgung ohne SDM bewertet (Umsetzung von SDM/ Einbindung der Betroffenen, Arzt-Patient-Kommunikation, Wissen, richtige Einschätzung von Risiken, Übereinstimmung zwischen informierter Präferenz und Entscheidung, Entscheidungskonflikt; Zusammenfassung in Tabelle 10, Details vgl. auch separate Evidenztabellen [5]) – wobei limitierend eine fehlende Einordnung der Effektgröße bzw. Relevanz benannt werden (eingeschränktes Vertrauen in die Ergebnisse) [113]. Für andere SDM-Interventionen (Zusammenfassung Tabelle 10) wurden die Evidenzqualität als zu niedrig bzw. die Aussagesicherheit als unzureichend bewertet (u. a. schwache Effektschätzer) [113]. Neben den patient\*innenrelevanten Endpunkten erfolgt ein Hinweis auf versorger\*innenrelevante Endpunkte (z. B. die Berufszufriedenheit oder die Zufriedenheit mit der Kommunikation und der Behandlung) (Daten nicht berichtet) [113].

Nachteile wurden für keine der SDM-Interventionen und Vergleiche gefunden [113]. Als hindernde Faktoren beschrieben wird u. a. Zeitmangel (z. B. im Krankenhaus) [113].

**Tabelle 10: Zusammenfassende Einschätzung der Ergebnisse zu den SDM-bezogenen Endpunkten (nach [113])**

Endpunkt	Aussage zu Vor-/ Nachteilen der SDM-Intervention, im Vergleich zur Standardversorgung (bzw. anderer Intervention)			
	Entscheidungshilfen	Betroffene	Leistungserbringer*innen	Betroffene und Leistungserbringer*innen
Vorbereitung auf die Entscheidung	↔	↔	/	/
Bedauern der Entscheidung	↔	↔	/	/
Umsetzung von SDM/Einbindung der Patient*innen (patient*innen-/beobachter*innenberichtet)	↑	↔	↔	↔
Wissen	↑	↑	↔	↔
Richtige Einschätzung von Risiken	↑	↔	/	

Endpunkt	Aussage zu Vor-/ Nachteilen der SDM-Intervention, im Vergleich zur Standardversorgung (bzw. anderer Intervention)			
Entscheidungskonflikt/Vertrauen in die Entscheidung: übergreifend: weniger Entscheidungskonflikte, mehr Vertrauen	↑	↔	/	↔
Entscheidungskonflikt: mehr Sicherheit	↑	↔	/	/
Entscheidungskonflikt: mehr Unterstützung	↑	↔	/	/
Entscheidungskonflikt: mehr Information	↑	↔	/	/
Entscheidungskonflikt: klarere Präferenz	↑	↔	/	/
Entscheidungskonflikt: effektivere Entscheidung	↑	↔	/	/
Selbstwirksamkeit/Vertrauen in die eigene Entscheidung	↔	↔	/	/
Arzt-Patient-Beziehung/Vertrauen in den Leistungserbringer	↔	↔	↔	/
Zufriedenheit	↔	↔	/	↔
Arzt-Patient-Kommunikation	↑	↔	/	↔
Übereinstimmung (informierte) Präferenz/Entscheidung	↑	↔	/	↔

↔ Für diese Endpunkte lässt sich kein Vor- oder Nachteil feststellen. SDM: Shared Decision Making  
geringe bis hohe Evidenzqualität (bei teilweiser Unklarheit der Relevanz der Effektschätzer)

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die gemeinsame Therapieentscheidung im Sinne eines Shared-Decision-Making ist wichtig zur Sicherung der Selbstbestimmungsaufklärung gemäß § 630e BGB [114], die eine „wohlüberlegte Einwilligung“ des Patienten zum Ziel hat, sowie zur Stärkung der Therapieadhärenz (siehe Kapitel 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz und Kapitel 5.5 Adhärenz). Zu den Kernprinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung [115,116] gehören unter anderem

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

In die Partizipative Entscheidungsfindung werden neben den Erkrankten unterschiedliche betreuende Berufsgruppen und – wann immer möglich und gewünscht – An- und Zugehörige einbezogen. Sie soll sicherstellen, dass individuelle Gesundheitsentscheidungen bestmöglich den persönlichen Bedürfnissen der Betroffenen entsprechen. Zentral für das Gelingen ist, das Gespräch den Bedürfnissen und Kompetenzen der Erkrankten (z. B. kognitive Fähigkeiten, Sprachkenntnisse und Wissen) anzupassen, entsprechende Hilfestellungen und verständliche Informationen bzw. Entscheidungshilfen anzubieten sowie sicherzustellen, dass sie die Informationen verstanden haben und für sich nutzen können.

Die Leitliniengruppe bewertet die gemeinsame Entscheidungsfindung, ebenso wie der HTA-Bericht, aus ethischer und rechtlicher Sicht als geboten, sozial erwünscht und organisatorisch umsetzbar. Es wird als plausibel eingeschätzt, dass ein Mehr an Wissen, Umsetzung der gemeinsamen Entscheidungsfindung, Einbindung der Betroffene

nen, bessere Kommunikation und eine Verringerung von Entscheidungskonflikten die gemeinsame Entscheidungsfindung im Versorgungsalltag fördern können (vgl. auch [113]). Es wird hervorgehoben, dass die gemeinsame Entscheidungsfindung ein aktiver Prozess ist, in dem die Betroffenen und Angehörige der Gesundheitsberufe im Gespräch in eine Beziehung miteinander treten und Raum für Fragen und gegebenenfalls Betrachtung der individuellen Lebensumstände ist.

#### Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Wie trifft man gemeinsame Entscheidungen?"  
(vgl. auch Kapitel 5.2 Evidenzbasierte Patientenmaterialien)  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

### 5.2 Evidenzbasierte Patientenmaterialien

#### Empfehlung

##### 5-2 | k | bestätigt 2024

Für das Aufklärungsgespräch sollten evidenzbasierte Patientenmaterialien und Entscheidungshilfen genutzt werden.



Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Evidenzbasierte Patienteninformationen beruhen auf objektiven und wissenschaftlich belegten Aussagen zu Erkrankungen und deren Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten. Sie berücksichtigen die zum Zeitpunkt der Erstellung vorhandenen besten und aussagekräftigsten Daten zu den untersuchten Themen und die Erfahrungen und Bedürfnisse betroffener Patienten. Evidenzbasierte Patienteninformationen müssen für Menschen ohne medizinische Vorbildung verständlich und relevant sein. Relevanz bedeutet, dass als "Erfolgsfaktoren" der Behandlung auch solche dargestellt werden, die für Patienten bedeutsam sind. Dies sind insbesondere die Lebenserwartung und die Lebensqualität. Unter diesen Voraussetzungen sind evidenzbasierte Patienteninformationen eine Grundlage für Patienten, Entscheidungen für oder gegen in Frage kommende Untersuchungs- oder Behandlungsmaßnahmen zu treffen [117,118]. Anforderungen an hochwertige evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier "Gute Praxis Gesundheitsinformation" des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) formuliert. [117]

### 5.3 Individuelle Therapieziele

#### Empfehlung

##### 5-3 | k | bestätigt 2024

Patient\*innen sollen dazu angeregt werden, individuelle Therapieziele zu formulieren. Diese Therapieziele sollen dokumentiert werden.



Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens.

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

#### Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Entscheidungen gemeinsam besprechen"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## 5.4 Lebensqualität

### Empfehlung

#### 5-4 | k | bestätigt 2024

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen im körperlichen, psychischen und sozialen Bereich sollte regelmäßig im Verlauf orientierend erfragt werden. Bei Einschränkungen spezifischer Bereiche der Lebensqualität sollten somatische und psychosoziale Ursachen ermittelt und ggf. mit den Patient\*innen Schritte zu weitergehender Diagnostik und Behandlung vereinbart werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe sieht einen engen Zusammenhang zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und der Prognose der KHK, wie auch der Adhärenz. Sie empfiehlt konsensbasiert eine regelmäßige, orientierende Erfassung der Lebensqualität mit dem Ziel, möglichen Einschränkungen gezielt entgegenzuwirken und so die Prognose möglicherweise günstig beeinflussen zu können. Ein Schadenspotential wird nicht gesehen. Da es sich um eine subjektive Beurteilung handelt und unsicher ist, ob Interventionen, die aus der Erfassung abgeleitet werden, wirklich wirksam sind, spricht die Gruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus. Für die Erfassung in standardisierter Form liegen validierte Instrumente vor (z. B. EuroQoL (EQ-5D) Bogen).

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf einem Expert\*innenkonsens.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt neben der Prognose den zentralen Zielparameter präventiver und therapeutischer Maßnahmen bei Betroffenen mit KHK sowie in der Medizin insgesamt dar. Da eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität zudem einen Risikomarker für eine schlechte Prognose darstellt [85], sollte sie Anlass zu besonders sorgfältiger Sekundärprävention geben.

Es handelt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ein mehrdimensionales Konstrukt, das definiert ist als der subjektiv wahrgenommene Gesundheitsstatus, also die Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit, im physischen, psychischen und sozialen Bereich. Teilweise wird als separate Dimension auch die kognitive Funktionsfähigkeit hinzugerechnet [85].

Während sich die Prognose anhand definierter Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkte weitgehend objektiv erfassen lässt, erfordert die Beurteilung der Lebensqualität notwendigerweise die subjektive Beurteilung durch die Patient\*innen. Diese Beurteilung sollte die wesentlichen Dimensionen der Lebensqualität in möglichst standardisierter Form abbilden. Hierfür stehen validierte krankheitsübergreifende (generische) und krankheitsspezifische Instrumente zur Verfügung (Beispiele siehe Anhang: Tabelle 27).

Vorteile dieser Instrumente liegen in der guten Standardisierung und Vergleichbarkeit zwischen Patient\*innen bzw. Beobachtungszeitpunkten im Verlauf. Bei generischen Instrumenten ist auch ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung möglich. Ein Nachteil besteht in den oft komplexen Auswertungsalgorithmen, die eine Auswertung „von Hand“ unter Praxisbedingungen weitgehend ausschließen. Ihr Einsatz erfordert in der Regel eine computerisierte Test-Infrastruktur und ist damit überwiegend spezialisierten Einrichtungen oder wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Für die klinische Praxis wird deshalb eine orientierende Erfassung der Lebensqualität mit den Items des EuroQoL (EQ-5D)-Bogens [119] empfohlen. Dieses Instrument erfasst fünf wesentliche Aspekte der Lebensqualität:

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

Diese Aspekte können jeweils im Gespräch beurteilt werden. Zusätzlich kann mit einer numerischen oder visuellen Analogskala (0 = schlechtester, 100 = bester vorstellbarer subjektiver Gesundheitszustand) die globale Lebensqualität abgeschätzt werden. Einschränkungen der Lebensqualität in spezifischen Bereichen sollten hinsichtlich behandelbarer körperlicher (z. B. Herzinsuffizienz) oder psychischer (z. B. Depression) Ursachen und möglichen Verbesserungspotenzials abgeklärt und jeweils individuell geeignete Maßnahmen zur Verbesserung vereinbart werden.

## 5.5 Adhärenz

Empfehlung	
<b>5-5   k   bestätigt 2024</b>	↑↑
Die Adhärenz gegenüber Medikation und Lebensstiländerung soll im Verlauf regelmäßig überprüft werden.	
<b>5-6   k   bestätigt 2024</b>	↑
Mögliche Adhärenzbarrieren (z. B. Sorgen oder Missverständnisse, Depression, kognitive Einschränkungen) sollten Anlass zu weiterer Klärung und Vereinbarung individueller Therapieanpassung (u. a. Vereinfachung von Dosierungsschemata, externe Hilfen oder Erinnerungssysteme) mit dem Patienten/der Patientin geben.	
<b>5-7   k   bestätigt 2024</b>	↑
Bei unzureichender Wirksamkeit verordneter Medikamente sollte vor einer Therapieescalation die Medikamentenadhärenz erfragt und ggf. bestehende Barrieren ermittelt sowie Maßnahmen zu ihrer Überwindung vereinbart werden.	
<b>5-8   k   bestätigt 2024</b>	↑
Bei persistierender Nonadhärenz sollten weitergehende Maßnahmen zur Überwindung von Adhärenzbarrieren und aktiven Adhärenzförderung, ggf. mit fachpsychologischer bzw. psychotherapeutischer Unterstützung, empfohlen werden.	

### Rationale

Die Leitliniengruppe sieht die Adhärenz zu den vereinbarten Therapiezielen als Herausforderung und als ein relevantes Versorgungsproblem bei der Behandlung der KHK. Sie hat die Förderung der Adhärenz zu vereinbarten Therapiezielen daher auch als Ziel der NVL formuliert und spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung für die Erhebung der Adhärenz aus.

Durch die strukturierte Analyse möglicher Faktoren lassen sich Barrieren identifizieren. Sind sie behebbar, können sie zu einer Verbesserung der Adhärenz führen. Sind sie nicht behebbar, wird das individuelle Therapieziel angepasst. Dieses Vorgehen bietet die Chance, dass Patient\*innen und Behandelnde transparenter und verbindlicher mit Therapievereinbarungen umgehen. Ergänzende Empfehlungen bestärken die Relevanz der Beachtung und Berücksichtigung von Adhärenzbarrieren. Erfahrungsgemäß werden individuelle Adhärenzbarrieren häufig nicht ermittelt. Da der Umgang mit Adhärenzproblemen sehr individuell zu gestalten ist und die weitere Klärung und Einkleitung von Maßnahmen mit zusätzlicher Zeit und ggf. Ressourcen verbunden ist, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert abgeschwächte Empfehlungen aus.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen werden konsensbasiert ausgesprochen. Indirekt zieht die Leitliniengruppe die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [120] sowie die NVL Hypertonie und die dort zugrunde gelegte Evidenz zur Adhärenz heran, da die Leitliniengruppe von einer Übertragbarkeit auf die Chronische KHK ausgeht ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-009](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-009)).

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Unter Adhärenz wird die Einhaltung von Zielen verstanden, die Patient\*innen und Ärzt\*innen gemeinsam vereinbaren (siehe Kapitel 5.3 Individuelle Therapieziele). Die Auswahl dieser Ziele erfolgt auf der Grundlage des Wissens

um die (Nicht-)Wirksamkeit von Maßnahmen, aber auch unter Berücksichtigung der Präferenzen und Lebensumstände sowie der Autonomie der Patient\*innen und der individuellen Situation (z. B. bei der Priorisierung bzw. Abwägung verschiedener Ziele). Eine partizipative Entscheidungsfindung erfordert das stete Ausbalancieren der verschiedenen Faktoren. Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz, wie sie in diesem Kapitel genannt sind, dienen also immer dem Zweck, die Patient\*innen bei der Erreichung von Zielen zu unterstützen, die sie selbst mit gewählt haben.

Die Adhärenz zur Umsetzung von Verhaltensänderungen und zur Einnahme prognostisch wirksamer Medikation ist eine notwendige Voraussetzung für deren Wirksamkeit. Adhärenzraten zur Einnahme präventiv wirksamer Medikamente liegen jedoch in der Praxis weit unter 100%. So werden nach einer relativ aktuellen Metaanalyse Nonadhärenzraten von 41% für antihypertensive Medikamente und 46% für Statine angegeben [121]. Eine weitere Metaanalyse von Naderi et al. [122] verweist auf eine besonders geringe Medikamenten-Adhärenz in der kardiovaskulären Primärprävention, berichtet aber auch aus der Sekundärprävention von einer ausreichenden Adhärenz bei lediglich 66% der Patient\*innen. Noch niedrigere mittelfristige Adhärenzraten werden typischerweise bzgl. der Umsetzung von Empfehlungen zur Lebensstiländerung berichtet. Die Adhärenz soll daher regelmäßig überprüft werden [123–125] zitiert nach [120].

Ein Indiz für unzureichende Adhärenz stellt zunächst einmal die scheinbar unzureichende Wirksamkeit einer Medikation dar. Es existieren z. B. Hinweise darauf, dass etwa die Hälfte der vermeintlich resistenten Hypertoniker\*innen die verordnete Mehrfachmedikation nicht zuverlässig einnimmt [126]. Auch die zu seltene Anforderung von Folgerezepten kann auf Nonadhärenz hindeuten. Weitere Patient\*innenseitige Indikatoren bzw. Risikofaktoren für Nonadhärenz sind u. a. das Versäumen empfohlener bzw. vereinbarter Folgetermine, psychische Störungen wie Depression oder Angststörungen mit übersteigerter Angst vor Medikamenten-Nebenwirkungen und mangelndes kognitives Verständnis aufgrund kognitiver Einschränkungen bzw. unzureichender bzw. widersprüchlicher Informationen über das Krankheitsbild sowie Sinn und Wirkungsweise der Medikation (vgl. [124]).

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [120] gibt eine starke Empfehlung zur Erfassung der Adhärenz sowie zur Identifikation von Adhärenzbarrieren und hiervon abhängiger Individualisierung der Behandlung. Als grundsätzliche Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz wird empfohlen, Dosierungsschemata zu vereinfachen, die Behandlung im Verlauf zu beobachten und die Patient\*innen regelmäßig hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit ihrer Medikation zu befragen. Bei anhaltender Nonadhärenz sollten geeignete Verhaltensinterventionen zum Einsatz kommen.

#### Weiterführende Information: deutscher Versorgungskontext

Der Qualitätsbericht 2021 zu den Disease-Management-Programmen Nordrhein berichtet unter den auswertbaren Qualitätszielen im DMP Koronare Herzkrankheit u. a., dass die Ziele zum normotonen Blutdruck bei arterieller Hypertonie nur knapp verfehlt wurden, ebenso der Anteil an Nichtrauchenden unter den Patient\*innen sowie der Anteil an sportlich Tätigen mit der Limitation eines betagtes Patient\*innenkollektivs ([www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de)).

Der Bericht gibt weiterhin an, dass die Quote der Patient\*innen, denen das Vermeiden von Angina pectoris-Beschwerden gelingt, deutlich über der Zielvorgabe liegt ([www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de)). Dies deutet darauf hin, dass die Gesundheitskompetenz sowie das Selbstmanagement in Bezug auf die Angina pectoris-Beschwerden sowie das Beschwerdemanagement eine Relevanz haben.

Auch die Begleiterkrankung kann einen Einfluss auf die Therapie-Adhärenz beziehungsweise die Therapietreue haben. Fast neun von 10 Betroffene mit KHK weisen hier eine arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung auf, acht von 10 eine Fettstoffwechselstörung und etwa die Hälfte Typ-2-Diabetes ([www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de)).

Ersichtlich aus den berichteten Daten ist, dass die Verordnungsquoten, neben dem Geschlecht und dem Alter, vor allem von Begleiterkrankungen zusätzlich zu einer KHK abhängen (z. B. erhöhter Anteil an Thrombozytenaggregationshemmer- bzw. Statin-Verordnungen bei Patient\*innen mit einem anamnestisch dokumentierten, nicht tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall – auf 90,7% beziehungsweise 87,2% Prozent gegenüber durchschnittlich 82,8% (IQR 77,8–96,3) für die Thrombozytenaggregationshemmer sowie auf 88,0% bzw. 83,8% gegenüber durchschnittlich 82,2% (IQR 78,6–96,9) für die Statine ([www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de))).

Für die Weiterentwicklung der DMP sowie der damit verknüpften medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien, der Schulungen und der Förderung des Selbstmanagements sind damit u. a. das Alter und die Multimorbidität von großer Bedeutung.

## Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## Forschungsbedarf

Die Adhärenz der Erkrankten wird von der Leitliniengruppe als essenziell für eine erfolgreiche Therapie angesehen. Die dargestellte Evidenz erbringt unzureichende Ergebnisse vor allem in Bezug auf Strategien zur Förderung der Adhärenz. Die Leitliniengruppe sieht daher für die Frage der adhärenzfördernden Maßnahmen bei Menschen mit Chronischer KHK weiteren Forschungsbedarf, insbesondere mit Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

## 5.6 Selbstmanagement

Empfehlung	
<b>5-9   k   bestätigt 2024</b> Den Betroffenen soll eine Beratung bezüglich beeinflussbarer Risikofaktoren, der Behandlung von Beschwerden sowie der Bedeutung von Alarmsymptomen angeboten werden.	↑↑
<b>5-10   k   bestätigt 2024</b> Der Informationsstand der Betroffenen bezüglich beeinflussbarer Risikofaktoren, der Behandlung von Beschwerden sowie der Bedeutung von Alarmsymptomen sollte regelmäßig überprüft werden.	↑

„Selbstmanagement“ eines chronisch Kranken bezieht sich auf den Umgang mit Symptomen, die Durchführung ärztlich verordneter Therapien, die Verarbeitung somatischer und psychosozialer Krankheitsfolgen wie auch Verhaltensänderungen in Zusammenhang mit der Erkrankung. Wirkungsvolles Selbstmanagement umfasst nicht nur die Fähigkeit zum Monitoring der eigenen Erkrankung, sondern auch kognitive, verhaltensbezogene und emotionale Strategien, um eine angemessene Lebensqualität zu erhalten [127].

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

In einer systematischen Recherche wurde eine Metaanalyse identifiziert, die den Einfluss von Interventionen zum Selbstmanagement bei Patienten mit stabiler Angina pectoris untersuchte. Die eingeschlossenen Studien umfassten kleine Stichproben (29–228 Patienten) und dauerten maximal sechs Monate. Durch die Kombination aus edukativen und verhaltenstherapeutischen Ansätzen konnten die Häufigkeit von Angina-pectoris-Beschwerden (7 RCTs, n = 732) sowie Angina-pectoris-bedingte körperliche Einschränkungen (2 RCTs, n = 195) positiv beeinflusst werden [128]. Die Berichtsqualität der älteren Studien (4 RCTs mit Publikation vor 2000) wurde als gering eingeschätzt. Neuere Studien (5 RCTs mit Publikation nach 2000) zeigten eine überwiegend hohe methodische Qualität, die sich u.a. durch eine verblindete Beurteilung der Endpunkte auszeichnete. Der Effekt von Selbstmanagement-Interventionen war in älteren Studien deutlicher ausgeprägt als in aktuelleren RCTs. Die Autoren der Metaanalyse sehen die abweichenden Effektstärken v. a. durch die unterschiedlichen Messinstrumente begründet (Tagebuch-Eintrag vs. Seattle Angina Questionnaire).

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

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

## 5.7 Multimorbidität

### Empfehlung

#### 5-11

Multimorbide oder hochbetagte Patient\*innen sollen gemeinsam mit dem Arzt/der Ärztin besprechen, was sie als behandlungsbedürftig empfinden. Die Behandlung soll einem individuellen Gesamtkonzept folgen.



In der S3-Leitlinie Multimorbidität wird Multimorbidität als das gleichzeitige Vorliegen mehrerer chronischer Erkrankungen (drei oder mehr) definiert, wobei nicht eine einzelne Erkrankung im besonderen Fokus der Aufmerksamkeit steht und Zusammenhänge zwischen den Krankheiten zwar bestehen können, aber nicht müssen [129]. Für diese Patienten befürwortet die Leitlinie eine patientenzentrierte Versorgung, bei der die Wertvorstellungen, Wünsche und Bedürfnisse der Patienten im Mittelpunkt stehen. Multimorbide oder hochbetagte Patienten sollen gemeinsam mit dem Arzt besprechen, was sie als behandlungsbedürftig empfinden und ihre persönlichen Ziele und Prioritäten darlegen [129].

Hierzu gehört die Klärung des Stellenwertes von

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

Zudem ist es wichtig, die Einstellung der Patienten zu ihrer Therapie und deren möglichem Nutzen zu thematisieren. Die individualisierte Behandlung erfolgt im psychosozialen und familiären Kontext des Patienten sowie unter der Prämisse übergeordneter Therapie- und Lebensziele, denen rein krankheitsspezifische Empfehlungen untergeordnet werden (vgl. Meta-Algorithmus zur Versorgung von Patienten mit Multimorbidität [129]. Der Begriff „hochbetagt“ wurde von der Leitliniengruppe absichtsvoll vage gewählt, um dem individuellen Entscheidungsspielraum von Arzt und Patient gerecht zu werden.

## 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie

### 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz

Trotz des großen Einflusses von Lebensstiländerungen auf das Mortalitätsrisiko von Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen, wird das Potential der sekundärpräventiven Maßnahmen nicht ausgeschöpft ([130] zitiert nach [131], Quellleitlinie). Eine Anpassung des Lebensstils bedeutet die Änderung langjähriger Verhaltensmuster. Dies stellt häufig eine große Barriere dar. Durch empathische, ermutigende Gesprächsführung können behandelnde Ärzte ihre Patient\*innen in der Krankheitsverarbeitung und in der Umsetzung von Lebensstiländerungen unterstützen und die Adhärenz zu therapeutischen Maßnahmen erhöhen [131]. Zu einigen lebensstilbezogenen Interventionen liegen auch digitale Gesundheitsanwendungen vor, siehe dazu das BfArM-Verzeichnis: [diga.bfarm.de](http://diga.bfarm.de).

Wichtige Grundsätze der Gesprächsführung zur Verhaltensänderung sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

#### Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Entscheidungen gemeinsam besprechen"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

**Tabelle 11: Prinzipien der effektiven Gesprächsführung**

**Prinzipien der effektiven Gesprächsführung (modifiziert nach [132] zitiert nach [131] Quellleitlinie)**

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

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention empfiehlt, etablierte Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie, wie zum Beispiel eine motivierende Gesprächsführung (Motivational interviewing), anzuwenden und die Änderung der Lebensgewohnheiten durch einen multidisziplinären Ansatz (mit Einbeziehung von z. B. Diätberatern, Psychologen, Krankenschwestern, medizinischen Fachangestellten) zu erleichtern ([133,134] zitiert nach [131] Quellleitlinie)). Tabelle 12 beschreibt strategische Schritte, die Verhaltensänderungen unterstützen können.

**Tabelle 12: Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen****Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen (modifiziert nach [131] Quellleitlinie)**

- Entwickeln Sie ein tragfähiges therapeutisches Bündnis mit den Betroffenen (v. a. genug Zeit ansetzen, offen-vorurteilsfreie Zuwendung).
- Beraten Sie konsequent alle Patient\*innen mit KHK.
- Stellen Sie sicher, dass die Betroffenen den Zusammenhang zwischen dem Verhalten und der gesundheitlichen Verfassung verstanden haben.
- Helfen Sie Ihren Patient\*innen, etwaige Barrieren zur Verhaltensumstellung wahrzunehmen (z. B. Angst vor Nebenwirkungen, Depressivität etc.).
- Wirken Sie auf eine verbindliche Zustimmung Ihrer Patient\*innen zur Verhaltensänderung hin.
- Beteiligen Sie Ihre Patient\*innen an der Identifizierung und Auswahl zu verändernder Risikofaktoren.
- Kombinieren Sie professionell-angeleitete Maßnahmen mit Maßnahmen, die Ihre Patient\*inn selbst anwenden können (u. a. Eigenstudium, Selbsthilfegruppen).
- Entwerfen Sie gemeinsam mit den Betroffenen einen Plan für die Lebensstiländerung mit eindeutigen, realistischen Zielformulierungen.
- Beteiligen Sie an dessen Umsetzung weitere Gesundheitsexpert\*innen (Ernährungsberater\*innen, Sporttherapeut\*innen, Psychotherapeut\*innen), wo immer es sinnvoll und machbar ist.
- Führen Sie langfristige, regelmäßige Verlaufskontakte durch (z. B. durch Wiedereinbestellung oder telefonische Nachbetreuung), um Erfolge zu bestärken und Probleme zu besprechen.

Von großer Bedeutung ist, gemeinsam mit den Betroffenen realistische Ziele zu setzen. Eine kontinuierliche und langfristige Änderung der Verhaltensmuster in kleinen Schritten ist meist nachhaltiger als rasche und einschneidende Veränderungen ([134] zitiert nach [131] Quellleitlinie). Die Einhaltung der gemeinsam erarbeiteten Ziele ist im Verlauf regelmäßig zu überprüfen. Neben einer Verhaltensänderung ist eine optimale Adhärenz in Bezug auf die verordnete Medikation entscheidend für den Therapieerfolg. Weiterführende Hinweise zur Förderung der medikamentösen Adhärenz finden sich im Kapitel 5.5 Adhärenz.

## 6.2 Training und Bewegung

### 6.2.1 Risikoevaluation und Diagnostik

**Empfehlung****6-1 | k | bestätigt 2024**

Zur Planung des Trainingsprogramms sollte Patient\*innen mit stabiler KHK eine Bestimmung ihrer maximalen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit mittels Ergometrie angeboten werden.



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

Das Ruhe-EKG und die Echokardiographie geben wichtige Zusatzinformationen über mögliche Risiken (z. B. systolische LV-Funktion, Klappenvitien). Die Klärung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit sowie daraus abgeleitet die Festlegung der Trainingsintensität erfolgen auf der Basis einer stufenförmigen Ergometerbelastung mit EKG- und Blutdrucküberwachung ([135], Referenzleitlinie). Falls verfügbar, empfehlen die Autoren der Leitlinie dabei eine Ergospirometrie und/oder Laktatdiagnostik durchzuführen, um weitere Informationen zur individuellen kardiopulmonalen und metabolischen Reaktion zu erhalten. Je nach vorbestehenden Erkrankungen und erhobenen Befunden können weitere diagnostische Verfahren zur Klärung der körperlichen Belastbarkeit notwendig werden.

In der DGPR-Leitlinie werden Patient\*innen in Anlehnung an die Empfehlungen der American Heart Association [136] in vier Risikoklassen eingeteilt (siehe Tabelle 13). Detaillierte Angaben zu den Risikoklassen sind in der DGPR-Leitlinie zu finden ([135], Referenzleitlinie).

**Tabelle 13: Risikoklassifizierung**

<b>Risikoklassifizierung modifiziert nach der Einteilung der AHA [135,136]</b>	
<b>Risikoklasse</b>	<b>Maßnahmen</b>
<b>Risikoklasse A</b> („Gesunde“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ärztliche Überwachung nicht erforderlich;</li> <li>▪ Monitoring nicht erforderlich, aber wünschenswert.</li> </ul>
<b>Risikoklasse B</b> (stabile kardiovaskuläre Erkrankung; niedriges Risiko für Komplikationen bei größerer körperlicher Belastung)	<p>Eine Risikokontrolle während des Trainings ist indiziert, wenn folgende Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Erkrankung ist neu entdeckt, und die Beurteilbarkeit der Belastungssicherheit ist eingeschränkt (ärztliche Überwachung plus Monitoring);</li> <li>▪ der/die Betroffene befindet sich in der Phase-II-Rehabilitation (ärztliche Überwachung plus Monitoring);</li> <li>▪ der/die Betroffene beteiligt sich weiterhin an einer ambulanten Herzgruppe (nach &gt; 90 Übungseinheiten und fehlenden Kriterien der Klasse C).</li> </ul>
<b>Risikoklasse C</b> (mittleres bis hohes Risiko für kardiale Komplikationen bei körperlicher Belastung und/oder unfähig zur Selbstbestimmung bzw. zum Verständnis des Aktivitätsniveaus)	<p>Eine ärztliche Überwachung plus Monitoring ist indiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bis für den Patienten/ die Patientin ein stabiles Belastungsniveau gefunden wurde, auf dem aufbauend in den folgenden Wochen ein monitorisiertes Trainingsprogramm durchgeführt werden kann;</li> <li>▪ bei Beginn der (Re-)Mobilisation;</li> <li>▪ in der Phase-II-Rehabilitation;</li> <li>▪ in der Phase-III-Rehabilitation (ambulante Herzgruppen für mindestens die ersten 90 Übungseinheiten sowie bei besonderen Risiken auch länger).</li> </ul>
<b>Risikoklasse D</b> (instabile Patient*innen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Körperliche Aktivität zu Trainingszwecken kontraindiziert.</li> </ul>

## 6.2.2 Training

<b>Empfehlung</b>	
<b>6-2   e   bestätigt 2024</b> Betroffene mit einer KHK und mit niedrigem Risiko (siehe Tabelle 13, Risikoklasse B) soll ein aerobes Training für insgesamt mindestens 2 Stunden in der Woche empfohlen werden. Eine gleichmäßige Verteilung des Trainings kann hilfreich sein.	↑↑
<b>6-3   k   bestätigt 2024</b> Bei Patient*innen mit niedrigem Risiko (siehe Tabelle 13, Risikoklasse B) sollte die Intensität des Trainings bei 55–70% der maximalen Leistungsfähigkeit liegen.	↑
<b>6-4   k   bestätigt 2024</b> Betroffene mit einer KHK und mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Tabelle 13, Risikoklasse C) sollte ein individuell gestaltetes Trainingsprogramm empfohlen werden, das mit < 50% der maximalen Leistungsfähigkeit beginnt und pro Woche insgesamt circa eine Stunde Krafttraining (10–15 Wiederholungen bis zur moderaten Ermüdung) enthält.	↑

**Empfehlung****6-5 | k | bestätigt 2024**

Bei belastungsabhängigen Symptomen sollte nur bis zu einer Intensität belastet werden, ab der Symptome auftreten.



Körperliche Aktivität ist ein integraler Bestandteil der Sekundärprävention bei Betroffenen mit stabiler KHK. Durch regelmäßiges körperliches Training kann die kardiovaskuläre Mortalität von Betroffenen mit einer KHK gesenkt (RR 0,74 (95% CI 0,64; 0,86)) und die Lebensqualität erhöht werden (14 von 20 RCTs berichteten über eine signifikante Verbesserung in mindestens einem gemessenen Bereich ([137] zitiert nach [131] Quellleitlinie)). In einem Scientific Statement der AHA zur Rolle der Bewegung wird die Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils durch günstige Effekte auf den Blutdruck, die Lipidwerte, die glykämische Kontrolle und das Körpergewicht diskutiert ([136] selektive Suche). Zudem werden Anzeichen gesehen, dass körperliche Aktivität antiatherogene und antiinflammatorische Effekte hat, die koronare Endothelfunktion verbessert und zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität führen kann ([136,138] selektive Suche).

Betroffene mit KHK können als Folge ihrer Erkrankung von einer Herzinsuffizienz betroffen sein. Bei Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz verbesserte ein körperliches Training die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die kardiorespiratorische Fitness und senkt die Hospitalisierungsrate ([139] ESC-LL Herzinsuffizienz, selektive Suche). Ein Cochrane-Review fand eine nicht-signifikante Reduktion der Gesamt mortalität, wenn das körperliche Training über mehr als ein Jahr fortgeführt wurde (6 RCTs, n = 2 845, RR 0,88 (95% CI 0,75; 1,02)) ([140] zitiert nach [131] Quellleitlinie). Empfehlungen zum körperlichen Training bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz sind in der NVL Chronische Herzinsuffizienz zu finden ([38], Referenzleitlinie, [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006)).

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

**Patientenmaterialien**

- Patientenblatt "Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

**6.2.3 Begriffsdefinitionen und Intensität**

Unter körperlicher Aktivität („physical activity“) versteht man nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation (DGPR-Leitlinie) jegliche Körperbewegungen durch Muskelkontraktionen, die zu einem zusätzlichen Energieverbrauch über den Grundumsatz hinaus führen ([141], [135], Referenzleitlinie). Körperliches Training („exercise oder exercise training“) beschreibt hingegen einen Teilbereich der körperlichen Aktivität, der geplant, strukturiert, wiederholt und zielgerichtet zur Verbesserung der körperlichen Fitness eingesetzt wird ([135], Referenzleitlinie). Körperliche Aktivität (siehe Tabelle 14) beinhaltet nicht nur Sport-bezogene Aktivitäten, sondern auch Aktivitäten des Alltags wie Gartenarbeit, Treppensteigen und aktive Fortbewegung (Gehen oder Fahrradfahren) ([131], Quellleitlinie).

Die Messung der absoluten Belastungsintensität bei körperlicher Aktivität kann anhand metabolischer Äquivalente (metabolic equivalent of task – MET) vorgenommen werden. 1 MET entspricht der Sauerstoffaufnahme im Ruhezustand (ca. 3,5 ml/kg Körpergewicht/min), 3–6 MET einer moderat-intensiven Belastung ([142], selektive Suche). Zu beachten ist, dass bei einer geringen körperlichen Leistungsfähigkeit und damit niedrigen maximalen Sauerstoffaufnahme eine moderat-intensive Belastung eher im unteren Bereich dieses MET-Spektrums liegt. Umgekehrt ermöglicht eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit moderat-intensive Belastungen bei höheren MET-Werten ([143], selektive Suche).

**Tabelle 14: Beispiele für die Intensität körperlicher Aktivität (modifiziert nach [131])**

Intensität	Körperliche Aktivität	MET	Borg-Skala	Talk-Test	%VO2max	%HFmax
Leicht	Gehen/Spazieren < 4,7 km/h, leichte Hausarbeit.	1,1–2,9	10–11		< 40	40–54
Moderat	Schnelles Gehen (4,8–6,5 km/h), langsames Radfahren (15 km/h in der Ebene), Streichen/Dekorieren, Staubsaugen, Gartenarbeit (Rasenmähen), Golf (Ausrüstung im Golf-trolley ziehen), Tennis (Doppel), Wasseraerobik.	3–5,9	12–13	Beschleunigte Atmung, Kommunikation in ganzen Sätzen möglich.	40–59	55–69
Anstrengend	Joggen/Laufen, Fahrradfahren > 15 km/h, Schwimmen (Bahnen Schwimmen), Tennis (Einzel).	≥ 6	14–16	Stark angestrengte Atmung. Entspannte Konversation nicht möglich.	60–84	70–89

MET: Metabolisches Äquivalent. Borg-Skala: individuelles Beanspruchungsempfinden bei körperlichen Belastungen. Einordnung der subjektiv empfundenen Intensität der Belastung auf einer Skala von 6 bis 20 Punkten [135]; Talk-Test: Sprechtest; VO2max: maximale Sauerstoffaufnahme; HFmax: Maximale Herzfrequenz.

Unter aerobem Training bzw. aerober körperlicher Aktivität versteht man körperliche Aktivität, die über mindestens 10 min Dauer bei einer Intensität ausgeübt wird, bei der es zu keiner übersteigerten Laktatakkumulation oder Laktatacidose (Laktat > 3–4 mmol/l) im Blut kommt ([135], Referenzleitlinie). Als Dosierung empfehlen die Leitlinien zur Primärprävention [131,144] dabei wöchentlich mindestens 150 min moderate körperliche Aktivität (40–59% VO2max) oder 75 min anstrengende körperliche Aktivität (60–84% VO2max). Die hier ausgesprochene Empfehlung für Betroffene mit KHK und niedrigem Risiko (mindestens 120 min pro Woche moderat bis anstrengende körperliche Aktivität) liegt in der Intensität etwas höher (55–70% der Maximalleistung) bei gleichzeitig etwas geringerem Mindestumfang. Beispielsweise beträgt die angestrebte Trainingsintensität bei einer maximalen Leistungsfähigkeit von 100 W etwa 55–75 W. Darüber hinaus weist das Scientific Statement der AHA [144] darauf hin, dass neben dem aeroben Training auch ein höher intensives Training (HIT) bei Betroffenen mit KHK zur Verbesserung der körperlichen Fitness eingesetzt werden kann. Allerdings ist die Rolle des HIT bei der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bisher nicht vollständig geklärt.

Ein Krafttraining bewirkt eine Stabilisierung und Zunahme der Muskelmasse und kann günstige Effekte durch Unterstützung der Blutdruckregulation und Verbesserung der Insulinsensitivität ([135], Referenzleitlinie) zeigen. Optimalerweise besteht es aus Übungen an den großen Muskelgruppen (Schultergürtel/Arme, Rumpf, Hüfte/Beine) mit jeweiliger Beübung des Agonisten und Antagonisten pro Set. Dabei besteht eine Übung aus 8–12 Wiederholungen bei 60–80% des 1-RM (One Repetition Maximum) und es wird im Umfang von 2–3 Sets mindestens zweimalig pro Woche trainiert ([131], Referenzleitlinie). Bei wenig leistungsfähigen Patient\*innen und/oder Patient\*innen mit einer KHK und mittlerem oder hohen Risiko ist es wichtig, zum Einstieg die Intensität so zu wählen, dass bis zum Beginn einer leichten Ermüdung 10–15 Wiederholungen pro Übung möglich sind und insgesamt circa eine Stunde pro Woche trainiert wird. Später kann die Intensität bis zum Beginn einer moderaten Ermüdung (siehe Empfehlung 6-4) gesteigert werden. Häufig beinhalten Trainingsprogramme in der Sekundärprävention eine Kombination aus aerobem Training, Kraft(ausdauer)training und Koordinations-/Flexibilitätstraining ([135], Referenzleitlinie).

## 6.3 Ernährung

### Empfehlung

#### 6-6 | e | bestätigt 2024

Betroffene mit stabiler KHK sollte eine kaloriengerechte, ballaststoffreiche Ernährung empfohlen werden, die reich an Früchten und Gemüse ist und wenig gesättigte Fette enthält.



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

Bezüglich der Definition einer gesunden Ernährung orientieren sich die Autoren der Leitlinie an den Vorgaben der ESC-Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (siehe Tabelle 15) [131]. Die angegebene Literatur basiert auf den Angaben aus der ESC-Leitlinie und wurde nicht systematisch recherchiert. Bei Betroffenen mit bestehender KHK weist diese auf ein ausbalanciertes Kalorienverhältnis und insbesondere auf die geringe Aufnahme gesättigter Fettsäuren und Cholesterin hin [131]. Die Ernährung kann auf verschiedenen Ebenen betrachtet werden: auf Ebene der Nährstoffe (z. B. Fettsäuren, Mineralien, Ballaststoffe), einzelner Nahrungsmittel/-gruppen und auf Basis von Ernährungsmustern.

### Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

**Tabelle 15: Zusammensetzung einer gesunden Ernährung**

### Zusammensetzung einer gesunden Ernährung (modifiziert nach [131] und [145], Quellleitlinie)

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

**Alkoholkonsum:** siehe Kapitel 6.5 Alkoholkonsum.

**Fette:** Für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist die Zusammensetzung der Fettsäuren bedeutender als der Gesamtfettgehalt der Nahrung. Eine Metaanalyse zeigte, dass das Risiko für Koronarerkrankungen durch die Substitution gesättigter durch ungesättigte Fettsäuren reduziert wird ([146,147] und [148] zitiert nach [131]). Transfettsäuren, eine Untergruppe der ungesättigten Fettsäuren, sind aufgrund ihrer schädlichen Eigenschaften auf den Stoffwechsel soweit möglich zu meiden. Sie erhöhen das LDL-Cholesterin und senken das HDL-Cholesterin im Blut. Transfettsäuren entstehen z. B. während der industriellen Lebensmittelherstellung (Fetthärtung) und kommen unter anderem in frittierten Lebensmitteln, Gebäck und Margarinen vor, aber auch in Milchprodukten. Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zeigte, dass die isokalorische Substitution von 2% des Gesamtenergiegehalts durch Transfettsäuren mit einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (RR 1,23 (95% KI 1,11; 1,37)) ([149] zitiert nach [131] und [150]).

**Ballaststoffe:** Eine Metaanalyse von prospektiven Kohortenstudien zeigte, dass eine um 7 g pro Tag erhöhte Aufnahme von Ballaststoffen mit einem verringerten Risiko einer koronaren Herzerkrankung verbunden war (RR 0,91 (95% KI 0,87; 0,94)) ([151] zitiert nach [131]).

**Salz:** In den meisten westlichen Ländern liegt die tägliche Salzaufnahme mit 9–10 g weit oberhalb der von internationalen Leitlinien empfohlenen < 5 g/Tag [131]. In der DASH-Sodium-Studie konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Salzrestriktion und Blutdrucksenkung gezeigt werden ([152] zitiert nach [131]). Nach aktueller ESC-Leitlinie stammt der Hauptanteil (im Durchschnitt 80%) der täglichen Salzzufuhr aus industriell verarbeiteten Lebensmitteln, so dass zur Reduktion der Salzaufnahme der Verzicht auf diese Lebensmittel geraten wird [131].

**Kalium:** In einer Metaanalyse führte eine erhöhte Kaliumaufnahme bei hypertensiven Patient\*innen zu einer Reduktion des Blutdrucks; das Risiko für koronare Herzerkrankungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen konnte aber nicht gesenkt werden [153].

**Gemüse und Obst:** Wang et al. fanden in einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien eine geringe Abnahme der kardiovaskulären Mortalität für eine zusätzliche Portion an verzehrtem Obst und/oder Gemüse (HR 0,96 (95% KI 0,92; 0,99)) ([154] zitiert nach [131]).

**Fisch:** Die protektiven Effekte des Fischkonsums auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen werden auf den Gehalt an Omega-3-Fettsäuren zurückgeführt. In einer Metaanalyse konnte das Risiko, an einer koronaren Herz-erkrankung zu versterben, durch Fischkonsum mindestens 1x/Woche gesenkt werden (RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95)) ([155] zitiert nach [131]).

**Nüsse:** Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zeigte, dass der tägliche Verzehr von ca. 30 g Nüssen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vermindern kann. Die hohe Energiedichte von Nüssen ist dabei zu berück-sichtigen ([156] zitiert nach [131]).

**Zuckerhaltige Getränke:** Zuckerhaltige Getränke können bei Kindern und jungen Erwachsenen 10–15% der täglichen Kalorienaufnahme ausmachen [131]. In der Nurses' Health Study war die regelmäßige Aufnahme zuckerhal-tiger Getränke (zwei oder mehr Portionen pro Tag vs. eine Portion pro Monat) nach 24 Jahren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko für nicht-tödlichen Myokardinfarkt und kardiovaskulären Tod - adjustiert für unter anderem kardiovaskuläre Risikofaktoren, Ernährungsgewohnheiten – verbunden; das Risiko war allerdings nach einer wei-teren Adjustierung für BMI, Diabetes und Gesamtkalorienaufnahme nicht mehr signifikant erhöht (RR 1,21 (95% KI 0,95; 1,53). ([157] zitiert nach [84]).

**Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel:** Es sind keine Interventionsstudien zur Reduktion des kardiovaskulä-ren Risikos und der Einnahme von Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, den B-Vitaminen (wie Folsäure, Vitamin B6 und 12) bekannt [131]. Eine Metaanalyse von Interventionsstudien zur Vitamin-D-Substitution zeigte einen gerin-gen, statistisch signifikanten Effekt der Vitamin-D3-Substitution auf die Gesamtmortalität (RR 0,89 (95% KI 0,8; 0,99)), während eine Vitamin-D2-Substitution zu keiner Risikoreduktion führte (RR 1,04 (95% KI 0,97; 1,11)) ([158] zitiert nach [131]). Bei Berücksichtigung der Empfehlungen für eine ausgewogene, gesunde Diät empfehlen die Autoren dieser Leitlinie keine supplementierenden Stoffe wie Vitamin-Substitution oder Fischölkapself (siehe auch Kapitel 7.7.2 Komplementäre und alternative Therapien).

**Mittelmeerdiät:** Die Mediterrane Diät („Mittelmeerdiät“) wurde als Ernährungsmuster bisher am besten untersucht [131] und zeigt folgende Charakteristika: Sie ist reich an Obst, Gemüse, Salat, Vollkornprodukten, Fisch und ungesättigten Fettsäuren (insbesondere Olivenöl). Sie beinhaltet mäßigen Alkoholkonsum – meist Wein, der möglichst mit den Mahlzeiten eingenommen wird – und geringen Verzehr von (rotem) Fleisch, Milchprodukten und gesättigten Fettsäuren. Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien zeigte, dass die Adhärenz zu einer mediterranen Diät in der Primärprävention mit einer Reduktion des Risikos für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen oder kardiovaskulärer Mortalität verbunden ist (pooled RR 0,9 (95% KI 0,87; 0,93)) ([159] zitiert nach [131]). Eine rand-omisiert kontrollierte Studie verglich bei Patient\*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren (n = 7 447) eine fettre-duzierte Diät mit einer mediterranen Diät, die mit einer zusätzlichen Aufnahme von Olivenöl oder Nüssen verbunden war. Auf Grund von Randomisierungsfehlern (n = 1 588) erfolgte eine Re-Analyse der Studiendaten. Auch unter Berücksichtigung der Protokollverletzungen trat der primäre Endpunkt der Studie signifikant seltener auf, wenn eine zusätzliche Einnahme von Olivenöl oder Nüssen im Rahmen einer mediterranen Diät erfolgte: Über einen Follow-up von 4,8 Jahren hatten Patient\*innen unter dieser Diät ein um 30% geringeres Risiko für den Kompositendpunkt aus Myokardinfarkt, Apoplex und kardiovaskulär bedingten Tod (HR 0,70 (95% KI 0,55; 0,89)). [160]

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

## 6.4 Gewichtsmanagement

### Empfehlung

**6-7 | e | bestätigt 2024**

Normalgewichtigen und übergewichtigen Betroffenen ( $BMI \leq 30$ ) mit chronischer KHK sollte empfohlen werden, eine Gewichtszunahme zu vermeiden.



### 6.4.1 Messen von Übergewicht

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

Eine Studie des Robert-Koch-Instituts ermittelte 2008 bis 2011 den BMI deutscher Erwachsener unter 80 Jahren ( $n = 7\,116$ ). 67% der Männer und 53% der untersuchten Frauen waren übergewichtig, die Adipositasprävalenz lag für Männer bei 23% und für Frauen bei 24%. [161]

Normalgewichtige inaktive Patient\*innen haben unabhängig vom BMI ein höheres Mortalitätsrisiko als körperlich aktive Patient\*innen [131]. Prognostisch wichtig ist insbesondere nicht nur die Fettmenge, sondern auch die Fettverteilung, die mit dem BMI nicht erfasst wird. Intraabdominelles Fett birgt ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als subkutanes Fett [131]. Für die Erfassung der abdominalen Adipositas stehen unter anderem der Bauchumfang und das Verhältnis von Tailen- zu Hüftumfang zur Verfügung (Waist to hip ratio = WHR) ([131]).

Eine Analyse von 58 prospektiven Kohortenstudien untersuchte die Assoziation zwischen BMI, Bauchumfang, Tailen-Hüftumfang und kardiovaskulären Erkrankungen in der Normalbevölkerung ([162] zitiert nach [131]). BMI, Bauchumfang und Tailen-Hüftumfang zeigten alle eine ähnlich starke Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen und Typ-2-Diabetes, so dass die Messung des BMI für die Praxis weiterhin als sinnvoll und ausreichend erscheint ([162] zitiert nach [131]).

### 6.4.2 Adipositas-Paradox bei bestehender kardiovaskulärer Erkrankung

In der Primärprävention sind Übergewicht und Adipositas mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ([131], Quellleitlinie). Systematische Übersichtsarbeiten zu Betroffenen mit KHK, nach CABG oder PCI untersuchten die Gesamt mortalität in Abhängigkeit des BMIs und fanden einen Überlebensvorteil übergewichtiger Patient\*innen gegenüber Patient\*innen mit einem  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  ([163,164] zitiert nach [131]) und keine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei Patient\*innen mit einer Adipositas. Diese Beobachtung wird als Adipositas-Paradoxon beschrieben. Die Übersichtsarbeiten basieren auf Beobachtungsstudien, dabei sind verzerrende Faktoren, wie Publication Bias und unterschiedliche Definitionen von Übergewicht, zu berücksichtigen.

### 6.4.3 Gewichtsreduktion

Eine systematische Suche nach aggregierter Evidenz identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit zur Gewichtsreduktion bei Betroffenen mit einer chronischen KHK. Pack et al. analysierten den Effekt von Gewichtsreduktion auf den Kompositendpunkt MACE und fanden eine nicht signifikante Assoziation für ein höheres Risiko (RR 1,30 (95% KI, 1,00; 1,69);  $p = 0,05$ ) [165]. In einer Subanalyse zeigte sich ein niedrigeres Risiko bei einer intendierten Gewichtsabnahme (therapeutic lifestyle changes) und ein erhöhtes Risiko bei einem beobachteten Gewichtsverlust. Die Übersichtsarbeit beruht auf Kohorten, die teilweise auch Posthoc-Analysen von RCTs darstellen. Zudem waren die eingeschlossenen Studien sehr heterogen.

Eine systematische Suche nach im Anschluss an die Übersichtsarbeit publizierten RCTs identifizierte keinen RCT, der den Effekt einer Gewichtsreduktion auf Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse bei Betroffenen mit einer KHK untersucht hat. Orientierend können die Ergebnisse der LOOK-AHEAD-Studie, die bei Betroffenen mit Diabetes durchgeführt wurde, herangezogen werden [166]. In diesem multizentrischen RCT an 5 145 Betroffenen mit Typ-2-Diabetes führte eine komplexe, intensive Intervention inklusiver kalorischer Restriktion zu einer signifikanten Gewichtsreduktion mit Verbesserung entsprechender Surrogatparameter insbesondere nach einem Jahr. In den folgenden Jahren – nach Beendigung der intensiven Intervention – näherten sich die Parameter zwischen Interventions- und Kontrollgruppe an. Nach 9,6 Jahren wurde zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied bzgl. des kardiovaskulären Risikos (HR 0,95 (95% KI 0,83; 1,09)) gefunden [166]. Das kardiovaskuläre Risiko war definiert durch einen Kompositendpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer Angina Pectoris.

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

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

#### Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## 6.5 Alkoholkonsum

Empfehlung	
<b>6-8   e   bestätigt 2024</b>	↑
Der Alkoholkonsum sollte die Grenzen des risikoarmen Alkoholkonsums – definierte als bis zu 20 g Reinalkohol pro Tag für Männer und bis zu 10 g Reinalkohol für Frauen – nicht überschreiten.	↑

<b>6-9   k   bestätigt 2024</b>	↑
Ärzt*innen sollten den individuellen Alkoholkonsum mit der Patientin/dem Patienten besprechen.	↑

Die ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention ([131], Quellleitlinie) rät von Alkoholkonsum ab und definiert eine Grenze von höchstens 20 g bei Männern und 10 g Alkohol bei Frauen für gesunde Erwachsene. In der Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ [167] wird „risikoarmer Alkoholkonsum“ als höchstens 24 g Reinalkohol pro Tag für Männer (z. B. zwei Gläser Bier à 0,3 l) und 12 g Reinalkohol für Frauen (z. B. ein Glas Bier à 0,3 l) definiert. Der Begriff „risikoarm“ impliziert, dass es keinen risikofreien Alkoholkonsum gibt. Die Autoren der NVL empfehlen die gleichen Grenzwerte wie bei gesunden Erwachsenen. Allgemeine Kontraindikationen wie z. B. Schwangerschaft oder Alkoholabhängigkeit sind zu berücksichtigen.

Die in der ESC-Leitlinie zitierte Evidenz für einen protektiven kardiovaskulären Effekt des leichten bis moderaten Alkoholkonsums stammt aus Beobachtungsstudien an gesunden Erwachsenen ([168] zitiert nach [131]). In einer systematischen Literaturrecherche nach aggregierter Evidenz zum Alkoholkonsum bei Betroffenen mit chronischer KHK wurde eine Übersichtsarbeit identifiziert. Costanzo et al. untersuchten die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf die kardiovaskuläre Mortalität und auf die Gesamt mortalität [169]. Sie finden bei einem Alkoholkonsum von 5–10 mg/Tag eine relative Risikoreduktion für die kardiovaskuläre Mortalität sowie für die Gesamt mortalität von etwa 20%. Die Ergebnisse beruhen auf Beobachtungsstudien und sind daher durch Verzerrungen wie z. B. durch die Auswahl der Vergleichspopulation („sick quitter“), dem Konsummuster, dem Geschlecht (Frauen waren unterrepräsentiert) und der häufig fehlenden Adjustierung erschwert. Es gibt keinen Beleg für den Nutzen eines gezielt begonnenen Alkoholkonsums bei Betroffenen mit KHK, die bisher abstinent gelebt haben, hingegen sind die negativen Effekte des Alkoholkonsums (z. B. Lebertoxizität) gesichert.

## Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## 6.6 Tabakkonsum

Empfehlung	
<b>6-10   e   bestätigt 2024</b>	↑↑
Betroffenen mit kardiovaskulären Erkrankungen soll empfohlen werden, das Rauchen aufzugeben und möglichst auch jede passive Tabakexposition zu vermeiden.	↑↑
<b>6-11   e   bestätigt 2024</b>	↑↑
Aktiv Rauchende mit KHK sollen wiederholt motiviert werden, einen Aufhörsversuch zu unternehmen.	↑↑
<b>6-12   k   bestätigt 2024</b>	↑↑
Für änderungsbereite Raucher*innen sollen – je nach Bedarf – nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.	↑↑

Tabakkonsum zeigt eine nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung und bereits geringer Tabakkonsum und passive Tabakexposition sind mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko verbunden ([170–173] zitiert nach [131], Quellleitlinie). Die vollständige Abstinenz vom Tabakkonsums ist daher eine wichtige therapeutische Einzelmaßnahme bei Patient\*innen mit Gefäßerkrankungen. Allen Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen soll zudem empfohlen werden, auch jegliche passive Tabakexposition zu meiden ([174], Referenzleitlinie, abrufbar unter: [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-006](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-006) ).

Critchley et al. beschrieben in einer Metaanalyse von 20 prospektiven Kohortenstudien bei Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen nach Beendigung des Nikotinkonsums eine deutliche Reduktion der Mortalität (RR 0,64 (95% KI 0,58; 0,71)) ([175] zitiert nach [174], Referenzleitlinie). Betroffene, die nach einem akuten kardiovaskulären Ereignis mit dem Rauchen aufhörten, hatten in einer Auswertung der OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-Studie eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit in den nächsten 6 Monaten einen Myokardinfarkt zu erleiden (OR 0,57 (95% KI 0,36; 0,89)) im Vergleich zu Patient\*innen, die nicht mit dem Rauchen aufhörten. Die Wahrscheinlichkeit für den Kompositendpunkt Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt war klinisch relevant, aber nicht statistisch signifikant reduziert (OR 0,74 (95% KI 0,53; 1,02)) ([176] zitiert nach [131]).

Die S3-Leitlinie „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ (kurz Tabakleitlinie) ([174], Referenzleitlinie) empfiehlt den Tabakkonsum bei allen Patient\*innen unabhängig von kardiovaskulären Erkrankungen zu erfragen und zu dokumentieren. Zur weiteren Diagnostik wird der Fagerströmtest eingesetzt, um die Stärke der Zigarettenabhängigkeit einzuschätzen ([174], Referenzleitlinie).

Entwöhnungswilligen Rauchern, die Unterstützung bei der Entwöhnung benötigen, werden zunächst Angebote niederschwelliger Verfahren (insbesondere Kurzberatung, motivierende Gesprächsführung, Telefonberatung) gemacht. Beispiele für Beratungsprozeduren in der ärztlichen Kurzintervention sind die 5 As ([177] zitiert nach [174], Referenzleitlinie), bzw. 6 As [178] oder das ABC-Modell ([179] zitiert nach [174], Referenzleitlinie) (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17). Die Autoren der Tabakleitlinie empfehlen, dass die Beratung einen Verweis auf weiterführende Hilfsangebote beinhaltet und bei ausgeprägter Entzugssymptomatik und fehlenden Kontraindikationen Medikamente vorgeschlagen werden.

Wird von entwöhnungswilligen Rauchern eine intensivere Therapie benötigt, empfehlen die Autoren der Tabakleitlinie eine verhaltenstherapeutische Einzel- oder Gruppenbehandlung ggf. in Verbindung mit Medikamenten. Weiterführende Informationen bezüglich psychotherapeutischer Verfahren und medikamentöser Therapie können der Tabakleitlinie entnommen werden ([174], Referenzleitlinie).

## Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Warum es hilft aufs Rauchen zu verzichten"  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

**Tabelle 16: Beratungsstrategie der 5 bzw. 6 As**

Maßnahmen der Beratungsprozedur nach den 5 bzw. 6 As Modifiziert nach [177], zitiert nach [174] (Referenzleitlinie) und [178]*.	
A-ASK	Abfragen des Rauchstatus („ask“): alle Patient*innen zum Rauchen befragen und den Rauchstatus dokumentieren;
A-ADVISE	Anraten des Rauchverzichts („advise“): individuelle und motivierende Empfehlung zum Rauchstopp geben;
A-ASSESS	Ansprechen der Aufhörmotivation („assess“): erfassen, ob der Raucher bereit ist, sein Rauchverhalten zu ändern;
A-ASSIST	Assistieren beim Rauchverzicht („assist“): Raucher, die aufhören wollen, qualifiziert unterstützen oder an ein anerkanntes Entwöhnungsangebot weiterleiten;
A-ARRANGE	Arrangieren von Folgekontakte („arrange“);
A-AVOID*	Vermeidung („avoid“) passiver Tabakexposition.

\* zusätzlich, nicht in allen Publikationen aufgeführt

**Tabelle 17: Beratungsprozedur nach dem ABC-Modell**

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

### E-Zigarette

Die E-Zigarette wird vielfach als harmlose Alternative zur Zigarette oder als Mittel zum Rauchstopp beworben ([174], Referenzleitlinie). Als Expertenkonsens empfehlen die Autoren der Tabakleitlinie, E-Zigaretten nicht zur Harm Reduction (= Schadensminimierung für Rauchende, die nicht aufhören wollen oder können) und Tabakentwöhnung zu empfehlen, bevor sie nicht unter den Bedingungen der Arzneimittelprüfung auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit in diesem Bereich untersucht wurden ([174], Referenzleitlinie).

## 6.7 Psychosoziale Risikofaktoren und psychische Komorbidität

Die Relevanz von psychosozialen Faktoren für Prognose, Therapieadhärenz und Lebensqualität bei Betroffenen mit einer chronischen KHK ist in Kapitel 3.5.3 Psychosoziale Diagnostik dargestellt. Dort finden sich auch Informationen zur Diagnostik und zum Screening.

### 6.7.1 Behandlung psychosozialer Faktoren

#### Empfehlung

##### 6-13 | e | bestätigt 2024

Betroffenen mit chronischer KHK und psychosozialen Belastungsfaktoren sollen multimodale Verhaltensinterventionen, bestehend aus

- Aufklärung über einen gesundheitsförderlichen Lebensstil;
- körperlichem Training;
- psychologischen Interventionen zur Reduktion psychosozialer Risikofaktoren und zur Förderung der Krankheitsverarbeitung



angeboten werden, um ihr psychosoziales Wohlbefinden und die Sekundärprävention der KHK zu verbessern.

Verschiedene Metaanalysen haben den Einfluss von psychosozialen Interventionen auf die Lebensqualität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität untersucht. Richards et al (2017) berichten von positiven Effekten bzgl. Depressivität (Std. Mean Difference: -0,27 (95% KI -0,39; -0,15); 19 Studien, n = 5 825, niedrige Datenqualität) und Angststörungen (Std. Mean Difference: -0,24 (95% KI -0,38; -0,09); 12 Studien; n = 3 161, niedrige Datenqualität), aber keinen Effekten auf die Mortalität (Risk Ratio: 0,90 (95% KI 0,77; 1,05); 23 Studien, n = 7 776; moderate Datenqualität) [180]. Die Übersichtsarbeit ist methodisch hochwertig durchgeführt, die eingeschlossenen Studien haben methodische Limitationen, z. B. bzgl. Verblindung. Die Autoren der Leitlinie erachten die Effekte auf psychosoziale Aspekte als ausreichend – insbesondere da keine nachteiligen Effekte bekannt sind – um eine starke Empfehlung für eine multimodale Verhaltensintervention auszusprechen.

Behandelnde Hausärzte, Internisten und Kardiologen im ambulanten oder stationären Bereich, die eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung aufgebaut haben, sind in besonderer Weise geeignet, psychosoziale Risikofaktoren zu erkennen und gemeinsam mit den Betroffenen zu thematisieren [87] zitiert nach ([131], Quellleitlinie). Bei bestehenden Belastungen, können sie selbst im Rahmen einer psychosomatischen Grundversorgung tätig werden, oder bei weitergehendem Bedarf konkrete Vermittlungshilfen leisten. Die psychosomatische Grundversorgung ist zur Förderung der Krankheitsbewältigung und Therapie von leicht- bis mittelgradigen Angst- und Depressionssymptomen geeignet.

Bei schwereren psychischen Begleiterkrankungen oder Ineffektivität der psychosomatischen Grundversorgung kann der Patient/ die Patientin zu einer Fachärztin/ einem Facharzt für psychosomatische Medizin (bzw. Psychiatrie) und Psychotherapie oder zum psychologischen Psychotherapeuten/ zur psychologischen Psychotherapeut\*in überwiesen werden.

## 6.7.2 Psychotherapeutische/medikamentöse Behandlung

### Empfehlung

#### 6-14 | e | bestätigt 2024

Im Falle psychischer Komorbidität (z. B. Depression, Angst etc.) sollten in Kooperation mit entsprechenden Spezialisten psychotherapeutische Maßnahmen und/oder medikamentöse Therapien empfohlen werden.



Die NVL Unipolare Depression empfiehlt, Betroffenen mit koronarer Herzerkrankung und komorbider depressiver Störung eine Psychotherapie anzubieten ([91], Referenzleitlinie, [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005)). In einer Metaanalyse zu Betroffenen mit KHK führten Psychotherapie und/oder Behandlung mit Psychopharmaka zu einer Verbesserung der Depressivität sowie zu einer moderaten Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (ARR 0,029 (95% KI 0,007; 0,051); NNT = 34), sie hatten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamt mortalität (ARR -0,001, (95% KI -0,016; 0,015)) ([90] zitiert nach [131], Quellleitlinie).

Bei Betroffenen mit koronarer Herzerkrankung und depressiver Störung ist es wichtig, medikamentöse Behandlungsmaßnahmen insbesondere auf ihre kardiale Verträglichkeit und ihre möglichen Nebenwirkungen zu überprüfen. Die S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression empfiehlt bei komorbider mittelgradiger bis schwerer depressiver Störung, eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit SSRI anzubieten ([91], Referenzleitlinie). Mögliche Medikamenteninteraktionen bei somatisch und psychisch multimorbidem Patient\*innen sind hierbei ebenso zu beachten wie mögliche proarrhythmische Effekte aufgrund QTc-Intervall-Verlängerungen. Trizyklische Antidepressiva werden wegen ihrer kardialen Nebenwirkungen hingegen nicht empfohlen, da sie zu kardialen Arrhythmien und Überleitungsstörungen bis hin zum Herzstillstand führen können ([181, 182] zitiert nach [91], Referenzleitlinie).

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

In den USA wurden bei depressiven Betroffenen mit einer KHK gute Erfolge mit Behandlungsangeboten im Sinne der Collaborative Care erzielt ([183–187], selektive Suche). Zu diesem in der ESC-Leitlinie [131] empfohlenen Behandlungsansatz liegen aus Deutschland weder Befunde noch flächendeckende entsprechende Angebote für Betroffene mit einer KHK vor. Die Evaluation solcher Versorgungssysteme in Deutschland ist wünschenswert.

## 7 Medikamentöse Therapie

### 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use

Die in der NVL empfohlenen Therapieoptionen sind nicht immer für alle adressierten Gruppen der Patient\*innen, Indikationen oder Dosierungen zugelassen. Empfehlungen oder Angaben, die einen möglichen Off-Label-Use beinhalten, sind in der NVL nicht gesondert gekennzeichnet. Für den jeweils aktuellen Zulassungsstatus verweist die Leitliniengruppe auf die Fachinformationen der Hersteller.

Unter „Off-Label-Use“ wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden.

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

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

Weiterhin haben die Behandelnden eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (z. B. keine Herstellerhaftung) im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung.

Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt.

### 7.2 Thrombozytenaggregationshemmer

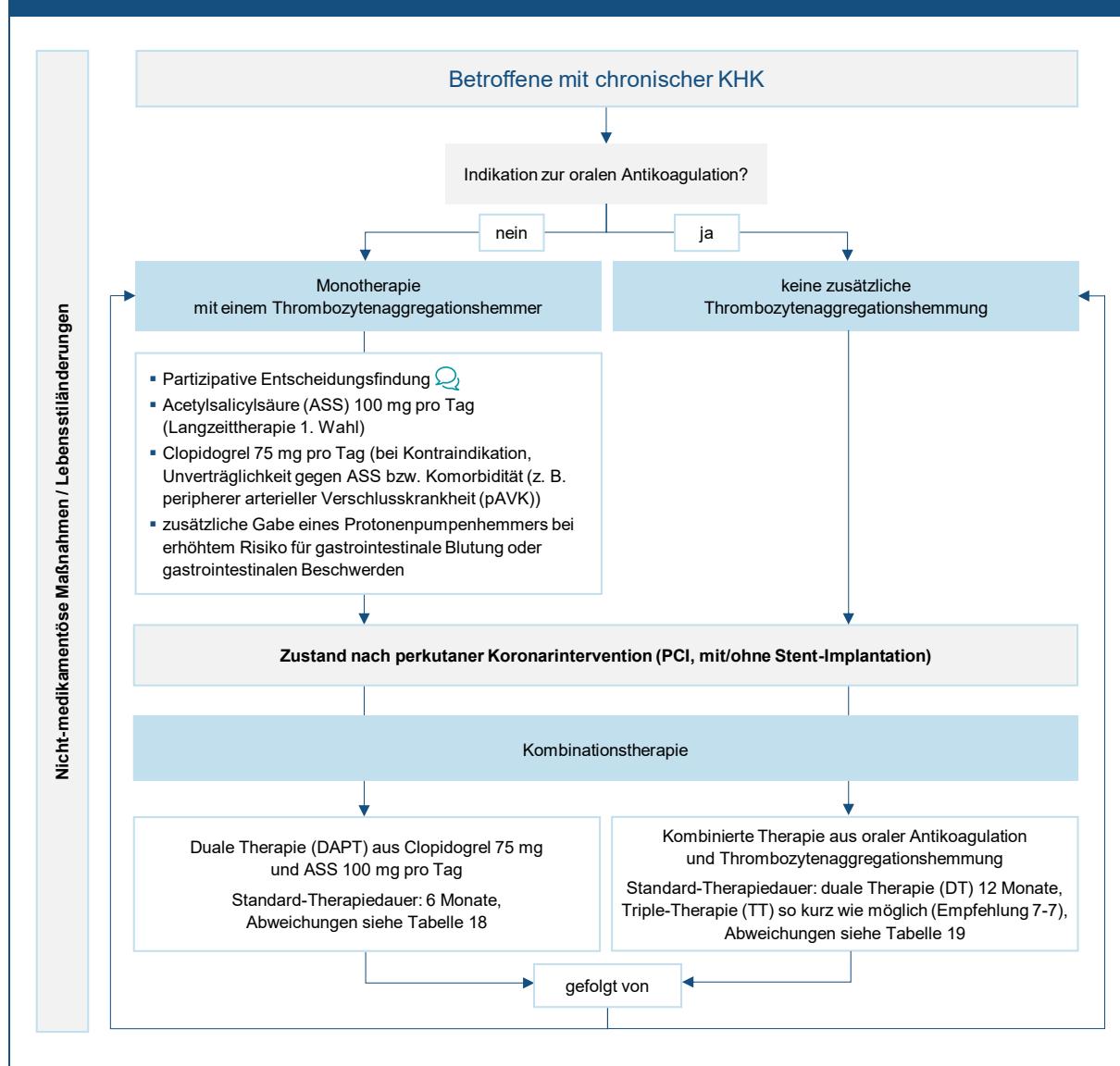
#### Empfehlung

7-1 | e | neu 2024

Die medikamentöse Therapie zur Thrombozytenaggregation bei Patient\*innen mit chronischer KHK soll gemäß Abbildung 6 erfolgen.



Abbildung 6: Therapie zur Thrombozytenaggregation bei chronischer KHK



### Rationale

Der Algorithmus fasst auf Basis der systematisch recherchierten Evidenz das therapeutische Vorgehen zur Thrombozytenaggregationsemmung bei chronischer KHK zusammen. Leitend für alle Situationen ist dabei die Abwägung zwischen prognostischem Vorteil (Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse) und unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungsrisiko. Ausführliche Begründungen für die einzelnen Stufen des Algorithmus sowie die entsprechende Beschreibung der Evidenz finden sich unter den jeweiligen Empfehlungen.

#### 7.2.1 Stabile KHK

##### Empfehlung

###### 7-2 | e | modifiziert 2024

Allen Patient\*innen mit stabiler KHK soll unter Beachtung der Kontraindikationen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag empfohlen werden, sofern nicht die Komorbidität (v. a. peripherer arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)) für Clopidogrel 75 mg pro Tag spricht.

↑↑

## Rationale

Acetylsalicylsäure (ASS) reduziert im Vergleich zu Placebo bei Betroffenen mit stabiler KHK ohne akute Ereignisse in der klinischen Vorgesichte klinisch relevant das Risiko von Herzinfarkten (hohe Aussagesicherheit) sowie bei Betroffenen mit manifester kardiovaskulärer Krankheit (bspw. Zustand nach Herzinfarkt, Zustand nach Schlaganfall oder Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA)) die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit sowie wiederholte akute Ereignisse (moderate bis hohe Aussagesicherheit). Für Clopidogrel bzw. P2Y<sub>12</sub>-Hemmer im Vergleich zu ASS ergibt sich bei moderater Aussagesicherheit im kombinierten Endpunkt ein geringer Vorteil, der geleitet ist durch einen klinischen Vorteil in Bezug auf das Herzinfarktrisiko sowie teilweise das Schlaganfallrisiko (je nach Charakteristika der Betroffenen). Insbesondere bei komorbider, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sieht die Leitliniengruppe gemäß der entsprechenden Leitlinie eine Indikation zu einer Monotherapie mit Clopidogrel. Der starke Empfehlungsgrad ist begründet durch die von der Leitliniengruppe als relevant eingeschätzten Effekte auf klinische Endpunkte. Die Bevorzugung von ASS bei Betroffenen mit stabiler KHK ohne entsprechende Komorbidität begründet sich durch den als klinisch eher gering eingeschätzten Vorteil von P2Y<sub>12</sub>-Hemmern in dieser Gruppe der Patient\*innen (geringer absoluter Effekt auf einen nachgeordneten Endpunkt) bei gleichzeitiger hoher Relevanz in Bezug auf die Ressourcenverteilung.

## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer themenübergreifenden Suche nach Übersichtsarbeiten einer Vorversion der NVL [188,189]. Zudem wurden zwei ergänzende Metaanalysen berichtet [190,191]. Bei den hier herangezogenen Übersichtsarbeiten erfolgte der Vergleich von ASS gegen Placebo. Ergänzt wird die grundlegende Evidenz [192] durch eine systematische Recherche im Jahr 2023 zum Stellenwert von Clopidogrel (bzw. P2Y<sub>12</sub>-Hemmern) in der Monotherapie [193–199] sowie durch Informationen zu weiteren Therapieoptionen [200]. Die Leitliniengruppe verweist zudem auf Empfehlung 5-1.

## Evidenzbeschreibung

Eine Metaanalyse (6 RCT, 10 859 Betroffene) fand bei Patient\*innen mit Zustand nach Herzinfarkt einen statistisch signifikanten Effekt von ASS auf nicht-tödliche, wiederkehrende Herzinfarkte (Re-Infarkte) (2,2%/Jahr vs. 3,1%/Jahr; RR 0,71 (95% KI 0,60; 0,83); p < 0,001) und auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit (3,9%/Jahr vs. 4,5%/Jahr; RR 0,87 (95% KI 0,77; 0,99); p = 0,03), nicht jedoch auf die Häufigkeit von Schlaganfällen [191]. Der Effekt auf die Gesamtsterblichkeit wurde nicht separat für Patient\*innen mit Zustand nach Herzinfarkt berichtet. Bei Patient\*innen mit Zustand nach Herzinfarkt, Zustand nach Schlaganfall oder Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) (n = 16 RCT, n = 17 000 Betroffene) wurde die Gesamtsterblichkeit unter ASS um 10%/Jahr reduziert ((95% KI 0,82; 0,99); p = 0,02) [191].

Bei Patient\*innen mit stabiler KHK ohne vorausgegangenen Herzinfarkt bestand in einem Evidenzbericht (2 RCT, 2 368 Betroffene) unter ASS eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte (1,2% vs. 8%, RR 0,14 (95% KI 0,08; 0,25)): Während einer Nachbeobachtung von etwa fünf Jahren wurden pro 1 000 behandelter Patient\*innen 69 Herzinfarkte verhindert [189]. Bezüglich der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Sterblichkeit wurden keine statistisch signifikanten Effekte berichtet [189].

Hämorrhagische Schlaganfälle und schwere extrakranielle Blutungen waren in den Placebo-kontrollierten Studien bei Patient\*innen mit Zustand nach Herzinfarkt sehr selten und unter ASS nicht gehäuft [191]. In der Primärprävention (6 RCT, 95 456 Betroffene) und bei Patient\*innen mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA (10 RCT, 6 170 Betroffene) wird eine numerisch geringe, statistisch aber signifikant erhöhte Rate an schweren extrakraniellen Blutungen berichtet (Primärprävention: 0,10 vs. 0,07%/Jahr, p < 0,001, Zustand nach TIA/Schlaganfall: 0,25% vs. 0,06%/Jahr, p = 0,01) [191].

Zur Dosierungsempfehlung siehe auch unter „Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung“.

Als Grundlage der Diskussion wurde zudem eine Nutzenbewertungen herangezogen, welche die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patient\*innen mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit untersucht [192]. Die aufgrund ihrer Größe entscheidende CAPRIE-Studie (n = 19 185 Betroffene, Nachbeobachtung etwa 2 Jahre) verglich Clopidogrel 75 mg mit einer ASS-Dosierung von 325 mg [192]. Blutungskomplikationen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (1,38% vs. 1,55%) [192]. Die Studie fand eine statistisch signifikante Senkung kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus vaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt und Schlaganfall) mit einer absoluten Risikoreduktion von 0,5% pro Jahr (5,32% vs. 5,83%; RR 0,91 (95% KI 0,835; 0,997); p = 0,043), die v. a. auf einer Reduktion der Herzinfarktrate beruhte [192]. Betroffene mit KHK, zerebrovaskulären Krankheiten und

peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) stellten prädefinierte Subgruppen dar – Heterogenitätstests wurden entsprechend durchgeführt [192]. Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen von Clopidogrel bei Betroffenen mit KHK, sofern nicht gleichzeitig eine symptomatische pAVK vorliegt [192].

Die herangezogenen systematischen Übersichtsarbeiten (SR) zur Fragestellung einer Monotherapie mit P2Y<sub>12</sub>-Hemmern gegenüber ASS schlossen unterschiedliche Studien ein und präsentieren unterschiedliche Schwerpunkte, u. a. in Bezug auf die Population bzw. die betrachteten Wirkstoffe. Eine Arbeit (2023) betrachtete P2Y<sub>12</sub>-Hemmer gesamt, wobei nur Studien zu Clopidogrel oder Ticagrelor in der Monotherapie gegenüber ASS bei bestehender kardiovaskulärer arteriosklerotischer Krankheit ermittelt wurden (duale Vortherapie möglich, n = 7 Studien (RCT, n = 24 325 Betroffene, mittleres Alter 64,3 Jahre), mittlere Therapiedauer 557 Tage (IQR 369-734), Zusammenfassung vgl. Tabelle 28, moderate Evidenzsicherheit (+++-), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Herzinfarkt) [194]. Eine weitere Arbeit (2023) fokussierte auf Studien mit einer ostasiatischen Studienpopulation (Clopidogrel vs. ASS Monotherapie nach vollendetem dauerhaften Stent; n = 5 Studien (RCT, 2021 [199] sowie vier Beobachtungsstudien (n = 13 850 Betroffene, mittleres Alter 64,1 Jahre), mittlere Nachbeobachtungszeit 12-36 Monate, Zusammenfassung vgl. Tabelle 29, sehr geringe Evidenzsicherheit (+---), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Schlaganfall) [193]. Eine Arbeit (2019) untersuchte Patient\*innen mit stabiler koronarer Herzkrankheit (n = 3 Studien (n = 1 RCT sowie n = 2 Beobachtungsstudien (n = 2 544 Clopidogrel, n = 5 497 ASS in der Monotherapie)) [196] (Ergebnisse nicht statistisch signifikant, Angabe einer nicht ausreichenden Fall- bzw. Teilnehmer\*innenzahl sowie fehlender Erhebungen zu bspw. Blutungen; vgl. separate Evidenztabellen [5]). Eine weitere (2020) betrachtete eine P2Y<sub>12</sub>-Hemmer-Langzeitherapie (gesamt) sowie Patient\*innen mit sowohl koronarer als auch zerebrovaskulärer Krankheit sowie peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Sekundärprävention, RCT, n = 9 Studien (n = 42 108 Betroffene, mittleres Alter 59,2 – 66,7 Jahre, Nachbeobachtung 3 Monate bis 3 Jahre, Zusammenfassung Tabelle 30, moderate Evidenzsicherheit (+++-), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Herzinfarkt (NNT 244), konsistent für alle untersuchten P2Y<sub>12</sub>-Hemmer) [195].

Die Populationen wiesen häufig ACS (akutes Koronarsyndrom) oder Herzinfarkt oder CCS (chronisches Koronarsyndrom) in der Anamnese auf sowie weitere Komorbidität (z. B. SR 2023 [194]: etwa 60% ACS, 60% Bluthochdruck, 60% Hypercholesterinämie, 56% mit vorherigem Herzinfarkt, 54% PCI, 10,6% CABG oder SR 2020 [195]: zwischen 14 – 100% mit chronischem Koronarsyndrom, 39 – 90% Bluthochdruck, 36 – 82% Dyslipidämie, 4 – 100% mit vorherigem Herzinfarkt, 4 – 38% mit pAVK).

Ergänzend betrachtet wurde ein Evidenzbericht aus 2019 (n = 1 RCT (n = 9 152 vs. n = 9 126 Betroffene)) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (2 x 2,5 mg pro Tag) und ASS gegenüber ASS in der Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Betroffenen mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) (Zulassung in Europa in 2018; Tabelle 31) [200]. Die eingeschlossene Studie wurde, laut Bericht, auf Grund der Überlegenheit der Intervention vorzeitig beendet – nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten [200]. Der Bericht untersuchte auch einen indirekten Vergleich (Rivaroxaban + ASS vs. Ticagrelor (2 x 60 mg pro Tag) + ASS), wobei eine ergänzende RCT eingeschlossen und nach der Bucher Methode ein indirekter Vergleich berechnet wurde (u. a. kombinierter Endpunkt (Schlaganfall, Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod): HR 0,90 (95% CI 0,75; 1,09); Todesfälle gesamt: HR 0,92 (95% CI 0,74; 1,15); Todesfälle (kardiovaskulär: HR 0,94 (95% CI 0,71; 1,25); Schlaganfall: HR 0,77 (95% CI 0,53; 1,14); Herzinfarkt: HR 1,02 (95% CI 0,79; 1,32); Blutungen („major“) HR 0,73 (95% CI 0,50; 1,07), eingeschränkte Aussagesicherheit) [200]. Es wurden zudem Subgruppenanalysen berichtet; für Betroffene mit pAVK, chronischer Herzinsuffizienz sowie eingeschränkter Nierenfunktion, da diese Komorbiditäten laut Bericht häufig sind bei Patient\*innen mit chronischer KHK [200].

Zu weiteren Quellen vgl. auch separate Evidenztabellen im Leitlinienreport [5].

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Bei der Behandlung der stabilen KHK ohne vorausgegangenen Herzinfarkt oder koronarer, invasiver Therapie besteht ein Off-Label-Use von ASS (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use). Dennoch ist ASS in dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Nach Einschätzung der Autor\*innen der Leitlinie überwiegt der Nutzen von ASS deutlich das erhöhte Blutungsrisiko, sowohl bei Patient\*innen mit als auch ohne vorausgegangenen Herzinfarkt.

Eine Metaanalyse zusammengefasster Individualdaten aus ausgewählten RCT fand, dass der Effekt von ASS auf kardiovaskuläre Endpunkte gewichtsabhängig ist [188]. Die Dosierung (75–100 mg ASS) war nur in den Patient\*innen, die weniger als 70 kg wogen, mit weniger kardiovaskulären Ereignissen verbunden [188]. Die Auswahl der eingeschlossenen Studien ist nicht transparent dargestellt, die Qualität nicht bewertet. Zudem wurde ASS zur Primärprävention oder zur Sekundärprävention nach Schlaganfall eingesetzt [188]. Die Ergebnisse der Studie sind

daher nur bedingt übertragbar. Die Leitliniengruppe erachtet die Evidenz als nicht ausreichend, um eine abweichende Dosierung zu empfehlen. In den Placebo-kontrollierten Studien bei Patient\*innen mit Zustand nach Herzinfarkt wurde ASS überwiegend in sehr hohen, heute nicht mehr gebräuchlichen Dosierungen gegeben (300–1 500 mg/Tag) [191]. Ein indirekter Vergleich (65 RCT, 60 000 Betroffene) verschiedener ASS-Dosierungen schloss Studien mit einem sehr breiten Spektrum kardiovaskulär erkrankter Patient\*innen ein [190]. Dabei wurde bei Dosierungen zwischen 75 mg und 1 500 mg kein signifikanter Unterschied in der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall) gefunden [190]. Lediglich ASS-Dosierungen < 75 mg wiesen eine niedrigere relative Risikoreduktion auf, die grenzwertige statistische Signifikanz erreichte [190].

Die Bevorzugung von ASS bei Betroffenen mit stabiler KHK ohne entsprechende Komorbidität begründet die Leitliniengruppe durch den als klinisch eher gering eingeschätzten Vorteil von P2Y12-Hemmern in dieser Gruppe der Patient\*innen bei gleichzeitiger hoher Relevanz in Bezug auf die Ressourcenverteilung. Die Leitliniengruppe der NVL stimmt mit dem IQWiG-Bericht überein, ASS als Mittel der ersten Wahl bei Patient\*innen mit KHK einzusetzen, sofern keine Komorbidität vorliegt, für die Clopidogrel indiziert ist.

Auch die Anwendung von Clopidogrel bei stabiler KHK entspricht dabei einem Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use). Insbesondere bei komorbider, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sieht die Leitliniengruppe gemäß der entsprechenden Leitlinie eine Indikation zu einer Monotherapie mit Clopidogrel. Sie schätzt die Effekte auf klinische Endpunkte als klinisch relevant ein.

Für Patient\*innen mit KHK und hohem Risiko für Blutungen beschreibt eine weitere Arbeit eine relative Kontraindikation für Clopidogrel sowie, dass für Patient\*innen mit chronischer Magenschleimhautentzündung ASS vermieden und Clopidogrel alternativ eingesetzt wird (v. a. wenn diese induziert ist durch nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika bzw. Antirheumatika (NSAR)) [196].

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe hat Clopidogrel ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als Rivaroxaban. Die mögliche Therapieoption mit niedrigdosiertem direkten oralen Antikoagulans (DOAK, z. B. Rivaroxaban 2 x 2,5 mg pro Tag) zusätzlich zu ASS wird für Hochrisikopatient\*innen (u. a. Betroffene mit Mehrgefäß-KHK, die entweder älter als 65 Jahre waren oder auf Grund von Begleiterkrankungen ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten) in der Literatur beschrieben. Dabei wurden Betroffene mit hohem Blutungsrisiko ausgeschlossen, ebenso Patient\*innen mit hämorrhagischem Schlaganfall und Herzinsuffizienz NYHA III/IV. Die Leitliniengruppe sieht derzeit von einer Empfehlung zu Rivaroxaban ab.

## Empfehlung

### 7-3 | e | modifiziert 2024

Bei erhöhtem Risiko für gastrointestinale Blutung oder gastrointestinalen Beschwerden sollte die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) unter zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers fortgesetzt oder zunächst auf Clopidogrel umgestellt werden.



## Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe sind die Hinweise auf einen Vorteil einer Gabe eines Protonenpumpenhemmers (PPI) zur Vermeidung von gastrointestinalen Blutungen durch Acetylsalicylsäure (ASS) bei geringer Aussagesicherheit konsistent mit pathophysiologischen Erwägungen. Bei der Entscheidung zur empfohlenen Gabe eines PPI sowie der Therapiedauer ist insbesondere das individuelle Risikoprofil für gastrointestinale Blutungen wichtig; je höher das Risiko, desto wahrscheinlicher ist ein Vorteil durch einen PPI. Unerwünschte Wirkungen einer Langzeitherapie (z. B. ein erhöhtes Frakturrisiko) sind dabei gegenüber dem individuellen Risiko der Betroffenen für eine gastrointestinale Blutung oder ein Geschwür im Magen abzuwägen. Der direkte Vergleich zwischen Clopidogrel und ASS/PPI ist so wenig aussagekräftig, dass auf dieser Basis keine gesicherte Bevorzugung für eine Option ausgesprochen werden kann. Die geringe Aussagesicherheit wie auch die Nutzen-Schaden-Abwägung, die individuell unterschiedliche ausfallen kann, begründen den abgeschwächten Empfehlungsgrad.

## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einer Nutzenbewertungen, die einen Wechsel auf Clopidogrel bei Patient\*innen mit Zustand nach gastrointestinaler Blutung unter ASS untersuchte [201]. Ergänzend wurden Erkenntnisse aus einer systematischen Recherche der NVL Nicht-chronischer Kreuzschmerz ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-nicht-chronischer-kreuzschmerz](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-nicht-chronischer-kreuzschmerz)) herangezogen.

007) zur Wirksamkeit von PPI aus 2022 genutzt, wobei für den Hintergrundtext nur einzelne Arbeiten unterstützend herangezogen wurden (Details zur Evidenz vgl. auch separate Evidenztabellen [5]) [202–207].

### Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche der Nutzenbewertung wurde eine relevante RCT identifiziert ( $n = 320$ , Nachbeobachtung ein Jahr) [201]. Dieser verglich den Wechsel auf Clopidogrel 75 mg/Tag mit einer Wiederaufnahme der ASS-Therapie bei zusätzlicher Gabe von Omeprazol 40 mg/Tag. Die Clopidogrel-Gruppe erlitt deutlich häufiger eine erneute Blutung aus einem Magengeschwür als die ASS-Omeprazol-Gruppe (8,6% vs. 0,7%,  $p = 0,001$ ). Das IQWiG verneinte aufgrund dieser Studie einen Zusatznutzen durch die Umstellung auf Clopidogrel, hielt allerdings wegen methodischer Mängel den Vorteil einer kombinierten Therapie mit PPI für nicht gesichert [192].

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Sicherheit sowie die präventiven Effekte von Protonenpumpenhemmern (PPI) bei Betroffenen ( $\geq 18$  Jahre) unter Therapie mit gering dosierter ASS sowie hohem Risiko für gastrointestinale Blutungen (unabhängig von der Indikation, weiterer medikamentöser Therapie sowie Komorbidität;  $n = 10$  Studien ( $n = 8\ 780$  Betroffene; Range 61 bis 1 885 Patient\*innen pro Gruppe), Studiendauer vier bis 52 Wochen, Dosierung des PPI 10 bis 40 mg pro Tag,  $n = 5$  Studien zur Prävention (PPI vs. Placebo),  $n = 5$  Studien zum Vergleich der Behandlung (PPI vs. Andere, wie Famotidin)) [205]. Unter einem hohen gastrointestinalem Risiko fassten die Autor\*innen dabei Betroffene mit bestehenden oder vergangenen Geschwüren/Läsionen im Verdauungstrakt, mit einer Helicobacter pylori Infektion in der Vergangenheit (unabhängig vom Status der Infektion), Betroffene mit einer dualen antithrombozytären Therapie (ASS + Clopidogrel) auf Grund eines akuten Koronarsyndroms sowie Herzinfarkt zusammen; wobei aus vier Studien endoskopische Untersuchungen vor sowie nach der Behandlung berichtet wurden und aus vier Studien ausschließlich Untersuchungen nach der Behandlung [205]. Berichtet wurden bei moderater bis geringer Aussagesicherheit (+++)/(++-) v. a. Ergebnisse in Bezug auf relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; PPI vs. Kontrolle (Placebo, Gefarnat, H2-Rezeptorantagonisten);  $n = 92/2\ 190$  vs.  $n = 92/2\ 184$ ; OR = 1,00 (95% KI 0,76; 1,31);  $n = 4$  Studien) bei Betroffenen unter dualer antithrombozytärer Therapie sowie Geschwüre im Magen-Darm-Trakt (PPI vs. Placebo:  $n = 30/4\ 045$  vs.  $n = 95/3\ 248$ ; OR = 0,20 (95% KI 0,13; 0,30);  $n = 4$  Studien) und Blutungen im oberen Verdauungstrakt (PPI vs. Placebo:  $n = 11/4\ 140$  vs.  $n = 43/3\ 334$ ; OR = 0,26 (95% KI 0,14; 0,49);  $n = 5$  Studien) [205]. Ein möglicher Publikationsbias wird berichtet [205].

Aus allgemeinen Analysen zum Effekt von Protonenpumpenhemmern (PPI) als den Magen-Darm-Trakt schützende Arzneimittel geht hervor, dass diese im Vergleich zu Placebo bei Betroffenen unter Risiko zu weniger endoskopisch erkennbaren Geschwüren (Ulcera; OR 0,20 (95% KI 0,17; 0,23),  $n = 314/6\ 541$  (5%) vs.  $n = 937/4\ 912$  (19%);  $n = 29$  Studien), weniger symptomatischen Geschwüren (OR 0,15 (95% KI 0,09; 0,23),  $n = 28/2\ 585$  (1%) vs.  $n = 152/2\ 587$  (6%);  $n = 8$  Studien) sowie weniger Blutungen im oberen Verdauungstrakt (Daten nicht gezeigt) beitragen [202]. Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht statistisch signifikant beeinflusst (OR 1,01 (95% KI 0,50; 2,05),  $n = 37/7\ 471$  (> 1%) vs.  $n = 31/5\ 352$  (1%);  $n = 18$  Studien) [202]. Die Autor\*innen untersuchten auch weitere schützende Wirkstoffe und berichten, dass PPI im Vergleich das Risiko für Blutungen im oberen Verdauungstrakt in höherem Ausmaß senken (Daten nicht gezeigt) [202]. Anzumerken ist, dass keine spezifischen Analysen für Betroffene mit geringen Dosisierungen von ASS durchgeführt wurden. Die Autor\*innen weisen auf ein Verzerrungsrisiko in Bezug auf die kleinen Studiengrößen hin und erwähnen eine zum Zeitpunkt der Publikation noch laufende größere Studie mit 17 000 Patient\*innen und stabiler kardiovaskulärer Krankheit, in der auch PPI untersucht werden.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe sind die Hinweise auf einen Vorteil von ASS plus PPI konsistent mit pathophysiologischen Erwägungen. Relevant erscheint die Risikoeinschätzung, wobei unter einem hohen gastrointestinalem Risiko v. a. Betroffene stehen, die bereits ein bestehendes oder vergangenes Geschwür/Läsion des Verdauungstraktes aufweisen, die eine weitere Medikation mit Tendenz zur Erhöhung des Blutungsrisiko erhalten (wie Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) in höherer Dosierung) oder eine Helicobacter pylori Infektion in der Vergangenheit aufweisen (unabhängig vom Status). Auch Betroffene mit einer dualen antithrombozytären Therapie (ASS + Clopidogrel) auf Grund eines akuten Koronarsyndroms sowie Herzinfarkt können ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko aufweisen. Bei der Entscheidung über die Dauer der PPI-Gabe ist es wichtig, die unerwünschten Wirkungen einer Langzeittherapie gegenüber dem individuellen Risiko der Betroffenen für ein erneutes Geschwür des Magen-Darm-Traktes abzuwägen. Zudem sieht die Leitliniengruppe eine Steigerung der Lebensqualität durch die symptomatische Therapie mit PPI als relevant für die Betroffenen an.

**Sicherheitsparameter:** Zu den unerwünschten Wirkungen in der Langzeittherapie mit PPI hebt die Leitliniengruppe ein potenzielles Frakturrisiko von 0,1–0,5% pro Patient\*in/Jahr hervor (u. a. durch eine schlechtere Aufnahme von

Calcium oder Vitamin B12), wobei dieses Risiko aus Beobachtungsstudie hervorgeht, bei denen Limitationen entsprechend zu beachten sind (geringe bis sehr geringe Evidenzqualität) [206]. Dies ist bei Risikopatient\*innen, die insgesamt ein erhöhtes Frakturrisiko haben (z. B. hohes Alter, Osteoporose) besonders relevant. Insgesamt schätzt die Leitliniengruppe Komplikationen unter PPI als selten ein.

#### Weiterführende Information: Kontext zu Versorgungsdaten

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Beobachtungsstudien im Versorgungskontext (n = 39 Studien; n = 16 Kohortenstudien sowie n = 23 (in Korten eingebettete) Fall-Kontrollstudien; aus Europa (n = 23) und den USA (n = 9); Anwendungsdauer von ASS 1 Monat bis über 20 Jahre, berichtete Nachbeobachtung 3 bis 14 Jahre) berichtet über eine Inzidenz von 0,5 bis 3,6 Fällen pro 1 000 Personenjahre für Blutungen im Verdauungstrakt unter der Therapie mit geringen Dosen von ASS; eine ähnliche Inzidenz, die auch aus RCT hervorgeht (bei 0,5 pro 1 000 Personenjahren laut dieser Arbeit) [203]. Als relatives Risiko (RR) für Blutungen im Margen-Darm-Trakt wird ein Gesamt-Effektschätzer von 1,4 (95% KI 1,2; 1,7) über acht Studien angegeben, bei signifikanter Heterogenität (sehr geringe Aussagesicherheit (+---)) – RR 1,7 (95% KI 1,2; 2,5) für Fall-Kontrollstudien (n = 3) sowie RR 1,3 (95% KI 1,0; 1,7) für Kohortenstudien (n = 5) [203]. Für das spezifische Risiko von Blutungen im oberen Verdauungstrakt (UGIB) wurden 24 Studien berichtet (RR 2,3 (95% KI 2,0; 2,6); RR-Ränge 1,2 bis 4,5; sehr geringe Aussagesicherheit (+--)); wobei aus einer Studie hervorgeht, dass Betroffene in der Primärprävention ein größeres relatives Risiko aufwiesen als Betroffene, die ASS in der Sekundärprävention einnahmen (adjustiertes RR (95% KI) 1,90 (1,59; 2,26) vs. 1,40 (1,14; 1,72); n = 1 Studie) [203]. Das absolute Risiko für UGIB zu Studienbeginn wird dabei insgesamt für Betroffene in der Sekundärprävention als höher angegeben (ältere Betroffene, häufiger mit Ulzera in der Historie oder Begleitmedikation) [203]. Weder für die Dosierung von (niedrig-dosiertem) ASS, noch für die Therapiedauer werden konsistente Effekte in Bezug auf das relative Risiko für Blutungen im oberen Verdauungstrakt beschrieben [203]. Innerhalb der ersten zwei Monate der Therapie mit gering-dosiertem ASS wird ein erhöhtes Risiko für UGIB beschrieben, dass mit der Therapiedauer sinkt (n = 2 Studien) [203]. Als Einflussfaktoren auf das Blutungsrisiko werden das Alter, eine Infektion mit Helicobacter pylori, weitere Therapie mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatischen (NSAR) oder anderen Wirkstoffen (wie selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)) angegeben [203]. Nur in wenigen Studien wurde die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) berichtet (n = 6), wobei die angegebenen Assoziationen/Tendenzen unsicher sind (Limitation; Daten nicht gezeigt) [203].

#### Empfehlung

##### 7-4 | e | bestätigt 2024

Bei Patient\*innen mit stabiler KHK ohne PCI und einer Indikation zur oralen Antikoagulation soll keine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen.



#### Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe ist eine Extrapolation von Studienergebnissen zur oralen Antikoagulation nach Herzinfarkt im Vergleich zur kombinierten Therapie auf Betroffene mit stabiler KHK möglich (geringe Aussagesicherheit). Bei vergleichbaren Werten zur Gerinnungsdauer des Blutes (INR) unterschieden sich die kardiovaskulären Ereignisraten bei Patient\*innen nach Herzinfarkt nicht statistisch signifikant. Da selbst in dieser Hochrisikopopulation kein Vorteil einer zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung gesehen wird, scheint ein solcher Vorteil nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Patient\*innen ohne vorausgegangenen Herzinfarkt noch unwahrscheinlicher. Eine duale Therapie geht mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen und erhöhtem Ressourceneinsatz einher, die bei fehlendem Vorteil nicht gerechtfertigt sind. Diese Abwägung begründet den starken Empfehlungsgrad. Zur kombinierten Therapie vgl. Empfehlung 7-6 sowie Hinweisen zu Empfehlung 7-2.

#### Empfehlungsgrundlage

Als Grundlage für diese Empfehlung wurde in einer Vorauflage der NVL eine selektiv recherchierte Studie herangezogen [208]. Aus der themenübergreifenden Recherche für die Neuauflage der NVL wurde zudem keine Evidenz identifiziert, die dieser Empfehlung widerspricht.

#### Evidenzbeschreibung

Die WARIS-II-Studie (n = 3 630, Nachbeobachtung vier Jahre) verglich eine Warfarin-Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Warfarin und ASS 75 mg [208]. In der Kontroll- und Interventionsgruppe wurden unterschiedliche Ziel-Werte zur Gerinnungsdauer des Blutes (INR) angestrebt. Im Durchschnitt lag der Zielwert (INR) bei der

Kombination aus Warfarin und ASS bei 2,2; bei der Monotherapie mit Warfarin dagegen bei 2,8 [208]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate unterschied sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (primärer Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und ischämischem Schlaganfall: 16,7% vs. 15,0%, RR 0,87 (95% KI 0,71; 1,08);  $p = 0,20$ ) [208]. Eingeschlossen waren ausschließlich Patient\*innen mit akutem Herzinfarkt [208].

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Wenn eine Therapieintensivierung bei Hochrisiko-Patient\*innen keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse aufweist, so ist laut Leitliniengruppe auch kein Vorteil bei Patient\*innen mit stabiler KHK anzunehmen. Nach Einschätzung der Autor\*innen kann deshalb eine Extrapolation der Studienergebnisse auf Patient\*innen mit stabiler KHK erfolgen. Da selbst in dieser Hochrisikopopulation kein Vorteil einer zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung gesehen wird, scheint ein solcher Vorteil nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Patient\*innen ohne vorausgegangenen Herzinfarkt noch unwahrscheinlicher. Eine duale Therapie geht mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen und erhöhtem Ressourceneinsatz einher, die bei fehlendem Vorteil nicht gerechtfertigt sind.

## 7.2.2 Zustand nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) bei stabiler KHK

### Empfehlung

#### 7-5 | e | modifiziert 2024

Patient\*innen mit stabiler KHK soll nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen werden.



### Rationale

Eine duale, antithrombozytäre Therapie (DAPT) reduziert nach PCI (perkutane koronare Intervention) klinisch relevant und statistisch signifikant das Herzinfarktrisiko (moderate Aussagesicherheit). Clopidogrel ist in der benannten Indikation seit langem medizinischer Standard in der DAPT über sechs Monate. Die duale Therapie geht andererseits mit einem erhöhten Risiko für Blutungen einher. Inzwischen liegt Evidenz von moderater Aussagesicherheit vor, dass je nach kardiovaskulärem bzw. Blutungsrisiko eine verlängerte bzw. reduzierte Therapiedauer für Betroffene wirksamer bzw. nebenwirkungsärmer (bei vergleichbarer Wirksamkeit) ist (siehe Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT)).

### Empfehlungsgrundlage

Zu Clopidogrel bzw. Ticlopidin wurden systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [209–211]. In einer systematischen Recherche nach RCT (Prasugrel oder Ticagrelor vs. Clopidogrel bei Patient\*innen mit Zustand nach elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI)) wurden kein RCT zu Tricagrelor und drei RCT zu Prasugrel ermittelt [212–214].

Ergänzend wurde in 2023 zur Fragestellung der Therapiedauer einer dualen, antithrombozytären Therapie nach invasiven Verfahren eine Aktualisierungsrecherche (basierend auf u. a. [215,216]) durchgeführt – ermittelt wurde u. a. eine hier berichtete systematische Übersichtsarbeit (inklusive Protokoll) [217,218] sowie zwei weitere Arbeiten [219,220]; siehe unter Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT). Weitere Quellen sind dem Leitlinienreport zu entnehmen ( $n = 10$  Einschlüsse gesamt zur Diskussion) [5]. Eingeschlossene Kohortenstudien dienen v. a. der Charakterisierung der Patient\*innen, ergänzende Quellen der weiteren Information [221,222]; siehe auch: Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung sowie Weiterführende Information: Kontext zu Verordnungsdaten.

### Evidenzbeschreibung

Der Vorteil einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Zustand nach Einsatz einer Gefäßstütze (Stentimplantation) wurde ursprünglich in Studien mit Ticlopidin untersucht. Eine Übersichtsarbeit ( $n = 4$  RCT,  $n = 2\,436$  Patient\*innen) wies eine um 50% reduzierte Rate an nicht-tödlichen Herzinfarkten aus, im Vergleich zur oralen Antikoagulation (RR 0,50 (95% KI 0,3; 0,83)) und eine um ca. zwei Dritteln reduzierte Blutungshäufigkeit unter Ticlopidin (RR 0,36 (95% KI 0,14; 1,02)), aber keinen Effekt auf die Gesamtsterblichkeit [209]. Unerwünschte hämatologische Wirkungen (Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie) traten unter Ticlopidin selten, jedoch signifikant gehäuft auf (10/1223 vs. 1/1213, RR 5 (95% KI 1,08; 23,07)) [209]. In den eingeschlossenen Studien lag der

Anteil an Patient\*innen mit elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI) zwischen 30 und 50% [209]. Eine Subgruppenanalyse für Patient\*innen mit elektiver PCI konnte nicht durchgeführt werden [209].

Drei auf Sicherheitsbedenken angelegte RCT verglichen Clopidogrel mit Ticlopidin nach PCI (insgesamt 2 736 Betroffene, duale Thrombozytenaggregationshemmung für 2 oder 4 Wochen) [212–214]. Eine Subgruppenanalyse für Patient\*innen mit elektiver PCI (50% der Betroffenen) wurde nicht durchgeführt [212–214]. Alle Patient\*innen erhielten Stents aus einfachem Metall (BMS) [212–214]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate war insgesamt gering ( $72/2736 = 2,6\%$ ) und unterschied sich in keiner der drei RCT statistisch signifikant [212–214]. Eine Metaanalyse dieser drei RCT berichtet eine statistisch nicht-signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit unter Clopidogrel (OR 0,47 (95% CI 0,17; 1,30)) [210].

Schwere Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle waren in allen drei RCT in beiden Gruppen gleich häufig [212–214]. Die Therapie mit Ticlopidin wurde jedoch mehr als doppelt so häufig wie Clopidogrel auf Grund unerwünschter Wirkungen abgebrochen, v. a. wegen allergischer Hautreaktionen und gastrointestinaler Nebenwirkungen (8,2% vs. 3,5% [212], 5,8% vs. 2,0% [214], 1,6% vs. 3,6% [213]). Thrombozytopenien und Neutropenien traten insgesamt sehr selten auf [212–214].

In einer Phase-2-Studie ( $n = 904$ , 60% mit elektiver PCI, Nachbeobachtung 30 Tage) wurde Prasugrel in verschiedenen Dosierungen untersucht [223]. Eine weitere Studie ( $n = 423$ , Nachbeobachtung 6 Monate) prüfte den Wechsel auf Prasugrel bei Patient\*innen, die nach elektiver PCI unter Clopidogrel eine erhöhte Plättchenreaktivität zeigten (PRU > 208 im VerifyNow-Test) [224]. Sie wurde wegen einer zu geringen Ereignisrate abgebrochen [224]. Eine ergänzende Studie ( $n = 742$ , Nachbeobachtung 24–48 Wochen) verglich bei japanischen Patient\*innen mit geplanter elektiver PCI eine reduzierte Dosis von Prasugrel mit einer Standarddosis von Clopidogrel [225]. Alle drei Studien waren unzureichend gepowert, um die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit von Prasugrel bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse auszuweisen. Schwere Blutungen („TIMI-major-bleeding“) traten in ähnlicher Häufigkeit auf, wobei alle RCT nur Blutungen berücksichtigen, die nicht mit einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) in Verbindung standen [223–225].

Zur Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS gegenüber ASS allein oder Placebo bei Betroffenen mit Herzkrankheit, ischämischer zerebrovaskulärer Krankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder hohem Risiko für Gefäß(verschluss)krankheiten berichtet eine systematische Übersichtsarbeit aus 2017 ( $n = 15$  Studien ( $n = 33\,970$  Betroffene)), die Möglichkeit für einen Publikationsbias wird angegeben; ASS in Dosierungen von 70 bis 325 mg; mittlere Beobachtungsdauer von sechs Wochen bis 3,4 Jahren (Range 0; 8,2 Jahre)) [211]. Die Arbeit schlussfolgert, dass die Anwendung von Clopidogrel, kombiniert mit ASS bei Menschen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Krankheit sowie Betroffene mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit (mit oder ohne Stent) das Risiko reduziert für Herzinfarkte (Prävention von 13 von 1 000 Betroffenen) sowie für ischämische Schlaganfälle (Prävention von 23 von 1 000 Betroffenen), bei einem erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zu ASS allein (moderate Evidenzqualität, Tabelle 32) [211].

Zur Therapiedauer siehe auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT).

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor sind für die Behandlung nach elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI) nicht zugelassen. Die Anwendung von Clopidogrel nach elektiver PCI entspricht deshalb einem Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1). Dennoch ist Clopidogrel in dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Die Empfehlung zur Anwendung von Clopidogrel stützt sich auf einen indirekten Vergleich: Nach Einschätzung der Autor\*innen ist erstens der Nutzen einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Ticlopidin gegenüber einer oralen Antikoagulation ausreichend gut belegt [209] und zweitens auch die mindestens gleichwertige Effektivität bei besserer Verträglichkeit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin [212–214]. Zudem wird aus den allgemeinen Daten zu Menschen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Krankheit sowie Betroffenen mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit (mit oder ohne Stent) eine Senkung des Risikos für Herzinfarkte (Prävention von 13 von 1 000 Betroffenen) sowie für ischämische Schlaganfälle (Prävention von 23 von 1 000 Betroffenen) sichtbar, bei einem leicht erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zu ASS allein (Tabelle 32) [211].

Ergänzend gibt ein Rapid Report aus dem Jahr 2023 Informationen zur Frage der vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) im Anwendungsbereich «Prasugrel-haltiger Arzneimittel, also zur Prävention arteriothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patient\*innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit primärer oder verzögter perkutaner Koronarintervention (PCI) hinsichtlich patient\*innenrelevanter Endpunkte» [221]. Der Bericht bezieht sich einleitend auf bereits in der Vergangenheit erstellte Berichte aus 2009 und 2011, in denen die Bewertung des Nutzens und Schadens von Clopidogrel,

Prasugrel sowie Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, erfolgte (Ergebnisse hier nicht gezeigt) [221]. Das IQWIG beschreibt, dass insgesamt, insbesondere im Anwendungsgebiet von Prasugrel, also beim ACS nach primärer oder verzögerter PCI, keine Aussagen darüber getroffen werden können, welcher P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor (in Kombination mit ASS) primär zur Behandlung dieser Patient\*innen eingesetzt werden sollte, weshalb eine potenzielle Netzwerkmetaanalyse (NMA) angestrebt wurde, im Anwendungsgebiet von Prasugrel [221]. Dafür identifizierte das IQWIG insgesamt keine geeignete systematische Übersichtsarbeit sowie 11 relevante Studien [221]. Auf Grund unvollständiger Daten wurden Anfragen zu den vier herstellergesponsorten Studien sowie für eine prüferinitiierte Studie gestellt, wobei einige der angeforderten Daten, welche für eine Auswertung von Relevanz waren, nicht übermittelt werden konnten [221]. Daher war laut dem Bericht eine potenzielle NMA nicht möglich [221].

Auch wenn keine spezifischen Auswertungen für Patient\*innen mit elektiver PCI durchgeführt wurden, erachten die Autor\*innen der Leitlinie die Studienergebnisse als übertragbar. Prasugrel oder Ticagrelor werden bei stabiler KHK allein nicht empfohlen, da keine Studien bekannt sind, die bei elektiver PCI eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel ausweist.

Zur Frage, wie lange die duale Thrombozytenaggregation durchgeführt werden soll, diskutiert die Leitliniengruppe die ermittelte Evidenz, insbesondere auf die Population bzw. Risikokonstellation (s. auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT)). Das Risiko für ein wiederholtes Ereignis (Rezidiv) nach akutem Koronarsyndrom (ACS) ist im ersten Jahr sehr hoch (bei etwa 9 bis 10%), wobei in den ersten drei Monaten nach ACS erfahrungsgemäß die meisten Rezidive auftreten [221]. Eine Arbeit zu internationalen Leitlinienempfehlungen berichtet, dass sowohl die kanadischen, die amerikanischen und die europäischen Leitlinien eine sechsmonatige Dauer der dualen, antithrombozytären Therapie (DAPT) für die meisten Patient\*innen empfehlen (basierend auf Nichtunterlegenheitsstudien), wobei eine Verlängerung auf ein Jahr bei hohem thrombotischen Risiko angegeben wird (hohe Qualität der Evidenz) [220]. Auch eine PCI mit komplexer Technik wird als Kriterium für eine länger als sechs Monate dauernde DAPT angeführt (von den kanadischen sowie europäischen Leitlinien), da dies als Effektmodifizierer/Einflussfaktor ermittelt wurde [220]. Die Leitliniengruppe sieht als Standardtherapiedauer daher eine sechsmonatige DAPT und verweist bei Umständen, unter denen eine verkürzte oder verlängerte DAPT möglich erscheint auf die ergänzend ermittelte Literatur ([219] Betroffene mit hohem Blutungsrisiko, die eine PCI erhalten (vgl. Originalpublikation), [217,218] Betroffene mit hohem ischämischen Risiko, nach einer PCI (vgl. Originalpublikation)) beziehungsweise internationale Leitlinienempfehlungen.

#### **Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT)**

Tabelle 18 fasst die Hinweise aus der Literatur sowie der Leitliniengruppenarbeit zur Standardtherapiedauer einer kombinierten Therapie aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung als duale oder Tripletherapie zusammen. Details zur Evidenz sind dem nachfolgenden Hintergrundtext zu entnehmen.

**Tabelle 18: Therapiedauer der dualen Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern**

Therapiedauer	Einflussfaktoren (z. B. kardiovaskuläres Risiko, Blutungsrisiko, Komorbidität)
DAPT 6 Monate (Standard)	Standardtherapiedauer, gefolgt von einer Langzeitmonotherapie mit ASS 100 mg pro Tag (Clopidogrel 75 mg pro Tag bei symptomatischer pAVK und/oder erhöhtem gastrointestinalen Blutungsrisiko, Kontraindikation, Unverträglichkeit) [194,195,219] auch [220]
DAPT 1–3 Monate (verkürzt)	mit P2Y <sub>12</sub> -Hemmer + ASS möglich bei Betroffenen mit hohem Blutungsrisiko (z. B. großer Operation oder Trauma innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage, zerebraler arteriovenöse Malformation, Leberzirrhose), gefolgt von einer Langzeitmonotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer [216,220,226]
DAPT ≥ 12 Monate (verlängert)	mit P2Y <sub>12</sub> -Hemmer + ASS möglich bei Betroffenen mit hohem ischämischen und geringem Blutungsrisiko (z. B. Betroffene mit erhöhtem Stent-Thromboserisiko), ggf. Dosisreduktion nach dem ersten Jahr beachten, gefolgt von einer Langzeitmonotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer [216–218] auch [220]

ASS = Acetylsalicylsäure; DAPT = duale Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern

Die zwei systematischen Übersichtsarbeiten schlossen unterschiedliche Studien ein und präsentieren unterschiedliche Schwerpunkte, u. a. in Bezug auf die Population. Die jüngste der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten aus 2023 [219] (n = 11 Studien (n = 9 006 Betroffene, mittleres Alter 70–80 Jahre, 40% weiblich)) schlussfolgerte, dass für Patient\*innen mit hohem Blutungsrisiko, die eine PCI erhalten (Grunderkrankung: ACS oder CCS), ein verkürztes Therapieregime nach PCI mit einer dualen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern von 1 bis 3 Monaten, gefolgt von einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (Zusammenfassung in Tabelle 33, moderate Evidenzsicherheit (+++)), mit einem geringeren Blutungsrisiko sowie Vorteilen in Bezug auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit verbunden ist; wobei die Wahl des Thrombozytenaggregationshemmers sowie die Charakteristika der Patient\*innen dabei Einfluss auf die Dauer (1–3 Monate) haben können [219].

Ergänzend untersuchte eine weitere Arbeit aus 2019 [217,218] (n = 7 RCT, + eine ergänzende Studie zu Ticagrelor, die im Anhang beschrieben wurde) eine verlängerte duale Therapie (> 12 Monate) nach PCI mit der klinischen Begründung, dass die Entwicklung von Stentthrombosen und wiederkehrenden ischämischen Ereignissen mit einer längeren Therapiedauer reduziert werden könnten. Bei moderater Evidenzsicherheit (+++) wurden diese Vorteile einer verlängerten DAPT (> 12 Monate) in Bezug auf Herzinfarkte und Stentthrombosen beschrieben, bei einem erhöhten Blutungsrisiko (Zusammenfassung in Tabelle 34) – als Dosierung beschrieben wurden für das erste Jahr nach PCI: ASS 100 mg, Clopidogrel 75 mg, Prasugrel 10 mg, Ticagrelor 90 mg; für die verlängerte DAPT (> 12 Monate): ASS 100 mg, Clopidogrel 75 mg, Prasugrel 10 mg, Ticagrelor 60 mg; mit dem ergänzenden Hinweis, dass die Therapiedauer auch von den Charakteristika der Patient\*innen abhängen und mit diesen gemeinsam entschieden wurden [217,218].

Internationale Leitlinien empfehlen bei Patient\*innen mit hohem Blutungsrisiko eine mögliche Reduktion der DAPT auf drei Monate, wobei die europäische Leitlinie auch eine Dauer von einem Monat empfiehlt, wenn Sicherheitsbedenken bestehen (basierend auf zwei RCT ohne Vergleich der Dauer) [220]. Eine 12monatige DAPT wird international für Patient\*innen mit ACS unter PCI empfohlen, die bei hohem Blutungsrisiko auf sechs Monate verkürzt werden kann (explorative Annahmen aus RCT mit gemischter Population) [220]. Eine DAPT > 12 Monate wird für ausgewählte Patient\*innen mit geringerem Blutungsrisiko als thrombotischem Risiko empfohlen (von der kanadischen Organisation (CCS) bis drei Jahre, von der europäischen Organisation (ESC) > 12 Monate) [220]. Nach 12 Monaten wird in der kanadischen Leitlinie Ticagrelor 60 mg zweimal täglich oder Clopidogrel 75 mg täglich bevorzugt (n = 2 RCT), bei vorangegangenem Herzinfarkt von der europäischen Leitlinie zudem Ticagrelor (60 mg, 2 x täglich) oder Prasugrel (n = 1 RCT, n = 1 MA) [220]. Die Leitlinien stimmen darin überein, dass die individuellen Entscheidungen auf dem Abwagen des Blutungsrisikos gegenüber der Risikoreduktion für thromboembolische Ereignisse getroffen werden sollen (Risikofaktoren, Vorhersagemodelle, Risikoscores, wenn validiert) [220].

#### Weiterführende Information: Kontext zu Verordnungsdaten

Eine Datenbankenanalyse (Kaiser Permanente Northern California, KPNC, 2012–2018) untersuchte die Effektivität und Sicherheit der neueren P2Y<sub>12</sub>-Hemmer gegenüber Clopidogrel in der Versorgung von Patient\*innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) behandelt mit einer PCI (primär Tod, Krankenhausaufenthalte auf Grund eines Herzinfarkts, Schlaganfalls oder Blutungereignissen, sekundär auch die Adhärenz (nach 1 Jahr: PDC > 80% bei rund 79% - 83% der Betroffenen), Persistenz (nach 1 Jahr bei rund 68% - 74%) sowie Therapiewchsel – Switch (13–19% der Betroffenen mit Ticagrelor oder Prasugrel wechselten im ersten Jahr zu Clopidogrel)); wobei Propensity Score Matching angewandt wurde (vgl. separate Evidenztabellen) [222]. Eingeschlossen wurden 15 479 Patient\*innen (mittleres Alter 66,3 Jahre, rund 28% weiblich) – 93% (n = 14 408) erhielten Clopidogrel, 3,6% (n = 570) Ticagrelor (FDA Zulassung in 2011) und 3,2% (n = 501) Prasugrel [222].

Es wird angegeben, dass die Betroffenen mit Clopidogrel durchschnittlich älter waren als die Patient\*innen unter Ticagrelor oder Prasugrel (66,5 vs. 61,3 vs. 58,1 Jahre), ein höherer Anteil weiblichen Geschlechts (28,0% vs. 22,9% vs. 19,4%), signifikant häufiger kardiovaskuläre Krankheiten in der Anamnese aufwiesen sowie mehr Komorbiditäten (wie Bluthochdruck (75,2% vs. 63,0% vs. 64,1%) oder chronische Nierenkrankheit (25,2% vs. 15,1% vs. 14,8%)) – p-Wert für alle < 0,05 [222]. Die Autor\*innen ermittelten zudem einen validierten Risikoscore zur Vorhersage des Blutungsrisikos nach Stenteinsatz (mittlerer Precise DAPT Score: Clopidogrel 27,7 (SD ± 19,3); Ticagrelor 18,4 (SD ± 13,6), p < 0,001; Prasugrel 18,7 (SD ± 16,1), p < 0,001) [222].

Der neue Einsatz von Clopidogrel nach PCI sank von insgesamt 94,7% in 2012 auf 88,2% in 2018, der Gebrauch von Ticagrelor stieg von 0% auf 10,2%, der von Prasugrel sank von 5,3% auf 1,5% (p < 0,001) [222]. Als Komedikation nach PCI erhielten die Patient\*innen ACE-Hemmer (unter Clopidogrel n = 8 872 (61,6%); Ticagrelor n = 406 (71,5%), p < 0,001; Prasugrel n = 351 (70,1%), p < 0,001); ARB (unter Clopidogrel n = 3 680 (25,5%); Ticagrelor n = 139 (24,5%), p = 0,57; Prasugrel n = 101 (20,2%), p = 0,01), orale Antikoagulantien (unter Clopidogrel n = 1 541

(10,7%); Ticagrelor n = 22 (3,9%), p < 0,001; Prasugrel n = 30 (6,0%), p < 0,001), Betablocker (unter Clopidogrel n = 13 532 (93,9%); Ticagrelor n = 542 (95,4%), p = 0,14; Prasugrel n = 477 (95,2%), p = 0,24) sowie Statine (unter Clopidogrel n = 13 983 (97,1%); Ticagrelor n = 557 (98,1%), p = 0,16; Prasugrel n = 490 (97,8%), p = 0,33) [222]. Als Limitationen der Beobachtungsstudie sind nicht gemessene Störfaktoren («unmeasured confounding»), die große Fallzahl in der Gruppe unter Clopidogrel gegenüber Ticagrelor oder Prasugrel (statistische Power) sowie der nicht in den Daten verfügbare Einsatz von ASS anzuführen [222].

### Empfehlung

#### 7-6 | e | modifiziert 2024

Patient\*innen mit chronischer KHK und Indikation zur oralen Antikoagulation soll nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) eine kombinierte Therapie aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen werden.

↑↑

#### 7-7 | e | modifiziert 2024

Erfolgt bei Betroffenen mit chronischer KHK eine Tripel-Therapie, soll diese nach individueller Risikoabwägung für möglichst kurze Zeit gegeben werden.

↑↑

### Rationale

Die initiale duale Therapie (DT) aus einem oralen Antikoagulans kombiniert mit einem Thrombozytenaggregationshemmer reduziert nach PCI (perkutane koronare Intervention) das ischämische Risiko der Betroffenen (hohe Aussagesicherheit). Eine möglichst gute Balance zwischen dem ischämischen und dem Blutungsrisiko der Betroffenen begründen den starken Empfehlungsgrad zur individuellen Therapiedauer (vgl. auch Tabelle 19), wobei eine 12-monatige DT in der beschriebenen Indikation als Standard angesehen wird. Gegenüber einer Triple-Therapie (TT) weist die Evidenz ein geringeres Blutungsrisiko einer initialen DT aus, wobei die Aussagesicherheit durch Indirektheit eingeschränkt ist. Die Leitliniengruppe sieht den Stellenwert einer kurzzeitigen TT u. a. bei hohem Risiko für systemische Thromboembolien, unter Abwägung des Blutungsrisikos. Dabei variiert die individuelle Therapiedauer der TT (einige Tage bis drei Monate) und es werden bei moderater Aussagesicherheit keine Vorteile einer TT über sechs Monate im Vergleich zu bis zu sechs Wochen gesehen.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einer systematischen Recherche nach Metaanalysen und RCT aus dem Jahr 2018, die bei Patient\*innen mit Zustand nach PCI eine duale Therapie (orale Antikoagulation plus ein Thrombozytenaggregationshemmer) mit einer Tripel-Therapie (orale Antikoagulation plus zwei Thrombozytenaggregationshemmer) verglichen. Dabei wurden drei unverblindete RCT [227–229] und eine Metaanalyse [230] identifiziert. Weitere Studien zu den Wirkstoffen Apixaban und Edoxaban wurden erwartet. Unter Empfehlung 7-2 ergänzt ein Evidenzbericht zu Rivaroxaban in Kombination mit ASS aus dem Jahr 2019 die Information [200].

Zur Fragestellung der Dosierung und Therapiedauer einer kombinierten Therapie bei Indikation zur oralen Antikoagulation (duale (DT) oder Tripeltherapie (TT)) wurde zudem in 2023 eine systematische Aktualisierungsrecherche durchgeführt, wobei hier sechs Arbeiten berichtet werden [220,231–235]; siehe unter Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT) sowie Weiterführende Information: Betroffene mit Vorhofflimmern und PCI. Weitere Quellen sind dem Leitlinienreport zu entnehmen (n = 17 Einschlüsse gesamt zur Diskussion) [5].

### Evidenzbeschreibung

Die Metaanalyse schloss neun Kohortenstudien (5 288 Patient\*innen) und zwei RCT (WOEST und PIONEER AF-PCI) ein [230]. Die RE-DUAL-PCI-Studie (siehe unten) wurde außerhalb des Suchzeitraums der Metaanalyse publiziert. Die eingeschlossenen Kohortenstudien wurden als methodisch hochwertig bewertet. Schwere Blutungen traten unter einer Tripel-Therapie deutlich häufiger auf (RR 1,54 (95% KI 1,20; 1,98)), während kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtsterblichkeit (RR 0,98 (95% KI 0,68; 1,43)) oder der Herzinfarktrate (RR 0,85 (95% KI 0,67; 1,09)) berichtet wurde [230].

In den drei RCT erhielt die Kontrollgruppe eine Tripel-Therapie aus einem Vitamin-K-Antagonisten, einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor und ASS, während die Interventionsgruppe eine duale Therapie aus oraler Antikoagulation und P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor erhielt [227–229]. Es wurde im Jahr 2018 somit keine RCT identifiziert, welche die Kombination aus oraler Antikoagulation plus ASS untersuchte. Ein ergänzender Evidenzbericht aus dem Jahr 2019 (n = 1 RCT (n = 9 152

vs. n = 9 1 26 Betroffene)) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (2 x 2,5 mg pro Tag) und ASS gegenüber ASS in der Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Betroffenen mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) (Zulassung in Europa in 2018) wird unter Empfehlung 7-2 (Tabelle 31) beschrieben [200].

In die Studie RE-DUAL-PCI (n = 2725, Nachbeobachtung 14 Monate) [227] und die Studie PIONEER-AF-PCI (n = 2124, Nachbeobachtung 12 Monate) [228] wurden nur Patient\*innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Zustand nach PCI eingeschlossen. In der WOEST-Studie (n = 573, Nachbeobachtung 12 Monate) [229] hatten etwa 70% der Patient\*innen Vorhofflimmern, bei 30% bestand eine andere Indikation für die orale Antikoagulation (u. a. mechanischer Herzklappenersatz, Zustand nach Lungenarterienembolie, apikales Aneurysma). Der Anteil an Patient\*innen mit stabiler KHK lag zwischen ca. 70% (WOEST) und 40% (PIONEER-AF-PCI).

Nur in der WOEST-Studie erhielten die Kontroll- und Interventionsgruppe die gleiche orale Antikoagulation, nämlich einen Vitamin-K-Antagonisten. In den beiden anderen Studien erhielt die Interventionsgruppe eine duale Therapie mit einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK/NOAK), bei PIONEER-AF-PCI mit Rivaroxaban 15 mg/Tag, bei RE-DUAL-PCI mit Dabigatran zweimal täglich 110 mg oder 150 mg [230].

Primärer Endpunkt waren in allen drei RCT schwere Blutungen [230]. Die Blutungshäufigkeit war unter der dualen Therapie zwischen ca. 30% (RE-DUAL-PCI) und 60% (WOEST) reduziert [230]. Die Risikoreduktion zwischen den RCT ist schwer vergleichbar, da sich die Definitionen für den Endpunkt „schwere Blutung“ unterscheiden [230].

Sekundärer Endpunkt war ein jeweils unterschiedlich definierter kombinierter Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse [230]. Die WOEST-Studie und die Studie PIONEER-AF-PCI waren nicht ausreichend gepowert, um eine Nicht-Unterlegenheit der dualen Therapie bezüglich der kardiovaskulären Ereignisrate nachzuweisen [230]. Die Studie RE-DUAL-PCI erreichte eine ausreichende Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit, wenn sie beide Dabigatran-Gruppen kombinierte [230]. Bei diesem Vergleich wurde eine sehr ähnliche Ereignisrate für den kombinierten Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall, systemischer Embolie, Tod und ungeplanter invasiver Therapie berichtet (13,7% vs. 13,4%, HR 1,04 (95% KI 0,84; 1,29); p = 0,005) [230]. Durch das unverblindete Design ist der Endpunkt „ungeplante invasive Therapie“ einem hohen Verzerrungsrisiko ausgesetzt [230]. Ohne Einschluss ungeplanter invasiver Therapien konnte keine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen werden (kombinierter Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall, systemischer Embolie und Tod: 9,6% vs. 8,5%, HR 1,17 (95% KI 0,90; 1,53); p = 0,11) [230].

Zur Therapiedauer siehe auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT).

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe sieht das deutlich geringere Blutungsrisikos bei der initialen dualen Therapie im Vergleich zur Tripel-Therapie als Vorteil. Gleichzeitig ist ihrer Einschätzung nach von einer ähnlichen kardiovaskulären Ereignisrate auszugehen. Bei Patient\*innen mit Zustand nach invasiver Therapie (elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI)), d. h. bei geringem thromboembolischen Risiko, empfiehlt die Leitliniengruppe deshalb die duale Therapie. Ein sehr hohes ischämisches Risiko spricht wegen der höheren Eintrittswahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses unter Abwägen des Blutungsrisikos für eine Tripel-Therapie für möglichst kurze Zeit.

Als P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor wurde in der dualen Therapie fast ausschließlich Clopidogrel untersucht. In der WOEST-Studie wurde nur Clopidogrel eingesetzt und auch bei RE-DUAL-PCI und PIONEER AF-PCI erhielt die Mehrheit der Betroffenen Clopidogrel. Zu Ticagrelor liegen deshalb nur sehr wenig Daten vor (10% der Patient\*innen bei RE-DUAL-PCI und 4% der Patient\*innen bei PIONEER-AF-PCI), zu Prasugrel gibt es nahezu keine Daten aus randomisierten Studien (1% der Patient\*innen bei PIONEER-AF-PCI). Bei Betroffenen ohne ASS in der Vormedikation sollte nach Einschätzung der Autor\*innen der NVL während oder unmittelbar nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie eine Aufsättigung mit ASS erfolgen. Anschließend kann die duale Therapie nach aktueller Studienlage am ehesten mit der Kombination aus Clopidogrel plus Marcumar, Rivaroxaban oder Dabigatran fortgeführt werden.

Zur Frage, wie lange die kombinierte Therapie durchgeführt werden soll, diskutiert die Leitliniengruppe die ermittelte Evidenz, insbesondere auf die Population bzw. Risikokonstellation (s. auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT)). Als Standard nach invasiver Therapie wird eine duale Therapie (PCI) aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung über 12 Monate gesehen. Zur Therapiedauer der Tripeltherapie (TT) bei einzelnen Betroffenen variieren die individuellen Empfehlungen stark innerhalb der allgemein empfohlenen Dauer von ein bis drei Monaten. Zum Teil wird die TT auch nur begrenzt auf die periprozeduale Phase einige Tage bis ein Monat eingesetzt. Eine Verlängerung der TT auf drei bis sechs Monate wird international bei akutem Koronarsyndrom (ACS) und mittlerem bis geringem Blutungsrisiko als möglich beschrieben [233].

Für Details zu den entsprechenden Komorbiditäten verweist die Leitliniengruppe auf die entsprechenden weiterführenden Leitlinien (vgl. auch Weiterführende Information).

#### **Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT)**

Tabelle 19 fasst die Hinweise aus der Literatur sowie der Leitliniengruppenarbeit zur Standardtherapiedauer einer dualen Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern sowie einer, je nach kardiovaskulärem bzw. Blutungsrisiko verlängerten beziehungsweise reduzierten Therapiedauer zusammen. Details zur Evidenz sind dem nachfolgenden Hintergrundtext zu entnehmen.

**Tabelle 19: Therapiedauer der kombinierten Therapie aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung**

Therapiedauer	Einflussfaktoren (z. B. kardiovaskuläres Risiko, Blutungsrisiko, Komorbidität)
DT 12 Monate (Standard)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Betroffene mit einem hohen kardiovaskulären bzw. thromboembolischen Risiko nach invasiver Therapie (PCI) [220,233], bei sehr hohem kardiovaskulären und geringem Blutungsrisiko auch DT &gt; 12 Monate möglich (langfristig) [220]</li> </ul>
DT 1–6 Monate (verkürzt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Betroffene mit (sehr) hohem Blutungsrisiko [220,226]</li> <li>▪ Betroffene nach akutem Koronarsyndrom, wenn ASS bzw. Clopidogrel eingesetzt wird [226]</li> </ul>
TT (einige Tag bis 3 Monate) (kurzzeitig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei sehr hohem Risiko für (systemische) thromboembolische Ereignisse nach invasiven Verfahren, unter Abwägen des Blutungsrisikos (besondere Relevanz der Komorbiditäten Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und ein Alter <math>\geq 75</math> Jahre) [220,231,233,235], nach akutem Koronarsyndrom 6 Monate u. a. [220,226,231,233]</li> </ul>

ASS = Acetylsalicylsäure; DT = duale Therapie mit einem oralen Antikoagulant und einem Thrombozytenaggregationshemmer; TT = Tripletherapie aus einem oralen Antikoagulant und zwei Thrombozytenaggregationshemmern

Die systematische Übersichtsarbeit aus 2023 [231] ( $n = 5$  Studien ( $n = 7\ 665$  Betroffene ( $n = 3\ 843$  DAPT  $< 3$  Monate (bzw.  $\leq 6$  Wochen),  $n = 3\ 822$  DAPT  $\geq 3$  Monate, jeweils + OAK (orales Antikoagulans)), mittleres Alter 72 Jahre; bei etwa 92% Indikation des OAK Vorhofflimmern, rund 47% erhielten ein DOAK (direktes orales Antikoagulans) zu Studienbeginn, darunter 81% Apixaban; etwa 51% mit ACS), WOEST, ISAR-TRIPLE, AUGUSTS, SAFE-A, MASTER-DAPT) verglich: den Einfluss der Dauer einer verkürzten gegenüber einer verlängerten dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) nach einer PCI oder bei ACS (mit oder ohne PCI), bei Patient\*innen, die zusätzlich eine Indikation zu einer lebenslangen bzw. Langzeittherapie mit einem OAK (Vitamin-K-Antagonist (VKA) oder DOAK) aufweisen; wobei als Hintergrund eine möglichst gute Balance zwischen dem ischämischen und dem Blutungsrisiko angeführt wird – die Autor\*innen schlussfolgern, dass eine verkürzte duale, antithrombozytäre Therapie (DAPT bis zu sechs Wochen) bei Patient\*innen unter PCI oder mit ACS und einer zusätzlichen Indikation für ein OAK mit einem statistisch signifikant geringerem Blutungsrisiko verbunden ist („major bleedings“ sowie „major and clinically relevant bleeding“; im Vergleich zu einer DAPT  $\geq 3$  Monate), wobei kein Unterschied in Bezug auf ischämische Endpunkte beschrieben wird (hohe Evidenzsicherheit (+++), Tabelle 35) [231].

Ergänzend leiten sie als Hypothese aus einer Netzwerkmetaanalyse ab, dass eine Beschränkung der DAPT auf die peri-prozedurale Phase bzw. die Phase im Krankenhaus, möglicherweise das Blutungsrisiko ebenfalls reduziert, bei einem Hinweis darauf, dass das Risiko für ischämische Ereignisse vergleichbar ist zur verkürzten (4–6 Wochen) oder verlängerten ( $\geq 3$  Monate) DAPT bei gleichzeitiger OAK-Indikation – höchste Wahrscheinlichkeit zur Vorbeugung von Blutungen („major and non-major“): 97,1% vs. 2,5% vs. 0,4%, Blutungen („major“): 92,0% vs. 6,9% vs. 1,1% sowie den kombinierten Endpunkt (MACE): 58,4% vs. 18,4% vs. 23,2%; kombinierter Blutungsendpunkt (MCGB): DAPT peri-prozedural vs. verlängert ( $\geq 3$  Monate) OR 0,46 (95% KI 0,25; 0,77), hohes Vertrauen in die Evidenz (+++); DAPT peri-prozedural vs. kurzzeitig (4–6 Wochen) OR 0,53 (95% KI 0,22; 1,02), moderates Vertrauen in die Evidenz (++-); Ergebnisse für den Endpunkt „major bleeding“ vergleichbar (vgl. separate Evidenztabellen) [5]) [231].

Ergänzend berichtet wird eine RCT, welche Patient\*innen mit ACS nach PCI und hohem Blutungsrisiko betrachtete (MASTER DAPT) – die primären Ergebnisse dieser Studie sind in der eingeschlossenen SR enthalten, daher wurden die Publikationen nicht gesondert aufbereitet.

Die beiden eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten aus 2019 untersuchten eine kurzzeitige Tripletherapie (TT ≤ 6 Wochen) mit einem oralen Antikoagulans (OAK, zumeist Warfarin) gegenüber einer längeren Dauer der TT von sechs bis 12 Monaten bei Patient\*innen, die eine PCI erhielten (n = 3 RCT (n = 1 883 Patient\*innen, mittleres Alter 70–74 Jahre, Indikation der OAK Vorhofflimmern bei 69–100%, Indexereignis ACS bei 27–50% der Betroffenen, stabile KHK bei 49–72%; Clopidogrel 96–100%, Ticagrelor bei 2,5–2,6%, Prasugrel bei 0,6–0,9%)) – sie schlussfolgern, dass eine TT ≤ 6 Wochen (DAPT+OAK, Ergebnisse für Warfarin) nach PCI mit ähnlichen Ergebnissen für die Endpunkte Herzinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombosen und Blutungen, die durch Herzinfarkt induzierte Thrombolysen einhergehen, bei gesenkten Raten des kombinierten Endpunktes (MACE) sowie kardialer und Gesamtsterblichkeit sowie Blutungen (moderate Evidenzsicherheit (+++), Tabelle 36), wobei Subgruppenanalysen annehmen lassen, dass eine sechsmonatige TT keinen Vorteil gegenüber einer TT ≤ 6 Wochen aufweist und eine TT über sechs Monate hinaus ein Schadenspotential hat; Limitationen sind zu beachten [232]; sowie die Sicherheit und Effektivität unterschiedlicher antithromboembolischer Therapieregime bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern und PCI, wobei der Schwerpunkt auf der qualitativen Zusammenfassung und Darstellung von Leitliniensempfehlungen lag [233].

Die ergänzend betrachteten Publikationen aus RCT werden hier nicht berichtet.

#### Weiterführende Information: Betroffene mit Vorhofflimmern und PCI

Vorhofflimmern als Komorbidität ist eine häufige Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK). Etwa 15% der Patient\*innen mit Vorhofflimmern (AF) weisen in der Anamnese einen Herzinfarkt auf, etwa 5 bis 15% einen Sten einsatz und etwa 18 bis 47% eine koronare Herzkrankheit, was auf einen zukünftigen Bedarf einer PCI sowie eine längerfristige Therapie mit OAK hindeutet [233]. Bei Betroffenen mit Vorhofflimmern und PCI sowie Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) wurden in internationalen Leitliniensempfehlungen personalisierte Strategien zur antithrombozytären Therapie entwickelt, wobei eine fortschreitenden Reduktion der antithrombotischen Therapieintensität allgemein empfohlen wird – ein initialer Zeitraum einer Tripletherapie (TT), gefolgt von einem Zeitraum einer dualen Therapie (DT mit OAK + Thrombozytenaggregationshemmer), gefolgt von einem Zeitraum einer Monothe rapie mit OAK (allein ± einem Thrombozytenaggregationshemmer, falls erforderlich) (Tabelle 20) [220].

Dabei variieren die Leitlinien in den Empfehlungen zur Dauer der einzelnen Zeiträume, u. a. auf Grund der betrachteten Population, individueller Therapieregime sowie des Zeitraums der Veröffentlichung – dynamische Entwicklung durch aktuelle Publikationen der betrachteten RCT [220]. Aus Registerdaten geht hervor, dass etwa 66% (n = 1 079) der Patient\*innen mit Vorhofflimmern, die nach PCI aus dem Krankenhaus entlassen wurden, eine duale Therapie mit einem Antikoagulans und einem Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, rund 26% (n = 425) eine Triple Therapie, etwa 5,5% (n = 90) eine duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (DAPT) sowie rund 2% (n = 37) eine Monothe rapie [234]. Hierbei ist anzumerken, dass etwa 17% der Betroffenen bereits vor der PCI einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie 57% der Betroffenen ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) aufwiesen [234]. Die Empfehlung zur Dauer der Kombinationstherapie variierte zwischen einem und 12 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus (bei einer medianen Aufenthaltsdauer nach PCI von 2 Tagen (Range 1–5 Tage)) – wobei am häufigsten eine Dauer über sechs (duale Therapie bei etwa 33%, Tripletherapie bei etwa 10%) oder 12 Monate (duale Therapie bei etwa 31%, Tripletherapie bei etwa 14%) empfohlen wurde [234]. Die Autor\*innen geben an, dass am häufigsten eine sechsmonatige duale Kombinationstherapie aus oralem Antikoagulans (OAK) und Clopidogrel empfohlen wurde sowie eine duale oder Tripletherapie über 12 Monate häufiger bei ACS empfohlen wurde, im Vergleich zur elektiven PCI (DT 40,1% vs. 23,6% p < 0,001; TT 19,8% vs. 9,1% p < 0,01) [234]. Als Begleitmedikation erhielten etwa 46% (n = 760) der Betroffenen Protonenpumpenhemmer [234]. Zu beachten ist ein möglicher Selektionsbias, wobei die Patient\*innen 51 deutschen Krankenhäusern entstammten [234].

Eine weitere Arbeit gibt an, dass zwischen 2013 und 2018 in der entsprechenden Population (in der periprozeduralen Therapiezeit) die Prävalenz einer Komorbidität wie Dyslipidämie, chronische Herzinsuffizienz sowie Nieren- oder Leberkrankheit signifikant anstieg (jeweils p < 0,001) sowie die Prävalenz von Herzinfarkten, intrakranialen sowie gastrointestinalen Blutungen über die Jahre bei den Betroffenen abnahm [235]. Betroffene mit hohem Risiko für systemische Thromboembolien (n = 3 486 im Jahr 2013 vs. n = 4 641 im Jahr 2018) erhielten am häufigsten eine duale, antithrombozytäre Therapie (DAPT; 71% (n = 2 489) im Jahr 2013 vs. 49% (n = 2 254) im Jahr 2018, p < 0,001); im Jahr 2018 gefolgt von einer Tripletherapie mit DOAK (TT 1% (n = 38) im Jahr 2013 vs. 41% (n = 1 904) im Jahr 2018, p < 0,001), die einen starken Zuwachs über die Zeit aufweist, bei sinkender TT mit Warfarin (im Jahr 2013 noch bei 25%) [235]. Betroffene mit einem hohen Blutungsrisiko (n = 3 132 im Jahr 2013 vs. n = 4 310 im Jahr 2018) erhielten am häufigsten eine DAPT (70% (n = 2 207) im Jahr 2013 vs. 48% (n = 2 091) im Jahr 2018, p < 0,001); im Jahr 2018 gefolgt von einer TT mit DOAK (1% (n = 36) im Jahr 2013 vs. 41% (n = 1 778) im Jahr 2018,

$p < 0,001$ ), die ebenfalls einen starken Zuwachs über die Zeit aufweist, bei sinkender TT mit Warfarin (im Jahr 2013 noch bei 26%) [235].

Einflussfaktoren für die Bevorzugung einer dualen Therapie (DAPT) gegenüber einer TT waren hier: weibliches Geschlecht, pAVK, Herzinfarkt, Dyslipidämien, Nierenkrankheit sowie intrakraniale Blutungen in der Anamnese, wobei letztere den stärksten Effektschätzer aufwiesen (OR 0,375 (95% KI 0,170; 0,827)) [235]. Einflussfaktoren für die bevorzugte TT gegenüber einer DAPT waren ein Alter von 75 Jahren und älter (stärkster Effektschätzer, OR 1,890 (95% KI 1,576; 2,267)), ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren, chronische Herzinsuffizienz, ein CHA2DS2-VASc Scores  $\geq 2$ , Bluthochdruck sowie systemische thromboembolische Ereignisse in der Anamnese [235]. Es wird angegeben, dass Clopidogrel unter den P2Y<sub>12</sub>-Hemmern die häufigste Wahl war, bei steigenden Verordnungen von Ticagrelor über die Zeit (Daten nicht gezeigt, Supplement verfügbar) sowie unter den DOAK Rivaroxaban und Apixaban am häufigsten verordnet wurden (Supplement) [235]. Zusätzlich zur steigenden Verordnung von DOAK über die Zeit, geben die Autor\*innen an, dass die Patient\*innen im Jahr 2018 am häufigsten DOAK in reduzierter Dosis erhielten (im Jahr 2013: n = 23 (57%) vs. im Jahr 2018: n = 1 744 (81%),  $p < 0,001$  gegenüber der regulären Dosis: im Jahr 2013: n = 17 (42%) vs. im Jahr 2018: n = 398 (19%)) [235].

Für weitere Details wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen.

**Tabelle 20: Antithromboembolische Therapiestrategien bei Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) nach PCI (nach [220])**

	<b>Leitlinien der CCS 2018 (Thrombozytenaggregationshemmer; Vorhofflimmern)</b>	<b>AHA/ACC/HRS 2014 (bei Vorhofflimmern)</b>	<b>ESC 2017 (duale antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzkrankheit)</b>
<b>initiale Tripeltherapie (TT)</b>			
Dauer der TT	kein hohes thromboembolisches Risiko 1 Tag hohes thromboembolisches Risiko 1 Tag–6 Monate	Standard: DT (OAK + P2Y12-Hemmer) wenn TT bis zu 4–6 Wochen	Blutungsrisiko überwiegt das ischämische Risiko 1 Tag–1 Monat ischämisches Risiko = Blutungsrisiko 1 Monat ischämisches Risiko überwiegt das Blutungsrisiko 1–6 Monate
Regime der TT	ASS (81 mg/Tag) + Clopidogrel 75 mg/Tag + OAK (Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/Tag, oder Warfarin)	ASS + Clopidogrel 75 mg/Tag + OAK	ASS 75–100 mg/Tag + Clopidogrel 75 mg/Tag + OAK
<b>Folgezeitraum einer dualen Therapie (DT)</b>			
Dauer der DT	kein hohes thromboembolisches Risiko 3–12 Monate hohes thromboembolisches Risiko bis zu 12 Monate nach PCI	nicht spezifiziert	bis zu 12 Monate nach PCI
Regime der DT	Clopidogrel 75 mg/Tag + OAK (Warfarin, oder Rivaroxaban 15 mg/Tag*, oder Dabigatran 2 x 110/Tag, oder Dabigatran 2 x 150 mg/Tag)	Clopidogrel, oder Ticagrelor + VKA alternativ Clopidogrel + Rivaroxaban 15 mg, oder Dabigatran 2 x 150 mg**/Tag	ASS 75–100 mg/Tag, oder Clopidogrel 75 mg/Tag + OAK
<b>Langzeittherapie (&gt; 12 Monate nach PCI)</b>			
	OAK (Monotherapie für die meisten Betroffenen) Standarddosierung für die Schlaganfallprävention OAK + ASS, oder P2Y12-Hemmer bei hohem thromboembolischen Risiko und geringem Blutungsrisiko	nicht spezifiziert	OAK (Monotherapie für die meisten Betroffenen)
ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society, DT = duale Therapie, PCI = perkutane koronare Intervention, ESC = European Society of Cardiology, OAK = orales Antikoagulans TT = Tripeltherapie, VKA = Vitamin-K-Antagonist *DT mit Rivaroxaban 10 mg/Tag bei Nierenkrankheit **Dabigatran 2 x 110 mg/Tag sind in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) nicht zugelassen			

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society, DT = duale Therapie, PCI = perkutane koronare Intervention, ESC = European Society of Cardiology, OAK = orales Antikoagulans  
TT = Tripeltherapie, VKA = Vitamin-K-Antagonist

\*DT mit Rivaroxaban 10 mg/Tag bei Nierenkrankheit

\*\*Dabigatran 2 x 110 mg/Tag sind in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) nicht zugelassen

### 7.2.3 Zustand nach akutem Koronarsyndrom

Die Leitliniengruppe hat sich darauf verständigt, keine spezifischen Empfehlungen zur Thrombozytenaggregationshemmung beim akuten Koronarsyndrom zu formulieren, da der Fokus der NVL auf der chronischen KHK liegt. Zum akuten Koronarsyndrom sind Empfehlungen u. a. der European Society of Cardiology (ESC) verfügbar ([ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes](#)).

## 7.3 Lipidsenker

### 7.3.1 Statine

#### Empfehlung

##### 7-8 | e | bestätigt 2024

Allen Patient\*innen mit KHK soll unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit dauerhaft ein Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.



#### Rationale

Es liegt Evidenz moderater Aussagesicherheit vor, dass Statine bei KHK kardiovaskuläre und Gesamtsterblichkeit in klinisch relevantem Maß reduzieren bei geringem Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die Leitliniengruppe bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Statintherapie als deutlich positiv. Zudem besteht eine langjährige klinische Erfahrung bei unselektierten Patient\*innen. Kritische Nebenwirkungen sind nach Einschätzung der Leitliniengruppe sehr selten und durch engmaschiges Monitoring erfassbar. Dies bestätigt der häufige Einsatz der Statine in der Versorgungspraxis. Die eindeutige Nutzen-Schadenabwägung sowie der als klinisch relevant eingeschätzte Effekt auf die Sterblichkeit begründen den starken Empfehlungsgrad. Zur Lipidsenkung stehen dabei zwei verschiedene Strategien zur Verfügung (vgl. Empfehlung 7-12 und 7-18).

#### Empfehlungsgrundlage

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten in 2018 ergab einen systematischen Evidenzbericht (Endpunkt Gesamtsterblichkeit: 15 RCT, n = 60 166 Betroffene) [236]. Ergänzend wurden weitere Analysen herangezogen, die auf Individualdaten basieren (im Jahr 2005: 14 RCT, n = 90 056 [237]; im Jahr 2010: 21 RCT, n = 170 000 [238]). Ein ergänzender Evidenzbericht aus dem Jahr 2023 wird u. a. unter Empfehlung 7-10 beschrieben [239].

#### Evidenzbeschreibung

**Effektivität:** Der systematische Evidenzbericht wies eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit für Patient\*innen mit kardiovaskulärer Grunderkrankung aus: bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von etwa vier Jahren lag die Sterblichkeit bei 9,9% im Statin-Arm vs. 11,4% im Placebo-Arm, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 13% (95% KI 0,83; 0,91) bzw. 15 verhinderten Todesfällen pro 1 000 behandelter Patient\*innen (10 weniger bis 19 weniger) [236]. Die Reduktion der Gesamtsterblichkeit wurde hauptsächlich durch eine Verminderung der kardiovaskulären Sterblichkeit erreicht [236]. Das relative Risiko für einen nicht-tödlichen Herzinfarkt wurde um 30% reduziert (95% KI 0,66; 0,75), entsprechend 22 verhinderten Herzinfarkten (19 weniger bis 25 weniger) pro 1 000 Patient\*innen (Ereignisrate von 5,1% im Statin-Arm vs. 7,3% im Placebo-Arm) [236]. Das relative Risiko für einen Schlaganfall nahm um 22% ab (95% KI 0,72; 0,84), entsprechend 11 verhinderten Schlaganfällen (8 weniger bis 14 weniger) pro 1 000 Patient\*innen (Ereignisrate von 4,0% im Statin-Arm vs. 5,2% im Placebo-Arm). [236]. Der klinisch relevante Nutzen im Rahmen der Wirksamkeit wurde auch in einer Analyse aus dem Jahr 2023 bestätigt, in der allerdings Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag ausgeschlossen wurden (hohe Evidenzsicherheit (+++); vgl. Empfehlung 7-10) [239].

Die Ergebnisse der beiden Analysen sind nur eingeschränkt vergleichbar. Der Evidenzbericht schloss nur RCT mit kardiovaskulär vorerkrankten Patient\*innen ein [236]. In der Individualdatenanalyse aus dem Jahr 2005 machten kardiovaskulär erkrankte Patient\*innen dagegen 62% der Studienpopulation aus [237], 2010 sogar nur noch 46% [238]. Ohne eine Subgruppenanalyse ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse deshalb erschwert. Allerdings errechnete die Individualdatenanalyse für mehrere Endpunkte, wie viele Ereignisse pro 1 000 Patient\*innen mit KHK über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren verhindert werden [237]. Dabei wurde der Effekt der Primärstudien gewichtet in Abhängigkeit von der absoluten LDL-Differenz, die in der jeweiligen Studie zwischen Interventions- und

Kontrollgruppe nach einem Jahr erreicht wurde und hieraus für jeden Endpunkt die durchschnittliche relative Risikoreduktion pro 1 mmol/L (39 mg/dL) LDL-Senkung errechnet [237]. Bezogen auf die kardiale Sterblichkeit gelangte die Individualdatenanalyse zu einer sehr ähnlichen Einschätzung wie der Evidenzbericht: über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren werden dort pro 1 mmol/L LDL-Senkung 14 kardiale Todesfälle pro 1 000 Patient\*innen verhindert [237]. Für den kombinierten Endpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) wurde eine relative Risikoreduktion von ca. 20% pro 1 mmol/L LDL-Senkung ermittelt, entsprechend 48 verhinderten kardiovaskulären Ereignisse pro 1 000 Patient\*innen mit KHK über einen Zeitraum von 5 Jahren [237].

**Sicherheit:** Ein im Rahmen der themenübergreifenden Recherche im Jahr 2023 ermittelter Evidenzbericht schloss Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg aus den Metaanalysen aus und ermittelte im Vergleich der Sicherheitsparameter der Statine zu Placebo klinisch unauffällige Ergebnisse (vgl. Tabelle 37) [239].

In den Analysen aus dem Jahr 2014 (in denen Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag enthalten waren) wurde unter einer Statintherapie eine durchschnittliche HbA1c-Erhöhung von 0,3%/Jahr und ein vermehrtes Neuaufreten von Diabetes mellitus dokumentiert [236]. Der ursächliche Zusammenhang ist noch unklar. Die Metaanalyse berichtete eine Inzidenzrate von 4,7% im Statinarm vs. 4,3% im Placeboarm [236]. Dies entspricht 40 zusätzlichen Diabetes-Fällen (10 mehr bis 70 mehr) unter Statintherapie pro 10 000 Patient\*innen [236].

Die Individualdatenanalyse ergab, unter Einbezug einer Studie zur Sekundärprävention mit 4 731 Patient\*innen mit Zustand nach Schlaganfall, ein relativ erhöhtes Risiko von 21% pro 1 mmol/L LDL-Senkung für das Auftreten hämorrhagischer Schlaganfälle (95% KI 1,05; 1,41) [238]. Die absolute Risikoerhöhung ist auch hier von dem Ausgangsrisiko des Patienten/ der Patientin abhängig. Für Patient\*innen ohne bekannte zerebrovaskuläre Krankheiten geht diese Analyse von einigen wenigen zusätzlichen hämorrhagischen Schlaganfällen pro 10 000 Patient\*innen aus [238].

Rhabdomyolysen unter Statintherapie sind sehr selten (Statine vs. Placebo: n = 33/51 554 (0,1%) vs. n = 15/51 466 (0,0%); OR 2,12 (95% KI 1,20; 3,73), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende), moderate Evidenzsicherheit (++++) [239]. Unter ca. 130 000 Patient\*innen traten in einer Individualdatenanalyse während einer medianen Nachbeobachtung von 4,8 Jahren 14 Rhabdomyolysen unter Statintherapie und neun Rhabdomyolysen unter Placebo auf [238]. Dies entspricht einer zusätzlichen Rhabdomyolyse pro 10 000 Patient\*innen über eine fünfjährige Statintherapie [238].

Muskelbeschwerden unter Statintherapie traten zumeist ohne oder nur mit einer geringfügigen Erhöhung der Kreatinkinase (CK) auf, wobei im Vergleich zur Placebo-Gruppe die Unterschiede in der Literatur aus 2023 für Statine insgesamt als klinisch unauffällig bewertet wurden (Muskelschmerzen (allgemein), Statine vs. Placebo: n = 13 928/ 51 554 (27,0%) vs. 13 595/51 466 (26,4%); RR 1,02 (95% KI 1,01; 1,04), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende), hohe Evidenzsicherheit (++++) [239]; vgl. Tabelle 37).

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Das positive Nutzen/Risiko-Verhältnis sowie die gute Verträglichkeit der Statine insgesamt begründen den starken Empfehlungsgrad zur Sekundärprävention bei Betroffenen mit KHK. Zudem bestehen langzeitige Erfahrungen in der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt werden Statine unter gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland häufig verordnet und stellen unter den lipidsenkenden Wirkstoffen die am meisten verordneten Wirkstoffe zur Therapie von Lipidstoffwechselstörungen allgemein dar (in 2021 bei 3,05 Mrd. definierten Tagesdosen (DDD); im Vergleich zu 2020 (2,79 Mrd. DDD) mit einem etwa 10%igen Anstieg) [240].

Zur Lipidsenkung stehen zwei verschiedene Strategien zur Verfügung (vgl. Empfehlung 7-12 und Empfehlung 7-13). Trotz der hier aufgeführten Unterschiede der Umsetzung der Statintherapie besteht vollständige Übereinstimmung, dass alle Betroffenen mit KHK von einer Statintherapie profitieren und entsprechend behandelt werden sollen.

### Patientenmaterialien

- Patientenblatt „Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?“  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## Empfehlung

### 7-9 | e | betätigt 2024

Bei Nebenwirkungen unter Statinen soll durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.



## Rationale

Treten unerwünschte Wirkungen unter Statinen auf, die insgesamt als sehr selten eingeschätzt werden, so sind eine Dosisreduktion oder die Umsetzung auf ein anderes Statin Alternativen, die das Fortführen der Statintherapie ermöglichen. Die Leitliniengruppe sieht den Stellenwert der Statintherapie als so relevant an, dass diese Optionen im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung geprüft werden sollen, bevor andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Ergänzend sieht die Leitliniengruppe eine 4–6wöchigen Statinpause als Möglichkeit an, um sicherzustellen, dass die Symptomatik auf das Statin zurückzuführen ist oder um kurzzeitigen Wechselwirkungen mit einer anderen bspw. Akutmedikation entgegenzuwirken. Insbesondere in Bezug auf Muskelschmerzen vermutet die Leitliniengruppe einen starken Nocebo-Effekt, da die verblindeten Vergleiche keine Unterschiede zu Placebo auswiesen (hohe Aussagesicherheit). In einem Wechsel des Wirkstoffs bzw. einer Reduktion der Statin-Dosis sieht die Leitliniengruppe die Möglichkeit, eine wirksame Therapie fortzuführen, dies begründet den starken Empfehlungsgrad. Die empfohlenen Strategien werden auch durch internationale Empfehlungen gestützt.

## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf den Recherchen zur Vorlauffrage der NVL sowie auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Neue systematische Recherchen wurden an dieser Stelle als nicht notwendig erachtet. Zur Übersicht verweist die Leitliniengruppe zudem auf Empfehlung 7-16.

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Unerwünschte Wirkungen unter Statinen werden durch die Leitliniengruppe als selten bewertet (vgl. auch Empfehlung 7-1). Muskuläre Beschwerden sind die Hauptursache, dass eine Fortsetzung der Statin-Therapie nicht bzw. nicht in der angestrebten Dosis möglich ist (siehe oben). Ein Consensus-Statement der ESC/EAS vertritt hier einen klinischen Diagnosealgorithmus, welcher die Höhe der Kreatininkinase-Werte und die zeitliche Assoziation der Beschwerden mit der Statin-Therapie berücksichtigt [241]. Der Feststellung muskulärer Beschwerden unklarer Ursache folgt dabei zunächst ein Pausieren des Statins von zwei bis sechs Wochen und anschließend ein Wechsel auf ein anderes Statin [241]. Ein Zusammenhang der muskulären Beschwerden mit der Statin-Therapie wird angenommen, wenn Patient\*innen drei verschiedene Statine nicht tolerieren bzw. wenn muskuläre Beschwerden bei einer klinisch relevanten Erhöhung der Kreatininkinase unter zwei verschiedenen Statinen auftreten [241].

Statine werden nach der Stärke ihrer durchschnittlichen prozentualen LDL-Senkung in drei Gruppen eingeteilt (modifiziert nach [242]) (siehe Tabelle 21). In einem neueren Evidenzbericht aus 2023 erfolgt die Klassifikation der Intensität sowie der LDL-Cholesterin-Senkung, u. a. auf Grund der Berücksichtigung von Betroffenen mit und ohne bestehende kardiovaskuläre Krankheit, etwas anders (u. a. LDL-Cholesterin-Senkung bei geringer Intensität von 20–30%; bei mittlerer Intensität von 31–40% sowie bei hoher Intensität von > 40%) – dies ist bei der Anwendung der Evidenz u. a. in Bezug auf die Übertragbarkeit zu beachten [239].

**Tabelle 21: Übersicht Statindosierungen**

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

\* in Placebo-kontrollierten Studien an Patient\*innen mit KHK untersucht [243]

\*\* in der Sekundärprävention nur bei Patient\*innen mit KHK und Herzinsuffizienz untersucht, siehe unten

Eine Arbeit weist aus, dass bei jedem Statin eine Verdopplung seiner Dosis zu einer zusätzlichen LDL-Senkung von etwa 5–6% führt [244]. Während Atorvastatin 20 mg beispielsweise den LDL-Wert um 43% senkt, erreichte eine Steigerung auf Atorvastatin 80 mg eine LDL-Senkung um 55% [244]. Die Höhe der prozentualen LDL-Senkung wird dabei als unabhängig von den LDL-Ausgangswerten beschrieben [244]. Die gleiche Statindosis führte zu einer umso größeren absoluten LDL-Senkung, je höher der LDL-Ausgangswert war [244].

Neben der LDL-Senkung wirken sich Statine nach der Leitliniengruppe auch auf andere Lipidparameter aus. Statine steigerten beispielsweise den HDL-Wert um durchschnittlich 0,07 mmol/L ohne nachweisbaren Zusammenhang zur Dosierung [244]. Zudem wurde ein Abfallen der Triglyceridspiegel in der Literatur beschrieben [244]; ebenso eine verbesserte stickstoffmonoxidabhängige Endothelfunktion und antioxidative sowie antiinflammatorische Effekte [245].

Für Statine sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beschrieben, die in erster Linie über Cytochrom P-450, aber auch über Glykoprotein P-gp vermittelt sind [246]. Diese Wechselwirkungen sind bei einer Dosisanpassung/-einstellung und der Wahl des Statins zu beachten. Beispielsweise gelten 20 mg als maximale Dosierung von Simvastatin, wenn eine Komedikation mit Amiodaron, Amlodipin, Ranolazin oder bestimmten Antibiotika vorliegt [246]. Besondere Vorsicht ist darüber hinaus bei der Medikation von Patient\*innen mit HIV-Infektion/ AIDS-Erkrankung bzw. bei Menschen mit Präexpositionsprophylaxe (PrEP) geboten [246].

#### Weiterführende Information: Besondere Patient\*innengruppen

**Frauen:** Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass der Anteil an Frauen in Studien zur Statintherapie im Vergleich zu Männern sehr gering ist. In Primärstudien werden dadurch oftmals keine statistisch signifikanten Effekt der Statintherapie in dieser Subgruppe berichtet. Für die Gesamtsterblichkeit wären Angaben bei Männern und Frauen oft möglich, die Leitliniengruppe sieht hier einen ähnlichen klinisch relevanten Effekt. Bei kombinierten Endpunkten (bspw. kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) weist die Leitliniengruppe auf Unterschiede in Abhängigkeit von dem kardiovaskulären Risiko hin: bei bekannter kardiovaskulärer Krankheit oder einem 5-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20% hatten Statine bei Frauen und Männern einen ähnlichen Effekt auf die Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse; ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung wird ein etwas geringerer protektiver Effekt für Frauen im Vergleich zu Männern berichtet [243].

**Hohes Lebensalter:** Eine Analyse berichtete eine altersunabhängige relative Risikoreduktion für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) [238]. Da bei Patient\*innen höheren Alters das Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse besonders hoch ist, sind laut Leitliniengruppe entsprechend hohe absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Allerdings ist im Einzelfall abzuwegen, wie weit die Prognose durch die Progression der Krankheit bestimmt ist. Je stärker bei einem Patient\*innen nicht-kardiovaskuläre Krankheiten im Vordergrund stehen, desto geringer ist der für ihn zu erwartende Vorteil.

**Betroffene mit Nierenkrankheit:** auch Patient\*innen mit einer Nierenkrankheit sind in Studien zu Statinen selten. In einer Analyse (28 RCT, 183 419 Studienteilnehmer\*innen) hatten 3% der Patient\*innen eine GFR < 30 ml/min ohne Notwendigkeit zur Dialyse, weitere 4% waren dialysepflichtig [247]. Die Studienteilnehmer\*innen waren durch

die Ausschlusskriterien der Primärstudien stark vorselektioniert: Nur 16% der Studienteilnehmer\*innen mit einer GFR < 30 ml/min hatten eine bekannte KHK [247]. Subgruppenanalysen ergaben – bei geringen Ereigniszahlen – keine signifikanten Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte für Patient\*innen mit einer GFR < 30 ml/min [247]. Auch Trendanalysen wiesen mit zunehmender Nierenkrankheit geringere proportionale Effekte auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus (KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall) mit Ausnahme der koronaren invasiven Therapie [247].

### Empfehlung

**7-10 | e | neu 2024**

Simvastatin soll nicht in einer Dosierung von 80 mg pro Tag eingesetzt werden.



### Rationale

Der Einsatz von Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag bei KHK ist in der Versorgungspraxis nicht mehr üblich, da aus der langzeitigen klinischen Erfahrung das Risiko entzündlicher Muskelerkrankung (Myopathie) sowie weiterer Symptomatik in Bezug auf die Muskulatur die Nutzen/Risiko-Abwägung sowie die Therapietreue (Adhärenz) relevant beeinträchtigen. Zudem sind Therapiealternativen bei KHK vorhanden. Eine Leitlinie des NICE bestätigt diese Empfehlung und weist in dem zugehörigen Evidenzbericht darauf hin, dass Studien zu Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg aus den Metaanalysen ausgeschlossen wurden. Die Leitliniengruppe sieht eine Versorgungsrelevanz und formuliert daher unter Abwägung der belegten UAW und Abbruchraten und Simvastatin 80 mg und den verfügbaren Alternativen eine starke Negativempfehlung.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf einem in der themenübergreifenden Recherche identifizierten Evidenzbericht [239] sowie auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Indirekt wurde auch die Evidenz zur Wirksamkeit der Statintherapie herangezogen. Ergänzende systematische Recherchen wurden an dieser Stelle als nicht notwendig erachtet und die Versorgungsrelevanz der Empfehlung herausgestellt.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Statine haben einen hohen Stellenwert in der Sekundärprävention bei allen Patient\*innen mit KHK. Die Therapie mit Statinen wird klinisch insgesamt als sicher eingeschätzt (vgl. Empfehlung 7-1). Simvastatin hat in der Versorgung eine hohe Relevanz; mit diesem Wirkstoff besteht die längste Erfahrung in der Wirkstoffklasse der Statine. Das erhöhte Risiko unerwünschter Wirkungen mit gesteigerter Dosierung ist aus klinischen Studien bekannt und findet in der Therapieplanung Berücksichtigung (vgl. Empfehlung 7-2). Simvastatindosierungen von 80 mg pro Tag sind heute nicht mehr üblich, u. a. auf Grund geeigneter alternativer Therapieoptionen und der klinischen Erfahrung einer mangelnden Therapietreue durch mögliche unerwünschte Wirkungen.

Die im Rahmen der themenübergreifenden Recherche ermittelte aggregierte Evidenz schloss Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg aus den Metaanalysen aus und ermittelte im Vergleich der Sicherheitsparameter der Statine zu Placebo klinisch unauffällige Ergebnisse (s. Tabelle 37), gegenüber einem klinisch relevanten Nutzen im Rahmen der Wirksamkeit, insbesondere in Bezug auf die Reduktion von Todesfällen gesamt (geringe Intensität der Statine vs. Placebo: RR 0,89 (95% KI 0,84; 0,94); n = 13 RCT (n = 50 425 Teilnehmende); hohe Evidenzsicherheit (++++); mittlere Intensität der Statine vs. Placebo: RR 0,85 (95% KI 0,80; 0,90); n = 9 RCT (n = 43 021 Teilnehmende); hohe Evidenzsicherheit (++++); hohe Intensität der Statine vs. Placebo: RR 0,91 (95% KI 0,83; 0,99); n = 8 RCT (n = 43 371 Teilnehmende); hohe Evidenzsicherheit (++++); vgl. auch Empfehlung 7-1) [239].

Auf Grund des, nach Einschätzung der Leitliniengruppe, breiten Einsatzes von Simvastatin in der Versorgung, der über die Jahre durch die Verfügbarkeit weiterer Statine abnahm (vgl. auch [240]; u. a. verordnete Tagesdosen von Simvastatin in 2021 gesamt (ohne Zuordnung der genauen Indikation) bei 1 001 DDD und einer Abnahme gegenüber 2020 von 8,3%), sowie der Relevanz der Statine in der Sekundärprävention einer chronischen KHK spricht die Leitliniengruppe die Negativempfehlung für eine Dosierung von Simvastatin 80 mg pro Tag aus.

## Patient\*innen mit systolischer Herzinsuffizienz ischämischer Genese

### Empfehlung

#### 7-11 | e | betätigt 2024

Bei Auftreten einer Herzinsuffizienz sollte bei Patient\*innen mit KHK eine Statin-Behandlung fortgeführt werden, vor allem in zeitlicher Nähe zu akuten koronaren Ereignissen.



### Rationale

Die vorliegende Evidenz weist keine Prognoseverbesserung durch Statine bei Patient\*innen mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz aus (niedrige Aussagesicherheit). Nach Einschätzung der Leitliniengruppe ist nicht ausreichend untersucht, wie sich die Beendigung einer etablierten Statintherapie auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Auf Grund des potenziell erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse empfehlen sie deshalb bei guter Verträglichkeit und ausreichenden Selbstmanagement-Fähigkeiten die Fortsetzung der Statintherapie. Die unsichere Evidenz sowie die fehlenden Hinweise zur Prognoseverbesserung begründen den eingeschränkten Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

Durch eine systematische Recherche wurden vier RCT identifiziert. Zwei kleine RCT mit Open-label-Design wiesen einen statistisch signifikanten Effekt der Statintherapie auf klinische Endpunkte bei herzinsuffizienten Patient\*innen aus, ihre Aussagekraft ist jedoch auf Grund ihrer sehr kleinen Fallzahl und der fehlenden Verblindung begrenzt. [248,249]

### Evidenzbeschreibung

Eine Studie (4 574 Patient\*innen, 90% mit LV-EF < 40%, Nachbeobachtung 3,9 Jahre) fand unter Rosuvastatin 10 mg/d zwar eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins von absolut 1 mmol/L, aber keine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (29% vs. 28%; HR 1,00 (95,5% KI 0,89; 1,22); p = 0,9), der kardiovaskulären Sterblichkeit, der Häufigkeit von Herzinfarkten oder der Anzahl hospitalisierter Patient\*innen [250]. Die Studienergebnisse sind limitiert durch die fehlende Adhärenz von etwa einem Drittel der Patient\*innen (eingeschränkte Aussagesicherheit) [250]. Eine ergänzende Per-Protocol-Analyse (ausschließlich Analyse von Patient\*innen mit einer Einnahmetreue > 80%) wies allerdings ebenfalls keine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit aus [250]. Auch die Subgruppenanalyse der Patient\*innen mit ischämischer Genese der Herzinsuffizienz (40% der Studienpopulation) war ohne statistisch signifikante Ergebnisse [250].

Eine weitere Studie (5 011 Patient\*innen, 100% LV-EF < 40%, Nachbeobachtung 2,7 Jahre) untersuchte ebenfalls Rosuvastatin 10 mg/d bei herzinsuffizienten Patient\*innen [251]. Im Unterschied zur erstgenannten Studie wurden hier ausschließlich Patient\*innen mit einer systolischen Herzinsuffizienz ischämischer Genese eingeschlossen [251]. Teilnehmen konnten nur Patient\*innen mit stabiler KHK (Ausschluss bei einem Herzinfarkt < 6 Monate oder Herzenge (instabiler Angina pectoris) < 3 Monate) [251]. Die absolute LDL-Cholesterin-Senkung war mit 1,6 mmol/L ausgeprägter als bei in der anderen Studie, vermutlich bedingt durch die bessere Adhärenz der Studienteilnehmer (Abbruch der Studienmedikation bei etwa 20% der Patient\*innen) [251]. Trotzdem wurde lediglich ein positiver Trend auf die Gesamtsterblichkeit (11,6% vs. 12,2%; HR 0,95 (95% KI 0,86; 1,05)) und auf den primären Endpunkt der Studie berichtet, eine Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingtem Tod (11,4% vs. 12,3%; HR 0,92 (95% KI 0,83; 1,02)) [251]. Bezuglich der Krankenhausaufenthalte fand sich eine signifikante Reduktion der Krankenhauseinweisungen auf Grund kardiovaskulärer Krankheiten, die bei der Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte (2 193 vs. 2 564, p < 0,001) deutlicher war als bei der Anzahl der im Krankenhaus behandelten Betroffenen (1 104 vs. 1 164 Patient\*innen, p = 0,04). Krankenhausaufenthalte auf Grund einer Herzenge (instabiler Angina pectoris) wurden nicht statistisch signifikant beeinflusst, ebenso nicht die Rate an Herzinfarkten oder Schlaganfällen [251]. Es bleibt deshalb unklar, welche kardiovaskuläre Krankheit in ihrer Schwere oder Inzidenz positiv durch die Statintherapie beeinflusst wurde und deshalb seltener einen Krankenhausaufenthalt erforderte.

### 7.3.2 Strategien der Lipidsenkung

Zur Lipidsenkung stehen zwei verschiedene Strategien zur Verfügung. Trotz der hier aufgeführten Unterschiede der Umsetzung der Statintherapie besteht Übereinstimmung zur Empfehlung 7-8.

<b>Strategie der Festen Dosis</b>	<b>Zielwertstrategie</b>
<p><b>Empfohlen von DEGAM und AkdÄ</b></p> <p>Nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird den Patient*innen eine feste Statindosis angeboten. Weitere Lipidbestimmungen oder Umstellungen der Statintherapie entfallen. Über die Dosierung (Hochdosis vs. mittlere Dosis) soll partizipativ entschieden werden.</p> <p>Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In fast allen Lipidstudien wurden feste Dosen gegeben, damit verlässliche Empfehlungsgrundlage.</li> <li>▪ Orientiert sich an in Studien nachgewiesener Risikoreduktion.</li> <li>▪ Als klinische Strategie einfach, praktikabel und mit geringem Aufwand verbunden.</li> <li>▪ Unzureichend evaluierte Maßnahmen (Medikamente) werden vermieden.</li> </ul>	<p><b>Empfohlen von DGIM, DGK, DGPR, DGRW</b></p> <p>Alle Patient*innen mit KHK haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, welches umso stärker vermindert wird, je ausgeprägter die Cholesterinsenkung ausfällt. Das LDL-Cholesterin soll auf &lt; 70 mg/dL (&lt; 1,8 mmol/L) bzw. um &gt; 50% gesenkt werden, falls der LDL-Cholesterin-Ausgangswert im Bereich 70–135 mg/dL (1,8–3,5 mmol/L) liegt.</p> <p>Bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung oder Unverträglichkeiten sollte als Konsequenz individuell eine modifizierte Statindosis, der Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen überlegt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine fixe Statindosis bewirkt individuell stark unterschiedliche LDL-Cholesterinsenkungen.</li> <li>▪ Die Zielwertstrategie ist eine individualisierte Vorgehensweise.</li> <li>▪ Die Zielwertstrategie steigert den Kontakt zwischen Ärzt*innen und Betroffenen sowie die Adhärenz.</li> </ul>

## Strategie der Festen Dosis

### Empfehlung (DEGAM und AkdÄ)

#### 7-12 | e | modifiziert 2024

Allen Betroffenen mit koronarer Herzkrankheit soll eine Statintherapie in fester Dosis empfohlen werden. Über die Dosierung (Hochdosis vs. mittlere Dosis) soll partizipativ entschieden werden (siehe auch Empfehlung 5-1).



### Rationale

Die Evidenz bestätigt mit moderater Aussagesicherheit, dass Statine als Mittel der ersten Wahl einer lipidsenkenden Therapie kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren. Alle Studien, die eine Wirksamkeit der Statin-Therapie belegt haben, beruhen auf dem Prinzip der festen Dosis. Für eine Zielwert-orientierte Strategie liegen entsprechende Daten nicht vor. Eine Statin-Behandlung mit fixer Dosis ist in aller Regel kostengünstiger und erfüllt damit das Wirtschaftlichkeitsgebot. Außerdem vermeidet eine Konstanz bei Dosierung und/oder Wirkstoffwahl eine Verunsicherung der Betroffenen. Die Auswahl und Dosierung des eingesetzten Statins (Hochdosis vs. mittlere Dosis/Potenz) richtet sich nach den individuellen Zielen und Präferenzen der Betroffenen: Mit einer hohen im Vergleich zu einer mittleren Dosis lassen sich bei geringer Aussagesicherheit einige nicht-tödliche Herzinfarkte reduzieren. Gleichzeitig steigt mit der Dosis auch das Risiko von unerwünschten Wirkungen, insbesondere ergeben sich mit hoher Aussagesicherheit Hinweise auf eine erhöhte Diabetesinzidenz und eine Erhöhung der Leberwerte. Die Nutzen-Schaden-Abwägung kann individuell unterschiedlich ausfallen, daher scheint eine partizipative Entscheidungsfindung wichtig. Die Therapie mit Statinen wird klinisch insgesamt als sicher eingeschätzt. Die Evidenz zur prinzipiellen Wirksamkeit der Statintherapie sowie zu den Vor- und Nachteilen einer Hochdosis-Therapie einerseits sowie das Prinzip der Autonomie andererseits begründen den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

Als Empfehlungsgrundlage dient ein Evidenzbericht eines Leitfadens der Bundesärztekammer/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [252,253]. Ergänzend wurde aus der themenübergreifenden Recherche der NVL ein aktualisierter Evidenzbericht aus dem Jahr 2023 [239] ermittelt.

### Evidenzbeschreibung

**Wirksamkeit:** Für Vergleiche unter den Statinen wurden im Evidenzbericht (aus dem Jahr 2023) 14 Studien eingeschlossen, darunter 12 Studien zur Sekundärprävention und darunter vier Studien, die eine hohe Dosis der Statine mit einer mittleren Dosis verglichen, wobei ein Vorteil der hohen Dosis für den Endpunkt Herzinfarkt (geringe

Evidenzsicherheit (++--), vgl. Tabelle 38) berichtet wird sowie eine Tendenz für einen Vorteil für den, im Vergleich zum Bericht aus 2014, neu betrachteten, kombinierten Endpunkt MACE (schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; sehr geringe Evidenzsicherheit (+---)) [236,239].

**Sicherheit:** Zusätzlich betrachtete der Bericht (aus dem Jahre 2023) unerwünschte Ereignisse (Statine vs. Placebo: u. a. Rhabdomyolyse: n = 33/51 554 (0,1%) vs. n = 15/51 466 (0,0%); OR 2,12 (95% KI 1,20; 3,73), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende), moderate Evidenzsicherheit (+++-) sowie Muskelschmerzen (allgemein): n = 13 928/51 554 (27,0%) vs. 13 595/51 466 (26,4%); RR 1,02 (95% KI 1,01; 1,04), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende), hohe Evidenzsicherheit (++++) [239]. Anzumerken ist, dass Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag aus den Metaanalysen ausgeschlossen wurden, da diese Dosierungen auf Grund des Risikos einer entzündlichen Muskelerkrankung (Myopathie) sowie weiterer Symptomatik in Bezug auf die Muskulatur nicht mehr üblich ist (vgl. auch Empfehlung 7-10) [239]. Im Protokoll des Evidenzberichts geplante dosisvergleichende Analysen zur Sicherheit wurden nicht vorgenommen, da das NICE die Ergebnisse zur Sicherheit im Vergleich zu Placebo als klinisch unauffällig beziehungsweise statistisch nicht signifikant einstuft (vgl. Tabelle 37 sowie Evidenztabellen im Leitlinienreport [5]) [239]. Wenige Studien verglichen die mittlere gegenüber der hohen Dosis eines Statins (Tabelle 39) und weisen auf geringfügig erhöhte Risiken unter der Hochdosistherapie bei Betroffenen in bestimmten Situationen hin (z. B. bei Risikofaktoren für Stoffwechselerkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus oder für Leberkrankheit), wobei zu beachten ist, dass hier auch Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag in den Auswertungen berücksichtigt wurde und die Konfidenzintervalle teilweise auf eine geringe Präzision hinweisen [253].

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird den Patient\*innen mit KHK eine feste Statindosis angeboten. Weitere Lipidbestimmungen oder Umstellungen der Statintherapie entfallen hierbei. Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen (siehe Kapitel 7.2.2 Zustand nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) bei stabiler KHK). Begründend führen DEGAM und AkdÄ an, dass in fast allen Lipidsenkerstudien, die mit einer Risikoreduktion für die Betroffenen einhergehen, eine feste Dosis gegeben wurde (verlässliche Empfehlungsgrundlage) (vgl. Empfehlung 7-1). Nur bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Zudem wird die Gabe einer festen Dosis als einfach, praktikabel und mit geringem Aufwand in der klinischen Praxis umsetzbar gesehen, wobei durch einfache Therapieregime eine Polymedikation vermieden wird. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund weiterer Komorbiditäten sowie dem Alter der Betroffenen relevant.

DEGAM und AkdÄ sprechen sich insgesamt für eine ergebnisoffene Beratung der Patient\*innen aus, da der geringe Vorteil einer Hochdosistatintherapie gegenüber einer mittleren Dosis der Statine in Bezug auf nichttödliche Herzinfarkte einem erhöhten Risiko in bestimmten Situationen für die Hochdosistherapie gegenübersteht. Die Dosissteigerung beeinflusst dabei nicht die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder die Gesamtsterblichkeit; hat aber bei bestimmten Gruppen der Patient\*innen seine Berechtigung (z. B. Herzinfarkt in der Anamnese).

Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass frühere Metaanalysen zur Sicherheit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag enthielten, die nicht mehr gebräuchlich sind. Hier wurde u. a. auf eine geringgradig erhöhte Rate an Neudiagnosen eines Diabetes mellitus unter einer Hochdosis-Therapie im Vergleich zu einer moderaten Statintherapie hingewiesen. Im Vergleich zu Placebo, unter Ausschluss von Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag, stellen sich diese als nicht klinisch auffällig dar (vgl. Evidenztabellen im Leitlinienreport [5]) [239]. Die Therapie mit Statinen wird klinisch insgesamt als sicher eingeschätzt. Risikofaktoren sind bei der Therapieplanung entsprechend zu beachten.

Die Partizipative Entscheidungsfindung ist ein kontinuierlicher Prozess, in den neben den Erkrankten unterschiedliche betreuende Berufsgruppen und – wann immer möglich und gewünscht – An- und Zugehörige einbezogen werden, um den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen zu entsprechen. Zentral für das Gelingen ist, dass therapierelevante Informationen verstanden werden und für die Betroffenen nutzbar sind, bspw. durch unterstützende Entscheidungshilfen.

### Patientenmaterialien

- Entscheidungshilfe „Statin in mittlerer oder hoher Dosis einnehmen?“
- Entscheidungshilfe „Statin in festgelegter Dosis nehmen? Oder abhängig von meinen Cholesterin-Werten?“

(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## Zielwert-Strategie

Empfehlung (DGIM, DGK, DGPR, DGRW)

### 7-13 | e | modifiziert 2024

Bei Patient\*innen mit einer chronischen KHK soll der LDL-Cholesterinspiegel auf den Zielwert < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) gesenkt werden oder eine mindestens 50%ige Reduktion erzielt werden.



## Rationale

Nachweise für die prinzipielle Wirksamkeit einer lipidsenkenden Therapie liegen nur für die Statintherapie in fester Dosis vor (siehe Empfehlung 7-12). Ob eine Zielwertstrategie einer Strategie der festen Dosis überlegen ist, lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Nach Einschätzung der Evidenz durch die Leitliniengruppe ergeben sich aus den verfügbaren Daten keine Hinweise auf Unterlegenheit (geringe Aussagesicherheit u. a. durch ein hohes Risiko in der Risk-of-Bias Bewertung sowie unzureichende Präzision). Im Vergleich zu einer Strategie der festen Dosis geht die Zielwertstrategie mit einem erhöhten Einsatz weiterer Wirkstoffe wie Ezetimib einher. [254] Abzuwagen ist zudem das Risiko zusätzlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch den erhöhten Einsatz zusätzlicher Wirkstoffe. In der bereits zitierten Nichtunterlegenheitsstudie galt im Rahmen der Nachbeobachtung ein Zielwert von 50–70mg/dL. Das Erreichen der LDL-Zielwerte wird international immer noch als sehr gering eingeschätzt (bei rund 30%); was sich nach Einschätzung der Leitliniengruppe auch in Deutschland zeigt (Übertragbarkeit). Die Zielwertstrategie leitet sich insbesondere aus Kohortenstudien ab, die bei geringer Aussagesicherheit eine Assoziation von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen ergeben. Nach Einschätzung von DGIM, DGK, DGPR und DGRW besteht der Vorteil der Zielwertstrategie in der individualisierten Therapie und in der Chance, durch intensivierten Kontakt zwischen Ärzt\*innen und Betroffenen die Adhärenz zu verbessern.

## Empfehlungsgrundlage

Die themenübergreifende bzw. systematische Aktualisierungsrecherche der NVL in 2023, basierend auf einem Evidenzbericht eines Leitfadens der Bundesärztekammer/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [252,253], schloss u. a. vier Publikationen ein [254–257] (Details vgl. Leitlinienreport [5]), darunter eine RCT mit Limitationen [254] sowie drei Langzeitbetrachtungen zu epidemiologischen Daten (Dänische Register, Nationales strukturiertes Programm Irland, Register der ESC) [255–257]. Die Leitliniengruppe verweist zudem auf Empfehlung 5-1.

## Evidenzbeschreibung

Der Evidenzbericht der AkdÄ aus 2023 (erste Version) verweist auf zwei Studien, welche das Erreichen unterschiedlicher Zielwerte, ggf. auch im Rahmen einer Kombinationstherapie, verglichen [252]. Es wird angegeben, dass (bis Dezember 2021) keine RCT zur Sekundärprävention identifiziert werden konnte, welche eine zielwertgesteuerte Statintherapie mit Statinen in fester Dosis verglichen hat und somit die Fragestellung nicht mit der bis 2021 identifizierten Evidenz beantwortet werden kann [252]. In RCT mit unterschiedlich intensiven Titrationsstrategien wurden Statine mit anderen Lipidsenkern kombiniert [252]. In der zweiten Version des Leitfadens wird bereits kurz Bezug genommen auf eine weitere in 2023 publizierte RCT, welche in 2023 durch eine Aktualisierungsrecherche ermittelt werden konnte (Nichtunterlegenheitsstudie, n = 4 400 Patient\*innen, mittleres Alter 65,1 Jahre, Südkorea, sehr geringe Aussagesicherheit (+---)) [253,254]. Diese Studie untersuchte, ob eine zielwertgesteuerte Therapie („treat-to-target“, n = 2 200 Teilnehmende, 6 449 Personenjahre in der Beobachtung) der festen Dosis eines Statins hoher Intensität (n = 2 200 Teilnehmende, 6 461 Personenjahre in der Beobachtung) nicht unterlegen ist [254].

Limitationen: Es handelt sich um ein offenes Design („open-label“), weshalb die Studie in der Risk-of-Bias-Bewertung mit einem hohen Risiko bewertet wurde. Ob die Endpunktterhebung dennoch verblindet erfolgte, ist unklar, die Studie beschreibt allerdings ein unabhängiges, verblindetes Endpunktkomitee [254]. Insgesamt beschreibt die Publikation, dass geringe Ereignisraten ermittelt wurden; auch geringer, als in der Fallzahlschätzung angenommen, weshalb ein Einfluss auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann („underpowered“) (Unzureichende Präzision, schwerwiegende Mängel) [254]. Zu Studienbeginn erhielten 10–20% der Patient\*innen Ezetimib als ergänzende Therapie (n = 253 vs. n = 226 Betroffene); während der Studie stieg dieser Anteil, insbesondere in der zielwertgesteuerten Therapiegruppe (n = 422 vs. 232 Betroffene) [254]. Für den primären Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder koronare invasive Therapie (MACE)) wurde eine absolute Differenz von -0,6 Prozentpunkten (obere Grenze des einseitigen 97,5% KI 1,1) berichtet (n = 177 (8,1%) vs. n = 190

(8,7%), was mit einer statistischen Signifikanz für eine Nichtunterlegenheit angegeben wurde (< 0,001) (Tabelle 40) [254].

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe sieht bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung bzw. Unverträglichkeiten unter Statinen und der Berücksichtigung der Therapieanpassungen nach Abbildung 4 als Konsequenz eine individuell modifizierte Statindosis, den Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen (individualisierte Zielwertstrategie). Begründet wird dies u. a. mit möglichen individuell stark unterschiedlichen LDL-Cholesterinsenkungen unter einer festen Dosis eines Statins in bestimmten Situationen (bspw. bei vorhandener Komorbidität bzw. Polymedikation).

Die aktuellen gemeinsamen Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) zur Behandlung von Dyslipidämien [258] empfehlen eine additive lipidsenkende Therapie in Abhängigkeit von der Höhe des LDL-Wertes. Diese Empfehlung basiert auf der These, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-Senkung ist, und stützt sich u. a. auf eine Analyse aus dem Jahr 2010 [238]. Diese weist eine verringerte Heterogenität zwischen verschiedenen Statin-Studien bei Wichtung der relativen Risikoreduktion pro 1 mmol absoluter LDL-Senkung aus [238].

Die log-lineare Assoziation zwischen absoluter LDL-Senkung und relativer Risikoreduktion wurde außerdem in einer Metaanalyse bei neun verschiedenen lipidsenkenden Interventionen untersucht (49 RCT, 312 175 Patient\*innen, durchschnittliches Nachbeobachtung 4,3 Jahre) [259]. RCT zu Populationen mit besonderen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder Nierenkrankheit wurden aus der Analyse ausgeschlossen [259]. Die Metaanalyse wählte einen ähnlichen kombinierten Endpunkt wie die Analyse aus dem Jahr 2010 (kardiovaskuläre Sterblichkeit, akutes Koronarsyndrom, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) [259]. Für diesen kombinierten Endpunkt ergab sich unter Statintherapie eine relative Risikoreduktion von 23% pro 1 mmol LDL-Senkung [259]. Diät, ileale Bypass-Chirurgie, Gallensäurebinder, Ezetimib und PCSK9-Hemmern erzielten ähnliche Ergebnisse [259]. Obwohl die Analyse von Studien zu Fibraten und Niacin mit 6% eine deutlich geringere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auswies, war statistisch die Heterogenität zu Statinen gering [259]. Nur bei CETP-Hemmern fanden sich keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und eine deutliche Heterogenität im Vergleich zu Statinen [259]. Aus methodischer Sicht problematisch ist die häufige Variation des kombinierten Endpunktes, da hierdurch das Ausmaß der relativen Risikoreduktion beeinflusst wird [259].

Für Patient\*innen mit manifester koronarer Herzkrankheit wird auf Grund ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikos ein LDL-Wert von < 70 mg/dl bzw. eine mindestens 50%-Reduktion des LDL-Ausgangswertes angestrebt (siehe Empfehlung 7-13). Die praktische Umsetzung der Zielwertstrategie beinhaltet eine regelmäßige Überprüfung der Lipidparameter, da sich das Ausmaß der LDL-Senkung bei Patient\*innen deutlich unterscheidet. Diese Variabilität zeigte sich beispielsweise in einer Post-hoc-Analyse einer Primärpräventionsstudie (JUPITER, 17 000 Patient\*innen, mediane Nachbeobachtung 1,9 Jahre) [260]. Unter Rosuvastatin 20 mg/d erreichten 46% der Patient\*innen eine LDL-Reduktion von 50% oder mehr, 43% eine LDL-Reduktion unter 50% und bei 11% blieb der LDL-Wert unverändert oder stieg an [260]. Die Assoziation zwischen Adhärenz und LDL-Senkung wurde in der Post-hoc-Analyse nicht berichtet, obwohl aus der Studie bekannt ist, dass 25% der Patient\*innen zum Studienende ihre Studienmedikation nicht mehr einnahmen [260]. Ein alternativer Zielwert (55 mg/dL (1,4 mmol/L)) wird in internationalen Leitlinien in einer spezifischen Population mit hohem Risiko angestrebt. Dieser leitet sich dort aus Assoziationsstudien ab. RCT, die einen Effekt der Statintherapie belegen, beruhen ausschließlich auf der Strategie der festen Dosis. In der LODESTAR-Studie, welche Zielwertstrategie und feste Dosis in einem Nichtunterlegenheitsdesign verglichen hat, galt im Rahmen der Nachbeobachtung ein Zielwert von 50–70mg/dL [254]. Es wird zudem darauf verwiesen, dass ein empfohlener Zielwert von < 70mg/dL die strengere Variante < 55 mg/dL einschließt.

Die Umsetzbarkeit der Zielwertstrategie in der Versorgung ist in der Regel unkomplizierter als das Erreichen von Blutdruck- oder Blutzuckerzielen. Zudem erscheint es plausibel, dass die Adhärenz der Patient\*innen zu Statinen gestärkt wird, wenn die Bedeutung des LDL-Wertes als kardiovaskulärer Risikofaktor betont wird, gemeinsam zwischen Ärzt\*innen und Betroffenen ein LDL-Zielwert festgelegt wird und regelmäßig Gespräche über die erreichten Ziele geführt werden. Die Partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen zu entsprechen, z. B. im Umgang mit der Krankheit (u. a. mit der nicht-medikamentösen Therapie) sowie einer psychischen Belastung durch die Therapie. Zentral für das Gelingen ist, dass therapierelevante Informationen verstanden werden und für die Betroffenen nutzbar/geeignet sind, bspw. durch unterstützende Entscheidungshilfen.

## Patientenmaterialien

- Entscheidungshilfe „Statin in mittlerer oder hoher Dosis einnehmen?“
- Entscheidungshilfe „Statin in festgelegter Dosis nehmen? Oder abhängig von meinen Cholesterin-Werten?“  
(siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen)

## Weiterführende Information: Epidemiologische Langzeitbetrachtungen zur Fragestellung

Drei ergänzende, epidemiologische Langzeitbetrachtungen [255–257] untersuchten bei Betroffenen mit atherosklerotischen, kardiovaskulären Krankheiten und akutem Ereignis (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall) bzw. Betroffenen mit chronischem Koronarsyndrom u. a. den ersten Einsatz einer lipidsenkenden Therapie innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus (bei 48,6% in 2010 sowie 56,0% in 2015,  $p < 0,001$  [257]), auch intensiviert (wie eine Hochdosistatintherapie oder eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib: in den ersten 90 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus: bei 2,2% (in 2010) zu 12,1% (in 2015),  $p < 0,001$  sowie im ersten Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus: bei 6,7% (in 2010) zu 24,4% (in 2015),  $p < 0,001$  [257]).

Ergänzend angegeben wird das Erreichen der LDL-Cholesterol-Zielwerte: ESC-EORP-CICD-LT Register ( $n = 6\,655$  Betroffene, medianes Alter 67 Jahre):  $n = 1\,434$  Patient\*innen (66,5%) mit berichteten LDL-Cholesterin-Werten erreichten die empfohlenen Zielwerte im ersten Jahr nicht [255]; dänisches Register ( $n = 11\,997$  Betroffene, mittleres Alter 68,2 Jahre): 40,5% in 2010 sowie 50,6% in 2015 ( $p < 0,001$ ) erreichten der vereinbarten LDL-Cholesterin Zielwerte (z. B.  $< 1,8$  mmol/L (70 mg/dL) in den ersten zwei Jahre nach Entlassung aus dem Krankenhaus [257]; Heartwatch-Sekundärpräventionsprogramm Irland ( $n = 5\,700$  Betroffene, medianes Alter 65 Jahre): zu Jahr eins erreichten 21% der Betroffenen, zu Jahr vier 26% der Betroffenen und zu Jahr acht 30% der Betroffene die LDL-Cholesterol-Zielwerte von  $< 1,8$  mmol/L (70 mg/dL) [256].

Als unabhängige Einflussfaktoren (soziodemografische oder klinische Parameter) auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation im ersten Jahr, werden beispielsweise sieben Variablen berichtet, darunter das Alter (HR = 1,08 (95% KI 1,02; 1,16)); Vorhofflimmern in der Anamnese (HR = 1,23 (95% KI 1,05; 1,44); ischämischer Schlaganfall/ transitorisch ischämische Attacke (TIA) (HR = 1,60 (95% KI 1,32; 1,95)); schwere Leberkrankheit in der Anamnese (HR = 1,70 (95% KI 1,12; 2,58)); COPD/Asthma in der Anamnese (HR = 1,33 (95% KI 1,08; 1,64)); erhöhtes Serumkreatinin (HR = 1,02 (95% KI 1,01; 1,04); verminderte/eingeschränkte linksventrikuläre Auswurffunktion (LVEF,  $< 40\%$ ) (HR = 1,85 (95% KI 1,58; 2,16)) (Limitation: möglicher Selektionsbias durch die freiwillige Registerteilnahme) [255]. Zudem wird eine statistisch signifikant höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit für Frauen im Vergleich zu Männern berichtet (2,0% vs. 1,3%,  $p = 0,02$ ) [255].

### 7.3.3 Bempedoinsäure

#### Rationale

Der therapeutische Stellenwert der Bempedoinsäure bei KHK wird von der Leitliniengruppe als derzeit unklar bewertet auf Grund der geringen Effekte auf klinische Endpunkte, die teilweise durch Inkonsistenz und als getragen von wenigen Faktoren gekennzeichnet sind, sowie der unklaren Population im Vergleich zur Statintherapie; ebenso die Sicherheitsparameter aus einer offenen, verlängerten Betrachtung nach 78 Wochen. Die Leitliniengruppe entscheidet auf Basis der Evidenzlage, für Betroffene mit chronischer KHK aktuell keine Empfehlung auszusprechen. Eine Option für den Einsatz von Bempedoinsäure sieht die Leitliniengruppe bei Statintoleranz, wobei hier vergleichende Daten mit anderen Optionen fehlen.

#### Evidenzbasis

Als Grundlage der Diskussion diente ein Evidenzbericht eines Leitfadens der Bundesärztekammer/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [252,253] sowie sechs systematische Übersichtsarbeiten der themenübergreifenden bzw. systematischen Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 (vgl. auch Evidenztabellen im Leitlinienreport [5]) [261–266]. Vier Publikationen wurden zur Diskussion ergänzend aufbereitet (vgl. Leitlinienreport [5]) [267–270]. Die jüngsten Übersichtsarbeiten aus 2023 (moderate Evidenzsicherheit (+++), berichtet wird Inkonsistenz durch eine relevante Heterogenität bspw. der Nachbeobachtungszeit) [261,262] beinhalten im Vergleich zu den früher publizierten Arbeiten eine zusätzliche Studie, die auch in der zweiten Version des Leitfadens der AkdÄ berichtet wurde und analysierten ergänzende Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit. Eine der Arbeiten berichtet, dass ein Publikationsbias nicht ersichtlich wird (Funnel Plot) [261]. Zu beachten sind die Sicherheitsparameter. Ergänzende Informationen zu den Charakteristika der Patient\*innen sowie Sicherheitsparametern zum Zeitpunkt nach 78 Wochen werden durch eine offene, verlängerte RCT [270] dargelegt (Tabelle 43).

Die beiden Übersichtsarbeiten aus 2023 werden hier zusammenfassend berichtet – wobei eine Arbeit 11 Studien zur Primär- und Sekundärprävention metaanalysierte ( $n = 18\,496$  Patient\*innen, mittleres Alter 65,3 Jahre, 45,6% weiblich; Prävalenz Diabetes mellitus 42,5%, Prävalenz Bluthochdruck 78,4%, Tabelle 41) [261] und die andere drei Studien auswählte, um einen Fokus auf Patient\*innen unter hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Bezug auf einen kombinierten Endpunkt zu untersuchen ( $n = 16\,978$  Patient\*innen, Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten, Tabelle 42) [262]. Zur Gesamtsterblichkeit werden keine statistisch signifikanten Ergebnisse berichtet [262]. Statistisch signifikante Ergebnisse werden in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse – MACE: RR 0,87 (95% KI 0,80; 0,95); moderate Evidenzsicherheit (+++) [261]; RR 0,86 (95% KI 0,80; 0,94); moderate Evidenzsicherheit (+++) [262]) angegeben. Die Auswertungen zu den Sicherheitsparametern weisen Auffälligkeiten u. a. in Bezug auf das Risiko einer Gicht, einer Nierenfunktionsstörung sowie Gallensteinleiden auf (vgl. Tabelle 41) [262].

Die Ergebnisse der offenen, verlängerten RCT sind in Tabelle 43 zusammenfassend dargestellt ( $n = 1\,462$  Patient\*innen (mittleres Alter 66,9 Jahre, 73,9% männlich, 96,3% mit arteriosklerotischer kardiovaskulärer Krankheit, 79,4% mit Bluthochdruck als Komorbidität)) [270]. Zu Studienbeginn erhielten hier 1 215 (83,1%) der Patient\*innen ein Statin, dabei 562 (38,4%) in moderater und 55,5% ( $n = 812$ ) in hoher Dosierung; 132 (9,0%) erhielten zu Studienbeginn Ezetimib [270]. Insgesamt werden bei 1 143 Betroffenen (78,2%) behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse angegeben [270]. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Erkrankungen der Muskulatur (Expositions-adjustierte Inzidenz 6,1 pro 100 Personenjahre) sowie neu aufgetretener Typ-2-Diabetes mellitus (3,9 pro 100 Personenjahre) berichtet, gefolgt von Nierenkrankheit (1,9 pro 100 Personenjahre) und Gicht (1,8 pro 100 Personenjahre) [270].

### 7.3.4 Ezetimib

**Empfehlung (nur für Zielwertstrategie von DGIM, DGK, DGPR, DGRW)**

**7-14 | e | modifiziert 2024**

Ezetimib kann Patient\*innen mit KHK angeboten werden, wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der maximal verträglichen Statindosis bei > 55 mg/dl bzw. 1,4 mmol/l liegt (Zielwertstrategie).



#### Rationale

Im Unterschied zur Statintherapie ist für Ezetimib keine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit nachgewiesen. Mit moderater Aussagesicherheit wird als Zusatz zu einem Statin eine Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle gesehen. Metaanalysen und RCT weisen bei sehr geringer Aussagesicherheit der Evidenz keine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen aus. Ezetimib ist deshalb nach Einschätzung der Leitliniengruppe nur als Mittel der zweiten Wahl bei Patient\*innen mit KHK einzusetzen. In Bezug auf den Einsatz im Rahmen einer zielwert-orientierten Therapiestrategie liegen keine Daten bezüglich eines Vorteils von Ezetimib vor (Indirektheit). Die eingeschränkte Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz, die als eher gering eingeschätzten Effekte und der fehlende Nachweis der Reduktion kardiovaskulärer Sterblichkeit begründen den offenen Empfehlungsgrad.

#### Empfehlungsgrundlage

Eine systematische Recherche zur Version 5.0 der NVL ergab vier Übersichtsarbeiten und drei RCT, die auf Grund ihrer Aktualität nicht in den Übersichtsarbeiten erfasst waren. Aus der themenübergreifenden Recherche der NVL ergab sich in 2023 zudem eine systematische Übersichtsarbeit [271], die hier ergänzend berichtet wird, mit dem Hinweis, dass die Empfehlung nicht für die Bearbeitung der Version 7 der NVL priorisiert wurde.

#### Evidenzbeschreibung

Die Ergebnisse der Metaanalysen werden durch IMPROVE-IT dominiert, da alle übrigen Studien zu Ezetimib deutlich kleinere Populationen der Patient\*innen und deutlich kürzere Nachbeobachtung aufweisen.

Bei IMPROVE-IT wurden ca. 18 000 Patient\*innen mit akutem Koronarsyndrom zusätzlich zu einer Basistherapie mit Simvastatin 40 mg entweder zu Ezetimib 10 mg oder zu Placebo randomisiert. Nach sechs Jahren trat unter Ezetimib der primäre kombinierte Endpunkt aus Krankhausaufenthalten wegen Herzenge (instabiler Angina), Herzinfarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Sterblichkeit seltener ein als unter Placebo (HR 0,94 (95% KI 0,89; 0,99)). Der Effekt ergab sich vor allem aus den nicht-tödlichen Herzinfarkten (12,8% vs.

14,4%, ARR 1,6%, NNT 375/Jahr, HR 0,87 (95% KI 0,80; 0,95); p = 0,002). Dabei wurden als Herzinfarkte auch isolierte Enzymanstiege nach koronarer invasiver Therapie gewertet. In beiden Studienarmen bestand eine sehr hohe Drop-out-Rate von 42%. Es wurde kein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit oder kardiovaskuläre Sterblichkeit nachgewiesen. [272]

Die Kombination von Ezetimib mit Simvastatin 40 mg führte zu einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion von ca. 17% und einer zusätzlichen Senkung der Triglyceride um ca. 14% im Vergleich zur Monotherapie mit Simvastatin 40 mg. Der HDL-Spiegel wurde durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib kaum beeinflusst. [272]

In den vorliegenden Metaanalysen und RCT wurden keine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen oder Studienabbrüchen unter Ezetimib im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt. Dies betraf insbesondere auch Neudiagnosen von Diabetes mellitus und Malignomen sowie das Auftreten von Myopathien, Rhabdomyolysen, Erkrankungen der Gallenblase oder -wege und Transaminasen-Anstiege [272–278]. Allerdings bestand bei IMPROVE-IT ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil der gewählten Eskalationsstrategie (Simvastatin 80 mg), dem insbesondere die Kontrollgruppe ausgesetzt war (27% vs. 6%). [272]

Die Ergebnisse der aus der themenspezifischen Recherche der NVL 2023 ergänzend berichteten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2018 sind in Tabelle 44 dargestellt – insgesamt eingeschlossen wurden 26 Studien (aus 108 Arbeiten) zu 23 499 Patient\*innen, wobei Ezetimib (10 mg/Tag) in allen Studien zusätzlich zu einer weiteren lipidsenkenden Therapie (Statine (n = 25 Studien) oder Fenofibrat (n = 1 Studie)) untersucht wurde [271]. Diese Arbeit beschreibt, dass auch hier die Analysen v. a. durch zwei große Studien beeinflusst wurden (IMPROVE-IT 2015 sowie HIJ-PROPER 2017) [271]. Statistisch signifikante Ergebnisse werden in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)) berichtet [271]. Aufälligkeiten weisen die Sicherheitsparameter bei sehr geringer Evidenzqualität auf (Myopathie, vgl. Tabelle 44). [271]

#### **Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung**

Im Unterschied zur Statintherapie ist für Ezetimib keine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit nachgewiesen. Ezetimib ist deshalb nach Einschätzung der Autor\*innen nur als Mittel der zweiten Wahl bei Patient\*innen einzusetzen, welche keine Statintherapie in maximal tolerierter Dosis vertragen bzw. nicht ausreichend auf sie ansprechen. Dies schließt auch Patient\*innen mit kompletter Statin-Intoleranz ein. Für diese Patient\*innen muss allerdings eine Extrapolation erfolgen, da keine Studien mit kardiovaskulären Endpunkten zu einer Monotherapie mit Ezetimib vorliegen.

Der Einsatz dieser Wirkstoffklasse als zweite Wahl wird durch die Verordnungshäufigkeit in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland bestätigt (Tagesdosen Ezetimib/Ezetimibkombinationen gesamt (ohne Angabe der genauen Indikation) in 2021 bei 236,9 Mio. DDD; im Vergleich zu 2020 mit einem Anstieg von rund 39%). [240]

#### **7.3.5 PCSK9-Hemmer**

**Empfehlung (nur für Zielwertstrategie von DGIM, DGK, DGPR, DGRW)**

**7-15 | e | modifiziert 2024**

Bei Verfolgung der Zielwertstrategie bei Patient\*innen mit KHK kann ein PCSK9-Hemmer angeboten werden, wenn unter der Kombinationstherapie aus maximal verträglicher Statindosis und Ezetimib ein vereinbarter Zielwert (siehe Empfehlung 7-13) nicht erreicht wird.



#### **Rationale**

Im Unterschied zur Statintherapie wurde für PCSK9-Hemmer keine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit berichtet (moderate Aussagesicherheit). Die Gesamtzahl unerwünschter Effekte wies keine klinisch relevanten Auffälligkeiten aus. PCSK9-Hemmer sind deshalb nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Patient\*innen mit KHK nur in spezifischen Situationen unter Beachtung der Indikation einzusetzen. Die eingeschränkte Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz und der fehlende Effekt auf die Sterblichkeit begründen den offenen Empfehlungsgrad. Da es sich um biologische Arzneimittel handelt, sind diese unter besonderer Beobachtung bzw. Nachverfolgung und unterliegen der periodischen Sicherheitsberichterstattung.

**DEGAM, AkdÄ und DGVM** sprechen sich gegen den routinemäßigen Einsatz von PCSK9-Hemmern in der Praxis aus, da sie die Evidenz, insbesondere unter dem Aspekt des fehlenden Nutzennachweises für eine Zielwert-orientierte Therapiestrategie, als unzureichend bewerten. Sie weisen zudem auf den deutlich erhöhten Ressourcenverbrauch bei Einsatz dieser Medikamente hin.

### Empfehlungsgrundlage

Als Grundlage für die Empfehlung werden in der Version 5.0 der NVL vor allem die zwei Studien herangezogen, die Effekte auf klinische Endpunkte von PCSK9-Hemmer untersuchten [279,280]. Ergänzend werden vier Übersichtsarbeiten [281–284] aus einer systematischen Recherche und zwei selektiv recherchierte RCT [285,286] einbezogen. Aus der themenspezifischen, themenübergreifenden Recherche der NVL ergab sich in 2023 zudem eine systematische Übersichtsarbeit [287], die hier ergänzend berichtet wird, mit dem Hinweis, dass die Empfehlung nicht für die Bearbeitung der Version 7 der NVL priorisiert wurde.

### Evidenzbeschreibung

Evocumab (FOURIER) [280] und Alirocumab (ODYSSEY OUTCOME) [279] wurden zusätzlich zur laufenden Statintherapie bei ca. 27 500 Patient\*innen mit symptomatischer kardiovaskulärer Krankheit (80% Zustand nach Herzinfarkt) bzw. bei ca. 19 000 Patient\*innen nach ACS (vor 1–12 Monaten) im Vergleich zu Placebo untersucht.

Nach 2,2 Jahren trat unter Evocumab bei weniger Patient\*innen der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt, Krankenhauseinweisung auf Grund instabiler Angina (Herzenge), Schlaganfall und invasiver Therapie ein als unter Placebo (9,8% vs. 11,3% (HR 0,85 (95% KI 0,79; 0,92)). [280] Nach 2,8 Jahren trat unter Alirocumab bei weniger Patient\*innen der primäre kombinierte Endpunkt aus KHK-Sterblichkeit, Herzinfarkt, Krankenhauseinweisung auf Grund instabiler Angina (Herzenge) und Schlaganfall ein als unter Placebo (9,5% vs. 11,1% (HR 0,85 (95%KI 0,78; 0,93))). [279]

In beiden Studien wurde kein Effekt auf Gesamtsterblichkeit, KHK-Sterblichkeit oder kardiovaskuläre Sterblichkeit berichtet. Unter Alirocumab traten zwar weniger Todesfälle auf als unter Placebo (3,5% vs. 4,1%, NNT 166), allerdings wurde hier vorab nicht für multiples Testen adjustiert. [284]

Evocumab und Alirocumab senkten den LDL-Wert jeweils um etwa 50–60%. Zudem wurde eine Senkung von Lp(a) um ca. 10–30% und ein geringfügiger Anstieg von HDL gefunden. [279–282,284].

In einem RCT konnte die Apherese-Frequenz bei Patient\*innen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 62) unter Alirocumab um etwa die Hälfte reduziert werden. Allerdings wurden in dieser Studie deutlich höhere LDL-Werte akzeptiert als sie die Zielwert-Strategie anstrebt: Es erfolgte erst dann eine erneute Lipidapherese, wenn der LDL-Wert > 70% des Baseline-LDL überschritt, d. h. durchschnittlich bei einem LDL-Wert von 3,3 mmol/l (entspricht 128 mg/dl). [285]

Bei der Gesamtzahl unerwünschter Effekte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen PCSK9-Hemmer und Kontrollgruppe berichtet [279–284]. Das Risiko für lokale Injektionsreaktionen lag zwischen 1–4% und variierte deutlich in den einzelnen Studien [281,282]. Bezogen auf maligne Erkrankungen und das Neuauftreten von Typ-2-Diabetes wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen [284]. In einer Metaanalyse fanden sich basierend auf einer Auswertung von OSLER 2 und ODYSSEY LONG TERM eine erhöhte Rate an neurokognitiven Störungen [282]. EBBINGHAUS, eine Substudie von FOURIER, die im Anschluss durchgeführt wurde, prüfte die kognitive Funktion von 1 204 Patient\*innen über ein Nachbeobachtung von 19,4 Monaten. Die retrospektive Selbsteinschätzung der Patient\*innen berichtete keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Evocumab-Gruppe. Auch die Testergebnisse bezüglich exekutiver Funktionen (primärer Endpunkt), Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, des episodischen Gedächtnisses und der psychomotorischen Reaktionszeit (sekundäre Endpunkte) unterschieden sich nicht. [286] Unter Alirocumab wurden sehr selten, aber deutlich mehr Antidrug-Antikörper (0,7% vs. 0,4%) sowie neutralisierende Antidrug-Antikörper (0,5% vs. < 0,1%) gefunden als unter Placebo. [279]

Die in der themenübergreifenden Recherche der NVL 2023 ergänzend identifizierte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2020 schloss insgesamt 24 Studien aus 34 Arbeiten zu 60 997 Patient\*innen ein, wobei 18 Studien Alirocumab (n = 26 583 Patient\*innen) sowie sechs Studien Evocumab (n = 34 435 Patient\*innen) betrachteten [287]. Etwa 29% der Teilnehmenden (n = 7 721) waren weiblich; etwa 10% (n = 4 590 Teilnehmende) hatten keine kardiovaskuläre Krankheit in der dokumentierten Anamnese [287]. Für alle Teilnehmenden wurde eine lipidsenkende Therapie oder eine entsprechende Lebensstilanpassung in der Historie beschrieben [287]. Jeweils 12 Studien (Alirocumab) bzw. drei Studien (Evocumab) waren placebo-kontrolliert (hohe Evidenzsicherheit (+++); Primärprävention), sechs Studien (Alirocumab) bzw. drei Studien (Evocumab) verglichen einen

aktiven Komparator ((sehr) geringe Evidenzsicherheit (+---)/(++--); Sekundärprävention, Tabelle 45) [287]. Einige Risk-of-Bias Domänen wurden mit einem unklaren oder hohen Risiko klassifiziert, wobei unvollständige Daten sowie eine mangelnde Verblindung auf Grund eines open-label-Designs hervorzuheben sind – multiple Imputation bzw. spezifische Modelle werden hier als Lösungsansatz beschrieben [287]. Die Autor\*innen geben an, dass keine der eingeschlossenen Studien über die Lebensqualität berichtete [287]. Zu den Sicherheitsparametern Influenza, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck sowie Krebserkrankungen werden Effektschätzer mit teils breiten Konfidenzintervallen sowie statistisch nicht signifikanten Ergebnissen beschrieben, was sich u. U. durch die Limitationen in der vollständigen Erfassung im Rahmen der RCT bzw. der Beobachtungsdauer begründet (hier nicht dargestellt) [287].

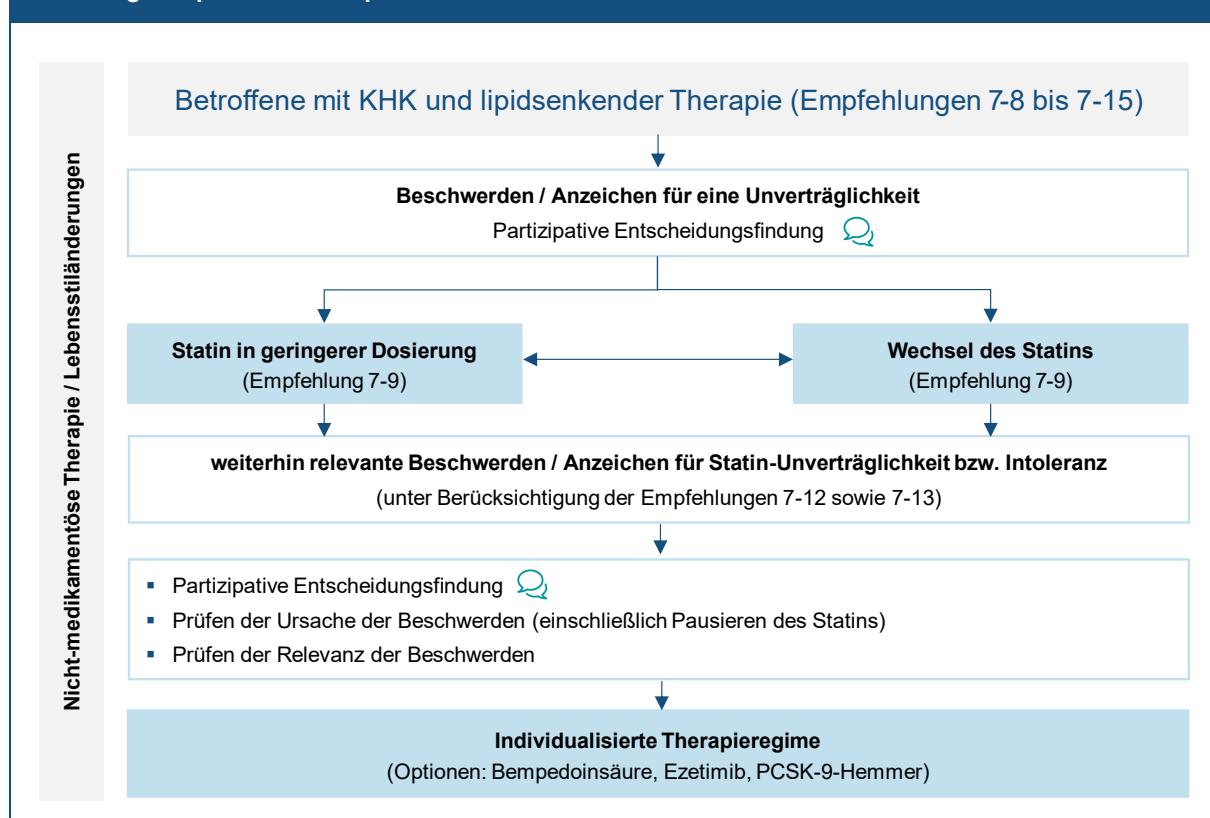
## Empfehlung

### 7-16 | e | neu 2024

Die medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern bei Patient\*innen mit KHK und Statinunverträglichkeit bzw. Intoleranz soll gemäß Abbildung 7 erfolgen.



**Abbildung 7: Lipidsenkertherapie bei chronischer KHK**



## Rationale

Abbildung 7 stellt das Vorgehen bei Statinunverträglichkeit bzw. Intoleranz auf Grundlage der Empfehlungen des Kapitels sowie den in Studien geprüften Alternativoptionen zur Lipidsenkung dar. Die Leitliniengruppe hebt dabei insbesondere die Ermittlung der Ursachen der Beschwerden und den Umgang mit diesen im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung hervor. Eine verständliche Aufklärung über die Behandlungsmöglichkeiten (Nutzen und Schaden) und ein aktives Erfragen werden dabei als besonders relevant erachtet, ebenso das schrittweise Vorgehen, insbesondere zu Therapiebeginn. Dem Ausschluss anderer Ursachen, insbesondere eines Nocebo-Effekts, kommt dabei erfahrungsgemäß große Bedeutung zu. Das Pausieren des Statins kann dazu beitragen, einen Zusammenhang mit Statintherapie festzustellen bzw. auszuschließen.

## **Empfehlungsgrundlage**

Der Algorithmus wurde auf Basis der Evidenz der Empfehlungen 7-8 bis 7-15 des Kapitels entwickelt (s. dort). Ergänzend wurde informativ eine systematische Übersichtsarbeit ergänzt, die selektiv aus der Leitliniengruppe eingebbracht wurde (vgl. Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung [288]).

## **Evidenzbeschreibung**

Zur Evidenz der einzelnen Empfehlungen wird auf die entsprechenden Hintergrundtexte verwiesen, insbesondere zu Empfehlung 7-9. Zudem wird auf die Evidenzgrundlage zur partizipativen Entscheidungsfindung verwiesen (vgl. Hintergrundtext zur Empfehlung 5-1).

## **Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung**

Die Leitliniengruppe sieht auch bei der lipidsenkenden Therapie die partizipative Entscheidungsfindung und die individuelle Situation der Betroffenen als relevant an. Besonders wichtig scheint die Ermittlung der Ursachen von Beschwerden, wenn diese zu Beginn oder im Verlauf einer Statintherapie auftreten sowie die Einschätzung deren Relevanz. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass kritische Nebenwirkungen unter Statinen sehr selten sind (vgl. auch Empfehlung 7-8). Ein Pausieren der Einnahme kann dabei unterstützen, einen Zusammenhang mit der Statintherapie festzustellen bzw. auszuschließen, dieses kann in unterschiedlichen Stadien sinnvoll sein und wurde daher nicht fest im Algorithmus verankert. Eine verständliche Aufklärung über die Behandlungsmöglichkeiten (Nutzen und Schaden) und ein aktives Erfragen werden von der Leitliniengruppe hervorgehoben – auch die Literatur empfiehlt die Aufklärung der Betroffenen (n = 15 Artikel von 26 Arbeiten insgesamt (58%)) [288].

Die Definition einer Statinintoleranz variiert in der Literatur (n = 14 Artikel von 26 Arbeiten insgesamt (54%); sehr geringe Aussagesicherheit (+---)), wobei einfache Definitionen, wie die Unterbrechung der Statintherapie aufgrund von Beschwerden (n = 3) oder eine Intoleranz/Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei unterschiedlichen Statinen (n = 7) angegeben werden [288]. Weitere Definitionen geben ungewöhnliche Testergebnisse (n = 6) oder Symptome in Bezug auf die Muskulatur (n = 3) an wobei etwa die Hälfte der Publikationen (n = 12) als Grundlage der Definition eine Auflösung der Symptomatik oder Normalisierung der Laborparameter nach Absetzen des Statins erfordert [288].

Der schrittweise Umgang mit einer Statinunverträglichkeit/-intoleranz wird ebenso in der Literatur empfohlen (n = 24 Artikel von 26 Arbeiten insgesamt (92%)) [288]. Der Umgang mit einer Statinintoleranz beinhaltet dabei in etwa 40% der Übersichten (n = 9 von 23) zunächst den Ausschluss anderer Ursachen (wie Arzneimittelwechselwirkungen, Vitamin-D-Mangel, intensives körperliches Training) als ersten Schritt, gefolgt von einer gemeinsamen Risikoabschätzung und Planung der weiteren Therapie [288]. Die Leitliniengruppe sieht hier ähnliche Entscheidungsgrundlagen, wie die Literatur, eine mögliche Fortsetzung der Statintherapie – möglicherweise in geringerer Dosierung, den Wechsel des Statins oder das Pausieren der Statintherapie bis hin zum Absetzen (beispielsweise bei kritischen Nebenwirkungen) [288].

### **7.3.6 Lipidapherese**

In einer systematischen Recherche wurden keine kontrollierten Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten gefunden. Zwei kleine RCT mit je ca. 40 Patient\*innen sahen keinen Effekt auf ihre primären angiographischen Endpunkte nach einem Nachbeobachtung von zwei Jahren [289,290]. Bei 1,2% der Apherese-Prozeduren traten schwere Hypotonien auf (systolischer RR < 80 mmHg). [289]

Nach Ansicht der Leitliniengruppe stellt die Lipidapherese im Einzelfall eine mögliche Eskalationsstrategie dar. Diese Einschätzung stützt sich auf selektiv recherchierte Kohortenstudien, u. a. auf die Pro(a)LiFE-Studie. Diese untersuchte Patient\*innen (n = 170) mit isolierter Lp(a)-Erhöhung. Bei der Mehrzahl der Patient\*innen war eine KHK bei Studienbeginn bekannt. In einem Vorher-Nachher-Vergleich (2 Jahre vor vs. 2 Jahre nach Beginn der Lipidapherese) wurde eine verringerte kardiovaskuläre Ereignisrate (kombinierter Endpunkt aus Herzinfarkt und koronarer invasiver Therapie) von 0,41/Jahr vs. 0,09/Jahr berichtet, entsprechend einer ARR von 0,32/Jahr unter Lipidapherese. [291]

## 7.4 Betarezeptorenblocker

### Empfehlung

**7-17 | e | betätigt 2024**

Patient\*innen nach Herzinfarkt sollte für ein Jahr ein Betarezeptorenblocker empfohlen und dann die weitere Gabe bzw. das Absetzen re-evaluiert werden.



### Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegt für den Einsatz der Betablocker zur Sekundärprävention die beste Datenlage zur Sterblichkeit sowie Wiederauftreten des Ereignisses nach Herzinfarkt vor (moderate Evidenzsicherheit), weshalb die Empfehlung in die NVL aufgenommen wurde. Ein Jahr nach Herzinfarkt besteht aus Sicht der Leitliniengruppe keine eigenständige Indikation für einen Betarezeptorenblocker, weshalb sie empfiehlt, die Gabe bzw. das Absetzen zu re-evaluieren. Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die Unsicherheit bzgl. des Zeitraums von einem Jahr wider.

### Empfehlungsgrundlage

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen systematischen Evidenzbericht einer Leitlinie zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt. [292] Der Surveillance-Report der Leitlinie [293] identifizierte eine Metaanalyse von Bangalore et al. [294] als relevante neue Evidenz, die eine Aktualisierung des Evidenzberichts erforderlich mache. In die qualitative Analyse der NVL wird sowohl der Evidenzbericht als auch die Metaanalyse von Bangalore einbezogen.

### Evidenzbeschreibung

Die Analyse des Evidenzberichts schloss nur Studien ein, bei denen maximal 30% der Patient\*innen an Herzinsuffizienz litten. Bei Initiierung der Betablockertherapie innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn (48 RCT mit 77 719 Patient\*innen, GRADE moderat) wurde ein Trend zu einer reduzierten Gesamtsterblichkeit berichtet (8,3% vs. 8,7%, RR 0,95 (95% KI 0,91; 1,0)). Ein knapp statistisch signifikantes Ergebnis bestand für den Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten nach Herzinfarkt (8 RCT mit 19 406 Patient\*innen, GRADE moderat, 11,2% vs. 12,2%, RR 0,91 (95% KI 0,84; 0,99)). Studien mit einem späteren Therapiebeginn (14 RCT, 17 642 Patient\*innen) wiesen einen deutlicheren Effekt auf die Gesamtsterblichkeit auf (RR 0,76 (95% KI 0,69; 0,83)), ihre methodische Qualität wurde jedoch als sehr niedrig bewertet. [292]

Die Re-Infarktrate war bei initialer Betablocker-Therapie (13 RCT mit 65 846 Patient\*innen, GRADE low) um ca. 20% reduziert (2,1% vs. 2,5%, RR 0,81 (95% KI 0,73; 0,89)), entsprechend 5 verhinderten Herzinfarkten bei 1 000 Patient\*innen (3 weniger bis 7 weniger). Ein ähnliches Ergebnis berichtete die Analyse von Studien mit verzögertem Therapiebeginn (13 RCT mit 17 089 Patient\*innen, GRADE very low, RR 0,79 (95% KI 0,69; 0,91)). [292]

Ein Großteil der Studien zu Betablockern wurde durchgeführt, bevor Reperfusionstherapien verfügbar waren. Der Vergleich von Studien der „Reperfusionsära“ (> 50% der Patient\*innen mit Fibrinolyse/PCI behandelt) mit Studien der „Prä-Reperfusionsära“ wies in einer Metaanalyse stark heterogene Effekte der Betablockertherapie auf ( $p = 0,02$ ): In Studien, in denen überwiegend keine Reperfusionstherapie erfolgte, reduzierten Betablocker signifikant die Gesamtsterblichkeit (IRR 0,86 (95% KI 0,79; 0,94)). Dagegen wurde kein statistisch signifikanter Effekt ermittelt, wenn die Mehrzahl der Patient\*innen eine Fibrinolyse oder PCI erhielt. [294]

Die Häufigkeit von Re-Infarkten wurde unter Betablockern unabhängig von der durchgeführten Reperfusionstherapie reduziert. Allerdings bestand bei Studien der Reperfusionsära ein signifikanter Effekt nur innerhalb der ersten 30 Tage. In diesen Studien wurde außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und eines kardiogenen Schocks unter Betablockern berichtet. Das Risiko einer Herzinsuffizienz war innerhalb der ersten 30 Tage nur geringfügig erhöht (IRR 1,10 (95% KI 1,05; 1,16)), nahm bei einer Behandlungsdauer zwischen 30 Tagen und einem Jahr jedoch deutlich zu (IRR 3,83 (95% KI 1,56; 9,41)). [294]

Aus einer nach Ende des Recherchezeitraums erschienenen Studie liegen erste Hinweise vor, dass möglicherweise vor allem Patient\*innen mit eingeschränkter LVEF < 50% von einer 12-monatigen Beta-Blocker-Gabe profitieren. Weitere Studien werden erwartet. Die Leitliniengruppe beobachtet die weitere Entwicklung.

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

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

Ein Jahr nach Herzinfarkt besteht aus Sicht der Leitliniengruppe keine eigenständige Indikation für einen Betarezeptorenblocker und die Gabe bzw. das Absetzen sollte daher re-evaluierter werden. Ihrer Einschätzung nach ist der Nutzen von Betarezeptorenblocker nicht ausreichend belegt für Patient\*innen mit KHK, bei denen keine anderweitige Indikation zur Therapie besteht, z. B. auf Grund eines Hypertonus, einer Herzinsuffizienz oder spezifischen arrhythmischen Indikationen. Bezuglich der Behandlung von Patient\*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen. Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die Unsicherheit bzgl. des Zeitraums von einem Jahr wider.

## 7.5 Hemmer des RAA-Systems

### 7.5.1 ACE-Hemmer

#### Rationale

Die Leitliniengruppe sieht für ACE-Hemmer keine eigenständige Indikation bei KHK, da nach Ihrer Einschätzung der Nutzen bei KHK nicht ausreichend belegt ist. Daher wird für die NVL Chronische KHK keine Empfehlung ausgesprochen, wenn keine anderweitige Indikation zur ACE-Hemmer Therapie besteht.

#### Evidenzbasis

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten ergab zwei systematische Evidenzberichte zur ACE-Hemmer-Therapie bei Patient\*innen mit KHK und erhaltener systolischer Pumpfunktion (LVEF > 40%) [189,292].

#### Evidenzbeschreibung

Einer der Evidenzberichte identifizierte einen RCT (n = 1 252, Nachbeobachtung 1 Jahr), der ACE-Hemmer bei Patient\*innen nach Herzinfarkt mit erhaltener LV-EF untersuchte [292]. Dieser RCT wies keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Gesamtsterblichkeit und die Häufigkeit von Re-Infarkten aus, wobei seine methodische Qualität u. a. auf Grund einer hohen Abbruchrate als sehr gering eingeschätzt wurde [292].

Bezuglich der Behandlung von Patient\*innen mit stabiler KHK wurden drei RCT identifiziert [189]. Die Gesamtsterblichkeit war unter ACE-Hemmern um 15% reduziert (2 RCT, n = 11 047, Nachbeobachtung 3–5 Jahre, GRADE moderat, 9,2% vs. 10,8%, RR 0,85 (95% KI 0,76; 0,96)) [189]. Das Risiko für einen Re-Infarkt war ebenfalls statistisch signifikant geringer (3 RCT, n = 19 337, Nachbeobachtung 3–5 Jahre, GRADE moderat, 7,4% vs. 8,6%, RR 0,86 (95% KI 0,78; 0,95)) [189].

Auf Ebene der Einzelstudien fand nur ein RCT einen statistisch signifikanten Effekt auf die Gesamtsterblichkeit und Infarktrate [295]. Nach Einschätzung des NICE beruhen diese Effekte am ehesten auf abweichenden Charakteristika der Patient\*innen zu Studienbeginn: Im Vergleich zu anderen RCT litten in dieser Population mehr Betroffene an Diabetes mellitus, der durchschnittliche Ausgangsblutdruck war höher und weniger Patient\*innen erhielten Lipidsenker. [189]

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe betrachtet eine KHK nicht als eigenständige Indikation für einen ACE-Hemmer: Ihrer Einschätzung nach ist der Nutzen von ACE-Hemmern nicht ausreichend belegt für Patient\*innen mit KHK, bei denen keine anderweitige Indikation zur ACE-Hemmer Therapie besteht, z. B. auf Grund eines Hypertonus oder einer Herzinsuffizienz. Bezuglich der Behandlung von Patient\*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen.

## 7.5.2 AT1-Rezeptorantagonisten

### Rationale

Analog zu den ACE-Hemmern betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für AT1-Rezeptorantagonisten und spricht daher keine Empfehlung aus, wenn keine anderweitige Indikation zur Behandlung mit AT1-Rezeptorantagonisten besteht.

### Evidenzbasis

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen Evidenzbericht [292].

### Evidenzbeschreibung

Der Evidenzbericht identifizierte eine RCT, die AT1-Rezeptorantagonisten mit ACE-Hemmern bei Patient\*innen mit normaler linksventrikulärer Funktion nach Herzinfarkt verglich ( $n = 429$ , Nachbeobachtung 60 Tage) [292]. Die Sterblichkeit und die Herzinfarktrate unterschieden sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant [292]. Analog zu den ACE-Hemmern betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit AT1-Rezeptorantagonisten. Bezüglich der Behandlung von Patient\*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen.

## 7.5.3 Aldosteronantagonisten

### Rationale

Analog zu den ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit Aldosteronantagonisten. Es wird für die NVL Chronische KHK keine Empfehlung ausgesprochen. Zur Behandlung bei komorbider, linksventrikulärer Dysfunktion wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006)) verwiesen.

### Evidenzbasis

Die Leitliniengruppe zieht die Ergebnisse einer selektiv ermittelten Metaanalyse begründend heran [296].

### Evidenzbeschreibung

Eine selektiv recherchierte Metaanalyse (10 RCT,  $n = 4\,147$ ) fand eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit durch Aldosteronantagonisten bei Patient\*innen nach STEMI (2,4% vs. 3,9%; OR 0,62 (95% KI 0,42; 0,91);  $p = 0,01$ ). Kein Unterschied bestand bei der Häufigkeit von Herzinfarkten, den Neudiagnosen von Herzinsuffizienz und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. Ein Einschlusskriterium der Metaanalyse war eine erhaltene LV-Funktion ( $LVEF > 40\%$ ) [296]. Allerdings erfolgte in einer der eingeschlossenen Primärstudien keine Überprüfung der LVEF [297] und in sieben weiteren lag die durchschnittliche bzw. mediane LVEF zwar über 40%, eine linksventrikuläre Dysfunktion war jedoch kein Ausschlusskriterium. Ein unbekannter Anteil der Patient\*innen hatte somit bei Studienbeginn eine linksventrikuläre Dysfunktion (durchschnittliche bzw. mediane LVEF in den eingeschlossenen RCT 40–52%, SD bis 12%) [298–304]. In der ALBATROSS-Studie, die das Gesamtergebnis der Metaanalyse wesentlich bestimmte, wurde außerdem keine LVEF-Bestimmung bei Studienbeginn durchgeführt, sondern erst zu einem unbestimmten Zeitpunkt bis sechs Monate nach Randomisierung. Zur Subgruppe der Patient\*innen mit  $LVEF > 40\%$  gehörten deshalb in der ALBATROSS-Studie auch Patient\*innen mit initialer linksventrikulärer Dysfunktion, die sich im Studienverlauf unter optimaler Behandlung besserte [300].

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe können die Ergebnisse der Metaanalyse nicht sicher auf Patient\*innen mit STEMI und erhaltener linksventrikulärer Funktion bezogen werden, da nur zwei der zehn Primärstudien ausschließlich Patient\*innen mit  $LVEF > 40\%$  einschlossen. Analog zu den ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit Aldosteronantagonisten. Bezüglich der Behandlung von Patient\*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen.

## 7.5.4 SGLT2-Inhibitoren, GLP1-RA

Zur Indikation von SGLT2-Inhibitoren oder GLP1-RA bei KHK und komorbidem Typ-2-Diabetes siehe NVL Typ-2-Diabetes ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001)).

## 7.6 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris (Herzenge)

### 7.6.1 Anfallskupierung

#### Empfehlung

**7-18 | k | betätigt 2024**

Patient\*innen mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnellwirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.

↑↑

#### Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe sind schnellwirksame Nitrate gut dafür geeignet, einen Angina-pectoris-Anfall (Herzenge) zu durchbrechen. Der sichere Gebrauch wird durch eine adäquate Beratung der Betroffenen gewährleistet. Wegen der langjährigen klinischen Erfahrung, der Dringlichkeit des Handelns und dem bei adäquater Beratung als gering angesehenen Schadenspotenzials spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung stützt sich auf die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe und stellt einen Expertenkonsens dar.

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung der Autoren der NVL sind schnellwirksame Nitrate gut dafür geeignet, einen Angina-pectoris-Anfall zu durchbrechen. Für ihren sicheren Gebrauch ist eine adäquate Beratung der Patient\*innen zu deren Beschwerden und möglichen Alarmsymptomen wichtig (siehe Kapitel 5.6 Selbstmanagement).

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

### 7.6.2 Antianginöse Dauertherapie

#### Empfehlung

**7-19 | e | betätigt 2024**

Die Wahl der antianginösen Medikation soll sich an den Komorbiditäten der Patient\*innen und den möglichen unerwünschten Wirkungen orientieren.

↑↑

#### Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gibt es derzeit keinen Nachweis der Über- oder Unterlegenheit einer bestimmten antianginösen Therapie bezüglich ihrer symptomatischen Wirkung. Abhängig von den Komorbiditäten der Patient\*innen unterscheiden sich antianginöse Medikamente bezüglich ihrer Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse. Dadurch und durch das Prinzip der Autonomie begründet sich der starke Empfehlungsgrad. Bei alltagsrelevanten Einschränkungen trotz optimaler prognoseverbessernder Therapie stehen als antianginöse Medikation Betablocker, Kalziumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Ivabradin zur Verfügung. Ranolazin und Ivabradin sind als symptomatische Ergänzungstherapie zugelassen, wenn Betablocker nicht toleriert werden, und in Kombination mit Betablockern, wenn Patient\*innen mit einer optimalen Betablocker-Dosierung unzureichend eingestellt sind. Eine Zulassung und Wirksamkeit von Ivabradin besteht nur bei stabilem Sinusrhythmus. [305,306]

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung stützt sich auf eine themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten. Zusätzlich wurden selektiv recherchierte Übersichtsarbeiten herangezogen.

## Evidenzbeschreibung

Die Evidenz wird zweistufig diskutiert: (1) Darstellung der vergleichenden Studien zum symptomatischen Effekt; (2) Darstellung der Evidenz zur Wirkung der antianginösen Arzneimittel(-gruppen) auf das kardiovaskuläre Risiko.

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

- Ein Evidenzbericht verglich die antianginöse Wirksamkeit von Betablockern und Kalziumkanalblockern ( $n = 4$  RCT,  $n = 22\ 943$  Betroffene) [189]. Die Metaanalyse ist dominiert durch eine sehr große Studie ( $n = 22\ 575$ ), die Atenolol und Verapamil bei Patient\*innen mit KHK und Hypertonus untersuchte [307]. Unter Kalziumkanalblockern traten Angina-pectoris-Beschwerden geringfügig seltener auf als unter Betablockern: Durchschnittlich ein Angina-pectoris-Anfall konnte bei einer neunwöchigen Behandlungszeit mit Kalziumkanalblockern verhindert werden [189]. Obgleich statistisch signifikant, wurde dieser Effekt vom NICE nicht als klinisch relevant beurteilt [189].
- In einer Metaanalyse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nitraten und Kalziumkanalblockern (5 RCT,  $n = 286$ ) bzw. Nitraten und Betablockern (5 RCT,  $n = 170$ ) bezüglich des Auftretens pectanginöser Beschwerden unter Belastung, der Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen und dem Gebrauch kurzwirksamer Nitrat. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien war gering oder konnte auf Grund fehlender Angaben nicht beurteilt werden [308]. Bei einer Dauertherapie mit Nitratnitraten tritt eine Wirkungsabschwächung auf. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser „Nitrattoleranz“ sind nicht vollständig geklärt. Eine Wirkungsabschwächung kann verhindert werden, wenn täglich ein nitratfreies Intervall von 8–12 Stunden eingehalten wird [309].
- Zwei RCT verglichen Ivabradin mit einer alternativen antianginösen Medikation. Sowohl im Vergleich zu Atenolol ( $n = 939$ , Nachbeobachtung 4 Monate) als auch zu Amlodipin ( $n = 1\ 195$ , Nachbeobachtung 3 Monate) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens pectanginöser Beschwerden unter Belastung, der Häufigkeit von Angina-pectoris Anfällen und dem Gebrauch kurzwirksamer Nitraten [189].
- Eine systematische Übersichtsarbeit identifizierte zwei kleinere RCT, welche Ranolazin mit Betablockern oder Ivabradin verglichen. Im Vergleich zu Atenolol ( $n = 158$ , Nachbeobachtung 28–40 Tage) und zu Ivabradin ( $n = 46$ , Nachbeobachtung 4 Wochen) wurden ähnliche Effekte auf belastungsabhängige Angina-pectoris-Beschwerden berichtet [310].

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Abhängig von den Komorbiditäten der Patient\*innen unterscheiden sich antianginöse Medikamente bezüglich ihrer Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse:

- Betablocker reduzieren die Gesamtsterblichkeit und die Häufigkeit nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz (siehe NVL Chronische Herzinsuffizienz [38]). Außerdem senken sie das Risiko für nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in einem begrenzten Zeitraum nach Herzinfarkt (siehe Empfehlung 7-17). Bei Patient\*innen mit Hypertonus können nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse sowohl durch Betablocker als auch durch Kalziumkanalblocker verhindert werden. [311]
- Möglicherweise kann durch Ivabradin bei bestimmten Patient\*innen mit HFrEF (LV-EF  $\leq 35\%$ , stabiler Sinusrhythmus, Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, Ruheherzfrequenz  $\geq 75/\text{min}$ ) die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen reduziert werden (siehe NVL Chronische Herzinsuffizienz [38]). Hinweise darauf gab eine nicht-präspezifizierte Subgruppenanalyse der BEAUTIFUL-Studie von Patient\*innen mit einer Ausgangsherzfrequenz  $> 70/\text{min}$ . Ivabradin wies weder in der Gesamtpopulation noch in der Subgruppe einen statistisch signifikanten Effekt auf den primären Endpunkt auf (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit und Krankenhauseinweisung auf Grund von Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt). Als sekundärer Subgruppenbefund einer Negativstudie ist das Ergebnis nur als hypothesengenerierend zu werten.
- Bei Patient\*innen mit belastungsabhängiger Herzenge (Angina pectoris) gibt es Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Ivabradin. In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse der SIGNIFY-Studie bestand bei Patient\*innen mit belastungsabhängiger Herzenge ( $n = 12\ 049$  mit CCS  $\geq II$ ) ein signifikant erhöhtes Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, einem kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit und nicht-tödlichem Herzinfarkt (7,6% vs. 6,5%, HR 1,18 (95% KI 1,03; 1,35);  $p = 0,02$ ). Da in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivabradin und Placebo bestand, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nur als Risikosignal zu werten [312].

- Die aktuelle Studienlage gibt keinen Hinweis auf eine Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch langwirksame Nitrate und Ranolazin: Zwei große RCT untersuchten die Gabe von langwirksamen Nitraten nach akutem Koronarsyndrom (ISIS-4: n = 58 050, Nachbeobachtung 5 Wochen; GISSI-3: n = 19 394, Nachbeobachtung 6 Wochen). Beide RCT wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Gesamtsterblichkeit auf [313,314]. Bei Patient\*innen mit stabiler KHK gibt es wenige Daten aus randomisierten Studien zu kardiovaskulären Endpunkten. Eine Metaanalyse fand – bei sehr geringen Ereigniszahlen – keinen Hinweis auf eine Beeinflussung des kombinierten Endpunkts aus kardial bedingtem Tod und Herzinfarkt durch langwirksame Nitrate [308]. Ein Cochrane-Review fand weder für Ranolazin als additive Therapie (3 RCT, n = 2 053, Nachbeobachtung 42–84 Tage) noch als Monotherapie (3 RCT, n = 6 249, Nachbeobachtung 37–643 Tage) einen Effekt auf die Gesamtsterblichkeit. Auch die Häufigkeit von Herzinfarkten wurde nicht signifikant beeinflusst. [310]

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

## 7.7 Weitere Maßnahmen

### 7.7.1 Grippeschutzimpfung

#### Empfehlung

**7-20 | e | betätigt 2024**

Betroffenen mit KHK sollte eine jährliche Grippeschutzimpfung empfohlen werden. Zu weiteren Schutzimpfungen wird auf die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) verwiesen.



#### Rationale

Die Autor\*innen der NVL empfehlen, in Anlehnung an die Empfehlung der Ständigen Impfkommission, Patient\*innen mit einer KHK eine Grippeschutzimpfung anzubieten. Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die begrenzte Evidenzlage wieder.

#### Empfehlungsgrundlage

Es werden die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) herangezogen [315] sowie ergänzend eine epidemiologische Studie [316].

#### Evidenzbeschreibung

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

Ergänzend wurde eine selektiv recherchierte epidemiologische Studie mit einem "self-controlled case series"-Design herangezogen, welche die Assoziation zwischen einem positiven Labortest auf Influenzaviren und einer Krankenhausseinweisung auf Grund eines akuten Herzinfarkts untersucht (n = 364) [316]. Innerhalb einer Woche nach positivem Influenzatest bestand ein sechsfach erhöhtes Risiko, auf Grund eines Herzinfarkts stationär behandelt zu werden, im Vergleich zu dem Jahr vor und nach der Influenzainfektion (IR 6,05 (95% KI 3,86; 9,50)) [316].

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Da Patient\*innen mit symptomatischer KHK ein erhöhtes Risiko haben, einen (Re-)Infarkt zu erleiden, profitieren sie nach Einschätzung der Autor\*innen der NVL von einer Vermeidung auslösender Ereignisse. Die Autor\*innen der NVL empfehlen daher, Patient\*innen mit einer KHK eine Influenzaimpfung anzubieten. Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die begrenzte Evidenzlage wider.

## 7.7.2 Komplementäre und alternative Therapien

### Empfehlung

#### 7-21 | e | betätigt 2024

Komplementäre und alternative Therapien (z. B. Chelattherapie, Phytotherapie, Vitamin supplementierung und Omega-3-Fettsäuren) sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.



### Rationale

Um die Adhärenz bei der empfohlenen Therapie mit im Nutzen belegter Medikamente nicht durch Gabe weiterer Wirkstoffe zu gefährden, raten die Autor\*innen der Leitlinie vom Gebrauch zusätzlicher oder alternativer Substanzen explizit ab. Sie sieht ein hohes Schadenspotential, weshalb eine starke Negativempfehlung ausgesprochen wird.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung stützt sich auf eine Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten [292].

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung der Autor\*innen der NVL hat die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren eine besonders hohe Praxisrelevanz. Exemplarisch wurde deshalb eine Suche nach Übersichtsarbeiten zu Omega-3-Fettsäuren durchgeführt. Ein systematischer Evidenzbericht prüfte ihre Anwendung bei Patient\*innen mit Zustand nach Herzinfarkt und erhaltener systolischer Pumpfunktion. Weder in Form angereicherter Nahrungsmittel (z. B. Margarine) noch in Form von Omega-3-Kapseln wurde ein statistisch signifikanter Effekt auf die Gesamtsterblichkeit oder die Re-Infarkt-Rate berichtet [292]. Um die Adhärenz bei der empfohlenen Therapie mit im Nutzen belegter Medikamente nicht durch Gabe weiterer Wirkstoffe zu gefährden, raten die Autor\*innen der Leitlinie vom Gebrauch zusätzlicher oder alternativer Substanzen explizit ab.

## 8 Invasive Therapie (PCI bzw. CABG)

### Vorbemerkung

Die Leitliniengruppe beobachtet die internationale Evidenz zum prognostischen Vorteil der invasiven Verfahren kontinuierlich. Sollten sich relevante Neuerungen ergeben, wird dieses Kapitel erneut bearbeitet.

### 8.1 Einführung und Hintergrund

Die in diesem Kapitel dargestellten Maßnahmen dienen dazu, Gruppen zu identifizieren, die von einer invasiven Therapie in Bezug auf die Therapieziele „Symptomatik und Lebensqualität“ bzw. „Verbesserung der Prognose“ einen Nutzen haben. Dabei wird vorausgesetzt, dass eine stenosierende KHK (siehe Kapitel 3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK) vorliegt, z. B. nach einem nicht-invasiven Ischämie-Nachweis bei symptomatischen Patient\*innen (Angina pectoris oder Äquivalent, Definition siehe Kapitel 3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK). Parallel zu eventuellen invasiven Maßnahmen sind deshalb Medikamente und Verhaltensänderungen sinnvoll (siehe auch Kapitel 3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK, 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie und 7 Medikamentöse Therapie).

Die im Kontext einer invasiven Therapie relevanten diagnostischen, interventionellen und operativen Maßnahmen sind unterschiedlich invasiv (perkutane Koronarintervention zur koronaren Reperfusion im Rahmen der Herzkatherisierung (PCI) bzw. operativer, aortokoronarer Bypass (CABG)); sie unterscheiden sich auch darin, wie sie den genannten Therapiezielen dienen. Die Abwägung von Aufwand, Ausmaß des Eingriffs, Risiko von Nebenwirkungen und dem individuell erfahrbaren Nutzen ist deshalb höchst komplex und abhängig von Wertvorstellungen und persönlichen Präferenzen sowohl von Patient\*innen als auch Behandelnden.

Es ist deshalb unangemessen, bei Menschen mit vermuteter oder nachgewiesener KHK aus Befunden gleichsam automatisch bestimmte Behandlungskonsequenzen zu ziehen. Diese Leitlinie empfiehlt deshalb an wesentlichen Punkten des Entscheidungsalgorithmus den Einsatz von Entscheidungshilfen. Mit deren Hilfe sollen Betroffene die sehr unterschiedlichen Optionen des weiteren Vorgehens verstehen und eine eigene Präferenz dazu entwickeln können.

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

### 8.2 Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) als Unterstützung bei der invasiven Therapie

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

#### Rationale

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

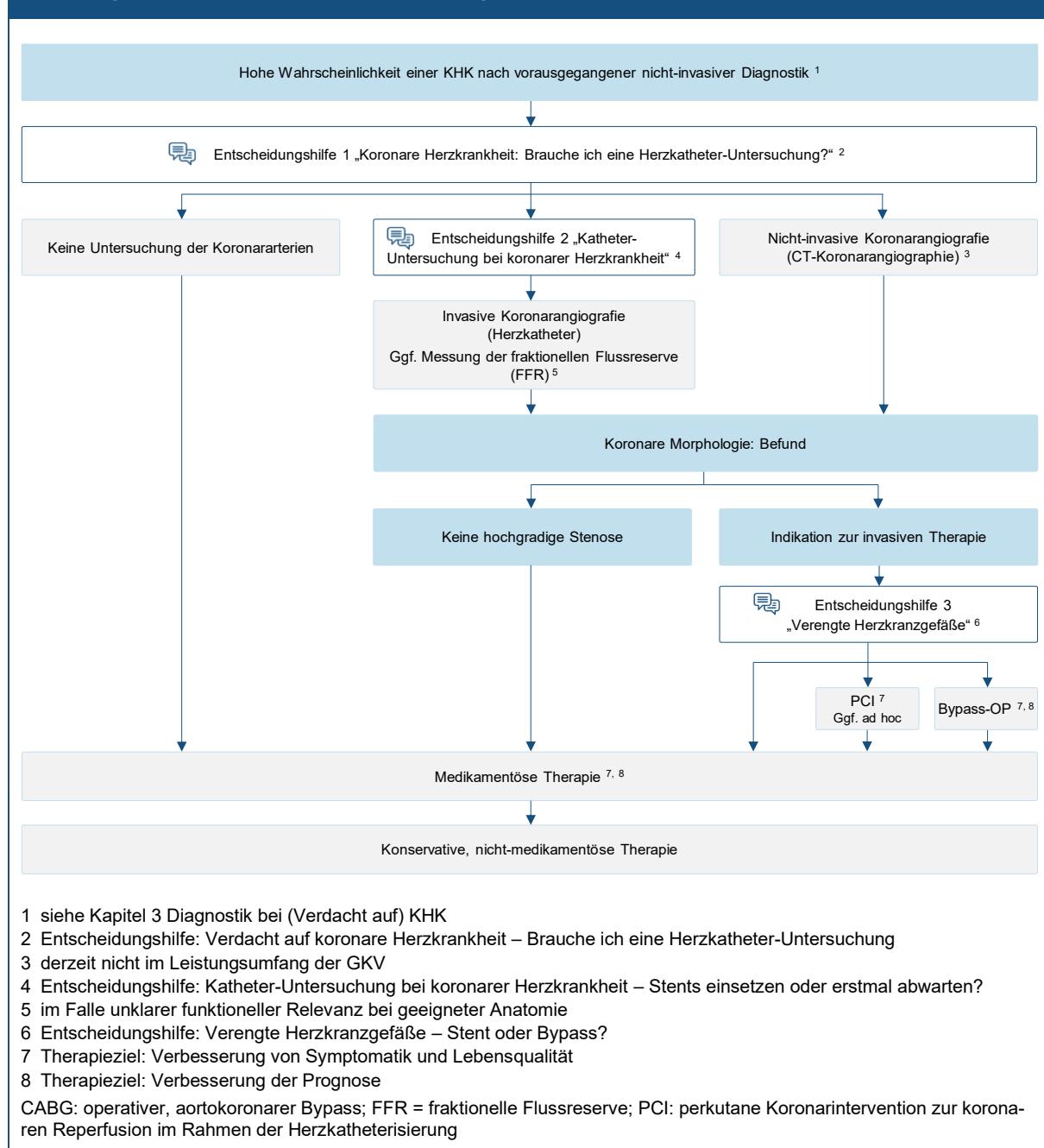
#### Evidenzbeschreibung

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

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

### 8.3 Allgemeine Empfehlungen: Entscheidung über die invasive Therapie

**Abbildung 8: Invasive Therapie und Vorlauf-Diagnostik bei stabiler KHK (Erstpräsentation)**



### 8.3.1 Therapieziel Verbesserung der Prognose

#### Empfehlungen

##### 8-1 | e | bestätigt 2024

Patient\*innen mit hochgradigem Verdacht auf eine stenosierende KHK nach nicht-invasiver Diagnostik (siehe Kapitel 3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK) sollen vor weiteren Untersuchungen mit der "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?" beraten werden (siehe Abbildung 8). Diese Beratung soll dokumentiert werden.



#### Rationale

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

#### Evidenzbasis

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

#### Hinweis: Entscheidungssituation

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

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

## Evidenzbeschreibung

Zur invasiven Therapie bei prognostischer Indikation: Siehe Empfehlung 8-2.

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

## Entscheidungshilfe für Patient\*innen

Die "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)) beschreibt das Ziel der Untersuchung sowie die zur Verfügung stehenden invasiven Verfahren mit ihren Effektstärken bei unterschiedlichen Subgruppen. Sie beruht auf den Inhalten der unter Empfehlung 8-2 beschriebenen Evidenz. Bei konservativ Behandelten ergibt sich innerhalb von 3 Jahren bei etwa einem Drittel wegen unzureichend beherrschbarer Symptomatik die Indikation zur invasiven Therapie [319,320].

Empfehlung	
<b>8-2   e   bestätigt 2024</b>	
a)	↓↓
Patient*innen, die zu einer Bypass-OP mit dem Ziel der Lebensverlängerung nicht bereit sind oder bei denen eine Kontraindikation dafür besteht, sollen keine invasive Diagnostik zur Abklärung der koronaren Morphologie erhalten.	
b)	↑↑
Patient*innen sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine Bypass-OP abhängig von der Schwere der Erkrankung (3GE, höherer Syntax-Score, Diabetes, Hauptstammstenose, Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion) einen möglichen Überlebensvorteil bietet (siehe "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?"). Die Schwere der Erkrankung kann allerdings ohne Bildgebung nicht adäquat bewertet werden, so dass ein möglicher Überlebensvorteil der Bypass-OP ggf. therapeutisch nicht genutzt werden kann.	
c)	↔
Patient*innen, bei denen die Bypass-OP in den oben genannten Situationen keine Option darstellt, kann eine PCI angeboten werden.	
d)	↑↑
Patient*innen sollen darüber aufgeklärt werden, dass für einen möglichen Überlebensvorteil der PCI keine Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt (siehe "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?").	

## Rationale

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

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

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

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

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

### **Evidenzbasis und Versorgungsproblem**

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

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

### **Evidenzbeschreibung**

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

### *Prognostische Relevanz einer invasiven Therapie vs. OMT (ISCHEMIA)*

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

Folgende Aspekte schränken die Aussagekraft für bestimmte Gruppen ein:

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

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

### *Prognostische Relevanz für relevante Subgruppen*

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

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

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

**Tabelle 22: Übersicht über die Effektstärken für den Endpunkt Gesamtmortalität**

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

Vergleich	HR (95% KI)	Evidenzqualität
<b>Diabetes</b>		
PCI vs. CABG [323]	<b>1,44 (1,20; 1,74)</b>	hoch
PCI or CABG vs. OMT <sup>1</sup>	Keine Daten <sup>1</sup>	
<b>Syntax Score ≥ 33</b>		
PCI vs. CABG [323]	<b>1,52 (1,15; 2,02)</b>	hoch
PCI or CABG vs. OMT <sup>1</sup>	Keine Daten <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Keine Identifikation von Primärpublikationen bei update-Recherche (ab 2014)

<sup>2</sup> Metaanalyse [322] Yusuf 1994 als Grundlage für die NVL-Empfehlung 2014, keine Bewertung der Evidenzqualität da wesentliche Parameter nicht berichtet und keine nachträgliche Recherche der Primärstudien

<sup>3</sup> Downgrading wegen Risk of Bias, Inkonsistenz, Impräzision

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

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

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

### Entscheidungshilfe für Patient\*innen

Die "Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)) beschreibt das Ziel der Untersuchung sowie die zur Verfügung stehenden invasiven Verfahren mit ihren Effektstärken bei unterschiedlichen Subgruppen. Sie beruht auf den Inhalten der unter Empfehlung 8-2 beschriebenen Evidenz. Bei konservativ Behandelten ergibt sich innerhalb von 3 Jahren bei etwa einem Drittel wegen unzureichend beherrschbarer Symptomatik die Indikation zur invasiven Therapie [319,320].

#### Empfehlung

##### 8-3 | e | bestätigt 2024

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



## Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz bezüglich des Überlebensvorteils der PCI als unzureichend (sehr niedrig) ein. Um im Sinne der Autonomie eine informierte Entscheidung treffen zu können, ist es notwendig, dass Patient\*innen die Vor- und Nachteile der ad-hoc PCI (sofortige Intervention in derselben Sitzung) und einem konservativen Vorgehen (Re-Angiographie mit Intervention nur bei konservativem Therapieversagen) abwägen können. Die ad-hoc PCI vermeidet einen zweiten Eingriff und reduziert damit das Risiko von Komplikationen und die Strahlenbelastung. Andererseits sind zwei Drittel dieser Eingriffe unnötig, da Beschwerden durch die KHK auch konservativ zu beherrschen wären [320]. Insbesondere ethische Erwägungen sowie die Evidenz zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen begründen den starken Empfehlungsgrad. Davon getrennt zu betrachten ist eine primär symptomatische Indikation für eine invasive Abklärung der Gefäßanatomie (siehe Empfehlung 8-5).

## Evidenzbasis

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

## Evidenzbeschreibung

Zum prognostischen Nutzen der invasiven Therapie: siehe Empfehlung 8-2.

Zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen: siehe Empfehlung 8-1.

## Entscheidungshilfe für Patient\*innen

Diese Empfehlung bezieht sich auf die Vorbereitung zur Koronarangiographie aus prognostischer Indikation. Die "Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit – Stents einsetzen oder erstmal abwarten?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)) behandelt den Fall, dass die invasive Koronarangiographie relevante Stenosierungen zeigt, die einer perkutanen Intervention zugänglich sind (vor allem 1-GE ohne proximale LAD).

### Empfehlungen

#### 8-4 | e | bestätigt 2024

Bei einer Mehrgefäßerkrankung oder Hauptstammstenose sollen Patient\*innen mit der "Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße – Stent oder Bypass?" beraten werden (siehe Abbildung 8). Diese Beratung soll dokumentiert werden.



## Rationale

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

## Evidenzbasis

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

## Evidenzbeschreibung

Zum Nutzen der invasiven Verfahren: siehe Empfehlung 8-2.

Zur Wirksamkeit von Entscheidungshilfen: siehe Empfehlung 8-1.

## Entscheidungshilfe für Patient\*innen

Die "Entscheidungshilfe: Verengte Herzkrankgefäß – Stent oder Bypass?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)) informiert über die Optionen Bypass-OP und PCI. Sie macht deutlich, dass von den möglichen invasiven Maßnahmen nur für die Bypass-OP sichere Evidenz bezüglich eines Überlebensvorteils nachgewiesen wurde. In dieser Situation kann eine PCI dem Therapieziel „Verbesserung der Symptomatik“ dienen. In Bezug auf dieses Therapieziel wirkt die Bypass-OP am nachhaltigsten (durchschnittliche Zeitspanne bis zu weiterem Eingriff), gefolgt von der PCI und dann der konservativen Behandlung. Bei allen Strategien werden gleichzeitig medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Prognose und Verhaltensumstellungen empfohlen (siehe auch Kapitel 3 Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK und 7 Medikamentöse Therapie).

### 8.3.2 Therapieziel Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität

#### Empfehlung

##### 8-5 | e | bestätigt 2024

Bei einer konservativ nicht ausreichend behandelbaren Symptomatik (Angina pectoris oder Äquivalente) soll bei geeigneter Morphologie (nach invasiver Diagnostik) eine invasive Therapie angeboten werden.



#### Rationale

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

#### Evidenzbasis

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

#### Evidenzbeschreibung

In einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurden mehrere Metaanalysen identifiziert, die untersucht haben, ob die PCI in Kombination mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie einen Effekt auf die Symptomatik hat [320,349–353]. Davon zeigen drei Metaanalysen eine Verbesserung der Symptomatik nach PCI [320,349,352], drei Metaanalysen zeigen keinen Unterschied [350,351,353]. Die Wirksamkeit der Bypass-OP in Bezug auf die Symptomatik der KHK wurde in der Metaanalyse von Yusuf et al. gezeigt [322]. Die Wirksamkeit kann auch indirekt aus der Überlegenheit im Vergleich zur PCI geschlossen werden. Belegt wird das zum Beispiel durch die längere Zeit bis zu einer notwendigen erneuten invasiven Therapie nach Bypass-OP im Vergleich zu PCI (u. a. [354,355]). Zwei neue Studien untersuchen gezielt den Effekt der PCI auf symptombezogene Endpunkte bzw. Lebensqualität: ORBITA [347] vergleicht die PCI mit einer Sham-Intervention und findet sechs Wochen nach Intervention keinen signifikanten Unterschied bezüglich des 6-Minuten-Gehtests (primärer Endpunkt) sowie der Lebensqualität (sekundärer Endpunkt). Zwar spricht der verblindete Sham-Vergleich für geringeres Verzerrungsrisiko. Limitierend ist jedoch die geringe Zahl der Teilnehmenden ( $n = 230$ , randomisiert wurden 200), sowie die sehr unterschiedliche Dropout-Rate (1% Intervention vs. 8% Kontrolle). Vor allem aber waren nach der Optimierung der medikamentösen Therapie in der Run-in-Phase 25% der Patient\*innen nahezu symptomfrei (CCS 0 bzw. 1), so dass keine symptomatische Indikation für eine invasive Therapie mehr bestand. Diese Verzerrungen könnten die fehlenden Effekte erklären. ISCHEMIA untersuchte den Nutzen einer invasiven Diagnostik und anschließender invasiver Therapie (CABG oder PCI) vs. optimale medikamentöse Behandlung. Bezüglich der Symptomatik zeigte sich eine Verbesserung gegenüber baseline in beiden Behandlungsgruppen, die allerdings in der Interventionsgruppe deutlicher ausfiel (mean SAQ Summary Scores  $84,7 \pm 16$  vs.  $81,8 \pm 17$  nach drei Monaten,  $87,2 \pm 15$  vs.  $84,2 \pm 16$  nach 12 Monaten und  $88,6 \pm 14$  vs.  $86,3 \pm 16$

nach 36 Monaten). Limitierend ist hier die fehlende Verbindung, die insbesondere bei patientenberichteten Outcomes ein höheres Verzerrungsrisiko zugunsten der Intervention birgt.

## 8.4 Wahl des invasiven Verfahrens

In diesem Abschnitt wird vorausgesetzt, dass die grundsätzliche Entscheidung für eine invasive Therapie getroffen worden ist. Die Wahl zwischen der perkutanen Koronarintervention (PCI) und operativen Verfahren (Bypass-OP) hängt in dieser Situation von den Präferenzen der Betroffenen, von morphologisch-anatomischen Kriterien, die das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung beschreiben, und wesentlich von Komorbiditäten ab. Das perioperative und periinterventionelle Risiko einer invasiven Therapie muss gegen die zu erwartenden Langzeitergebnisse abgewogen werden. Mit der "Entscheidungshilfe: Verengte Herzkrankgefäß – Stent oder Bypass?" (siehe Patientenblätter und Entscheidungshilfen bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)) werden Betroffene in diesen Prozess einbezogen.

Die Studien, welche die beiden Therapieverfahren vergleichen, haben gezeigt, dass weder die PCI noch die operative Therapie alleine das ganze Indikationsspektrum für Menschen mit KHK abdecken können. Aus der Kombination von Risikofaktoren einerseits (LV-Funktion, Alter, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus etc.) und dem Ausmaß der KHK andererseits (Hauptstammstenose, Ein-/Mehrgefäß-KHK, chronische Verschlüsse usw.) ergeben sich zahlreiche Kombination (Untergruppen), für die nur teilweise randomisierte kontrollierte Studien vorliegen. Es bestehen durchaus Diskrepanzen zwischen den in publizierten Studien untersuchten Stichproben und den in dieser Leitlinie behandelten Gruppen der Patient\*innen. Dasselbe gilt für die hier interessierenden Technologien (z. B. DES verschiedener Generationen). Die sorgfältige Analyse der vorhandenen Daten ermöglicht dennoch eine Therapieempfehlung für die meisten Betroffenen.

### Empfehlung

#### 8-6 | e | bestätigt 2024

Bei komplexen Koronarbefunden (SYNTAX-Score) soll über den Therapievorschlag im Herzteam entschieden werden.



### Rationale

Aus der Evidenz ergeben sich Hinweise (geringe Evidenzqualität) auf die Verbesserung der Indikations- und Behandlungsqualität und die Vermeidung von Selbstzuweisung (self-referral bias) sowie nicht angemessener Ad-hoc-Eingriffe durch den Einsatz von Herzteams [28,356,357]. Prinzipiell hält die Leitliniengruppe eine Diskussion im Herzteam vor einer Entscheidung zur Art der invasiven Therapie (PCI vs. Bypass-OP) bei Patient\*innen mit stabiler koronarer Herzerkrankung für sinnvoll. Die besonderen Herausforderungen komplexer Koronarbefunde (SYNTAX-Score) begründen neben der Evidenz den starken Empfehlungsgrad.

### Evidenzbasis

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

### Vertiefende Information: Herzteam

Das Herzteam besteht aus Kardiolog\*innen, Herzchirurg\*innen und gegebenenfalls anderen Disziplinen und soll unter Berücksichtigung des Risikoprofils, der technischen Machbarkeit, den periinterventionellen Risiken und des zu erwartenden langfristigen Therapieerfolges eine befangenheitsfreie Therapieempfehlung erarbeiten. Diese Therapieempfehlung ist in der Krankenakte zu dokumentieren, insbesondere, wenn sie zu Abweichungen von den in den Leitlinien formulierten Grundsätzen führt. In Vorbereitung der Herzteamsitzung sollte der SYNTAX-Score berechnet werden. Des Weiteren ist es sinnvoll, das operative Risiko anhand des Euroscore-II bzw. STS-Score zu berechnen. In Kliniken mit On-site-Herzchirurgie kann das Herzteam in regelmäßigen Abständen zu Fallbesprechungen und auch ad-hoc zusammenkommen. Für Praxen oder Kliniken ohne Herzchirurgie ist es wichtig, Protokolle zu etablieren, die die Hinzuziehung von und Abstimmung mit Fachärzt\*innen der Herzchirurgie beschreiben.

## 8.4.1 Koronare Eingefäßerkrankung – Isolierte Stenose des RIVA

### Empfehlung

#### 8-7 | e | bestätigt 2024

Patient\*innen mit koronarer Eingefäßerkrankung mit proximaler RIVA-Stenose soll eine PCI oder Bypass-OP empfohlen werden. Die PCI ist weniger invasiv, bezüglich der Notwendigkeit einer Reintervention ist sie der Bypass-OP jedoch unterlegen.

↑↑

### Rationale

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

### Evidenzbasis

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

### Evidenzbeschreibung

Eine der identifizierten Metaanalysen umfasst neun RCTs mit 1 210 Teilnehmenden und einem Follow-up von bis zu fünf Jahren [358], die andere umfasst sechs RCTs und zwei nicht randomisierte Studien mit 1 952 Teilnehmenden und einem Follow-up von vier Jahren [359]. In beiden Analysen zeigt sich kein signifikanter Unterschied für Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zwischen PCI und Bypass-OP, aber bei PCI ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Angina pectoris und ein fast fünffach erhöhtes Risiko für eine erneute invasive Therapie des RIVA (Ramus interventricularis anterior) innerhalb von fünf Jahren.

Eine randomisierte Studie mit 220 Teilnehmenden (PCI mit BMS vs. MIDCAB) zeigte im Zehn-Jahresverlauf bei PCI eine dreifach erhöhte Notwendigkeit für eine erneute invasive Therapie am Zielgefäß [360]. Eine randomisierte Studie mit 130 Teilnehmenden (PCI mit DES vs. MIDCAB) zeigte nach einem Jahr keinen Unterschied bezüglich Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, aber eine höhere Notwendigkeit einer erneuten invasiven Therapie in der PCI-Gruppe (6,2% vs. 0%; p = 0,21 für Nicht-Unterlegenheit) [361].

## 8.4.2 Mehrgefäßerkrankung

### Empfehlung

#### 8-8 | e | bestätigt 2024

Patient\*innen mit koronarer Mehrgefäßerkrankung soll eine invasive Therapie gemäß folgender Tabelle angeboten werden:

Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad		Literatur
	Bypass-OP	PCI	
1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑	Expertenkonsens
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≤ 22	↑↑	↑↑	[354,362]
2-GE mit proximaler RIVA-Stenose, SyS ≥ 23	↑↑	↑	[354,362]
3-GE, SyS ≤ 22	↑↑	↑	[354,363]
3-GE, SyS ≥ 23	↑↑	nicht empfohlen	[354,362,363]

↑↑

## Rationale

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

## Evidenzbasis

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

## Evidenzbeschreibung

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

Bei der MASS-II-Studie hatten mit PCI Behandelte gegenüber der operativen Gruppe in Bezug auf kardialen Tod, Myokardinfarke und die Notwendigkeit der invasiven Therapie nach zehn Jahren ein 1,46fach (95% KI 1,06; 2,02);  $p = 0,021$  erhöhtes Risiko [364].

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

Besonders relevant ist die SYNTAX-Studie, bei der 1 800 Patient\*innen mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose für eine Bypass-OP oder PCI mit DES randomisiert wurden [366]. Eine Besonderheit der Studie bestand in der Einführung des SYNTAX-Score zur Kategorisierung des Ausmaßes der KHK. Hiernach wurde das Ausmaß der KHK mit einem Score  $\leq 22$  als niedrig, mit einem Score zwischen 23 und 32 als intermediär und mit einem Score  $\geq 33$  als schwer bewertet. Nach einem Jahr erreichten 12,4% in der Bypass-OP-Gruppe und 17,8% in der PCI-Gruppe den primären kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und erneuter invasiver Therapie am Zielgefäß (MACCE) ( $p = 0,002$ ). Während die Endpunkte Tod (3,5% vs. 4,4%;  $p = 0,37$ ) und Myokardinfarkt (3,3% vs. 4,8%;  $p = 0,11$ ) nach einem Jahr für die gesamte Kohorte nicht unterschiedlich waren, zeigte sich ein Unterschied bezüglich Schlaganfall zugunsten der PCI (2,2% vs. 0,6%;  $p = 0,003$ ) und bezüglich erneuter invasiver Therapie für die Bypass-OP (5,9% vs. 13,5%;  $p < 0,001$ ) [366]. Nach fünf Jahren zeigte sich für die Bypass-OP-Gruppe eine signifikante Reduktion der kombinierten MACCE-Rate von 26,9% im Vergleich zu 37% ( $p < 0,001$ ), desgleichen für die meisten der individuellen Komponenten einschließlich kardialer Tod (5,3% vs. 9,0%;  $p = 0,003$ ), Myokardinfarkt (3,8% vs. 9,7%;  $p < 0,001$ ) und erneute invasive Therapie (14% vs. 26%;  $p < 0,001$ ). Kein Unterschied zeigte sich bezüglich der Gesamt mortalität (11,4% vs. 13,9%;  $p = 0,10$ ) oder Schlaganfall (3,7% vs. 2,4%;  $p = 0,09$ ). Zusätzlich wurden unter anderem folgende Subgruppen ausgewertet [363]:

- Erkrankte mit hohem SYNTAX-Score ( $\geq 33$ ) nach fünf Jahren: Die MACCE-Rate war signifikant niedriger in der Bypass-OP-Gruppe (26,8% vs. 44,0%;  $p < 0,0001$ ). Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Infarkten und erneuter invasiver Therapie in der PCI-Gruppe im Vergleich zur Bypass-OP-Gruppe. Außerdem war die Gesamt mortalität (11,4% vs. 19,2%;  $p = 0,005$ ) und kardiale Mortalität (4,9% vs. 13,6%;  $p = 0,0002$ ) in der Bypass-OP-Gruppe signifikant niedriger.
- Erkrankte mit intermediärem SYNTAX-Score (23–32) nach fünf Jahren: Die MACCE-Rate war signifikant niedriger in der Bypass-OP-Gruppe (25,8% vs. 36%;  $p = 0,008$ ). Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Infarkten und erneuter invasiver Therapie in der PCI-Gruppe im Vergleich zur Bypass-OP-Gruppe.
- Erkrankte mit Dreigefäßerkrankung ohne Hauptstammstenose (prädefinierte Subgruppe) nach fünf Jahren: Die MACCE-Rate war 50% höher in der PCI Gruppe als in der Bypass-OP-Gruppe (24,2% vs. 37,5%;  $p < 0,0001$ ). Für die Gruppe mit intermediärem SYNTAX-Score ergab sich bezüglich der MACCE-Rate ebenso ein signifikanter Unterschied zugunsten der Bypass-OP (22,6% vs. 37,9%;  $p = 0,0008$ ) wie für die Gruppe mit hohem SYNTAX-Score (24,1% vs. 41,9%;  $p = 0,0005$ ) [363].

Diese Daten werden durch zwei grosse Register unterstützt. Im ASCERT-Register wurden die Daten von elektiv behandelten Patient\*innen mit koronarer Zwei- oder Dreigefäßerkrankung im Alter ab 65 Jahren mit Propensity-Scores adjustiert verglichen (86 244 nach Bypass-OP und 103 549 nach PCI, davon 78% DES). Nach vier Jahren zeigte sich eine niedrigere Mortalität in der Bypass-OP-Gruppe (16,4% vs. 20,8%, Risk Ratio: 0,79 (95% KI 0,76; 0,82)). Dieser Benefit zeigte sich auch in sämtlichen Untergruppen (Diabetes mellitus/kein Diabetes mellitus, normale oder eingeschränkte LVF, COPD, Niereninsuffizienz, hohes oder niedriges Risiko) [367]. In einer weiteren Propensity-adjustierten Studie (REAL/RERIC Register) wurden die Daten von Erkrankten mit Zwei- oder Dreigefäßerkrankung und/oder Hauptstammstenose, die entweder operiert wurden (5 504) oder eine PCI erhielten (6 246, 50% DES) verglichen. Je 2 762 Erkrankte pro Gruppe konnten „gematcht“ werden. In dieser Kohorte war die PCI mit einem höheren Mortalitätsrisiko (HR 1,6 (95% KI 1,4; 1,8);  $p < 0,0001$ ), einer höheren Infarktrate (HR 3,3 (95% KI 2,7; 4,0);  $p < 0,0001$ ) und mehr erneuten invasiven Therapie (HR 4,5 (95% KI 3,8; 5,2);  $p < 0,0001$ ) nach fünf Jahren verbunden. Bezuglich Schlaganfall zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR 1,1 (95% KI 0,9; 1,4);  $p = 0,43$ ). Das Ergebnis bestätigte sich auch für eine Propensity-adjustierten Analyse, die ausschließlich Behandelte mit DES einschloss (signifikant bessere Überlebensrate, signifikant geringere Infarkt- und Reinterventionsrate für Bypass-OP als für PCI mit DES). Wie auch bei der SYNTAX-Studie war der Vorteil der Bypass-OP ausgeprägter bei komplexer KHK (Dreigefäßerkrankung oder Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit Hauptstammstenose) sowie bei reduzierter LVF, begleitender Herzinsuffizienz und Diabetes [368].

Systematische Übersichtsarbeiten unterstützen diese Ergebnisse [354,362,369]. Deb et al. empfehlen bei einer Dreigefäßerkrankung und intermediären oder hohen SYNTAX-Scores ( $\geq 23$ ) die Bypass-OP und bei niedrigen SYNTAX-Scores ( $\leq 22$ ) Bypass-OP oder PCI. Bei einer Zweigefäßerkrankung mit RIVA-Stenose sind Bypass-OP oder PCI denkbar, bei komplexeren Läsionen oder einem intermediären oder hohen SYNTAX-Score wird jedoch die Bypass-OP empfohlen [362]. In einer auf aktuelle Studien beschränkten Metaanalyse zum Vergleich von PCI und Bypass-OP wurden die langfristigen Auswirkungen (durchschnittliches Follow-up von 4,1 Jahren) analysiert. Dabei zeigten sich mit der Bypass-OP eine verminderte Gesamtmortalität (RR 0,73 (95% KI 0,62; 0,86);  $p < 0,001$ ), verminderte Myokardinfarkte (RR 0,58 (95% KI 0,48; 0,72);  $p < 0,001$ ) und weniger Reinterventionen (RR 0,29 (95% KI 0,21; 0,41);  $p < 0,001$ ). Allerdings war im operativen Arm die Schlaganfallrate tendenziell erhöht (RR 1,36 (95% KI 0,99; 1,86);  $p = 0,06$ ) [354].

Zusammenfassend ist die Bypass-OP bei der koronaren Mehrgefäßkrankung mit einem SYNTAX-Score von  $\geq 23$  im Vergleich zur Behandlung mit PCI mit DES vorteilhaft in Bezug auf Mortalität, Myokardinfarkt und der Notwendigkeit einer Reintervention.

#### 8.4.3 Mehrgefäßkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus

##### Empfehlung

###### **8-9 | e | bestätigt 2024**

Menschen mit Diabetes mellitus und koronarer Mehrgefäßkrankung soll als invasives Verfahren die Bypass-OP angeboten werden.



##### Rationale

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

##### Evidenzbasis

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

### Evidenzbeschreibung

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

Von historischem Interesse ist die BARI-2D-Studie, eine randomisierte Studie, die bei 2 368 Erkrankten untersucht hat, ob die medikamentöse Therapie alleine oder in Kombination mit PCI oder Bypass-OP besser ist. Dabei wurde das invasive Verfahren vom behandelnden Kliniker bestimmt. Nur 30% hatten eine koronare Dreigefäßerkrankung und weniger als 20% hatten eine Beteiligung des proximalen RIVA. Während sich für die invasive Behandlung insgesamt kein Vorteil zeigte, hatten die Bypass-Operierten im Gegensatz zur PCI ein signifikant geringeres Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (69,5% vs. 77,6%; p = 0,001) [371].

Zwei randomisierte Studien bestätigen den Vorteil der Operation gegenüber der PCI bei Menschen mit Diabetes. In der CARDIA-Studie wurden 510 Patient\*innen randomisiert für Bypass-OP oder PCI (mit BMS oder DES) [372]. Der primäre Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall) wurde nach einem Jahr bei 10,5% in der Bypass-Gruppe und bei 13,0% in der PCI-Gruppe erreicht (HR 1,25 (95% KI 0,75; 2,09) zugunsten der Bypass-OP). Non-inferiority wurde für die PCI nicht erreicht (p = 0,39). Bei der größer angelegten FREEDOM-Studie wurden 1 900 Erkrankte mit Diabetes randomisiert (Bypass-OP oder PCI mit DES). Der primäre Endpunkt wurde nach fünf Jahren (Tod, MI, Schlaganfall) von 18,7% in der Bypass-Gruppe und 26,6% in der PCI-Gruppe erreicht (p = 0,005). Der Vorteil für die Bypass-OP im Vergleich zur PCI ergab sich aus den signifikant unterschiedlichen Raten für Myokardinfarkt (6,0% vs. 13,9%; p < 0,001) und Tod (10,9% vs. 16,3%; p = 0,049). Die Schlaganfallrate war im PCI-Arm niedriger (5,2% vs. 2,4%; p = 0,03) [373]. Die Mortalitätsunterschiede weiten sich zum Ende der Studie weiter zugunsten der Bypass-Chirurgie aus; ein Phänomen, das auch in anderen Studien zu beobachten ist [367,372].

Die Analyse der Daten von Menschen mit Diabetes aus der SYNTAX-Studie (bezogen auf die gesamte Kohorte) zeigen nach fünf Jahren ebenfalls eine höhere MACCE-Rate für die PCI (29,0% vs. 46,5%; p < 0,001), vor allem wegen der signifikant höheren Reinterventionsrate und einem signifikant höheren Risiko für kardialen Tod in der PCI-Gruppe. Im Gegensatz zu Erkrankten ohne Diabetes war der Unterschied in der Rate der invasiven Therapie auch in der Gruppe der Erkrankten mit niedrigem SYNTAX-Score zu sehen (39,4% vs. 17,2%; p = 0,006) [374]. In der 10 Jahresnachbeobachtung nähern sich die Daten in Bezug auf die Todesfälle an (Tod zum 10 Jahreszeitpunkt, PCI vs. CABG; Menschen mit Diabetes 36,4% (n = 80) vs. 34,5% (n = 72); aHR 1,15 (95% KI 0,80; 1,65); Menschen ohne Diabetes 25,8% (n = 168) vs. 21,4% (n = 140); aHR 1,30 (95% KI 1,01; 1,66)) [375].

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

#### 8.4.4 Hauptstammstenose

Empfehlung	
<b>8-10   e   bestätigt 2024</b>	
Patient*innen mit Hauptstammstenose und einem SYNTAX-Score ≤ 22 soll die PCI oder die Bypass-OP gleichermaßen angeboten werden.	↑↑
<b>8-11   e   bestätigt 2024</b>	
Patient*innen mit Hauptstammstenose und mäßig ausgeprägter Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score von 23 bis 32) soll primär die Bypass-OP, nachrangig eine PCI angeboten werden.	↑↑
<b>8-12   e   bestätigt 2024</b>	
Patient*innen mit Hauptstammstenose und Mehrgefäßerkrankung (SYNTAX-Score ≥ 33) soll die Bypass-OP angeboten werden.	↑↑

## Rationale

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

## Evidenzbasis

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

## Evidenzbeschreibung

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

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

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

Seitdem im CASS-Register erstmals gezeigt worden ist, dass sich durch die operative Behandlung der Hauptstammstenose im Vergleich zur medikamentösen Therapie ein Überlebensvorteil erreichen lässt, hat sich die Bypass-OP als Therapie der Wahl zur Behandlung der Hauptstammstenose etabliert [378]. Frühere vergleichende Studien mit BMS haben keinen Vorteil für die PCI bei der Behandlung der Hauptstammstenose gegenüber der Bypass-OP gezeigt [379]. Zwei pathophysiologische Überlegungen wurden zudem gegen die PCI vorgebracht: 1) in bis zu 80% ist die Bifurkation des Hauptstamms beteiligt, was ein hohes Restenose-Risiko beinhaltet, und 2) bis zu 80% der Erkrankten haben zusätzlich zur Hauptstammstenose noch eine koronare Mehrgefäßerkrankung, sodass ohnehin eine Indikation zur Operation besteht (siehe Kapitel 8.4.2 Mehrgefäßerkrankung) [380–382].

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

In einer Studie mit 201 Erkrankten mit isolierter Hauptstammstenose, die für die Bypass-OP ( $n = 101$ ) oder PCI mit DES der ersten Generation randomisiert wurden ( $n = 100$ ), wurde für den kombinierten Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall, invasive Therapie) mit 13,9% in der Bypass-OP-Gruppe und 19,0% in der PCI-Gruppe keine Non-Inferiority erreicht ( $p = 0,19$  für non-Inferiority), hauptsächlich aufgrund der höheren Rate der invasiven Therapie in der PCI-Gruppe [383].

In der SYNTAX-Studie wurden insgesamt 705 Teilnehmende mit Hauptstammstenose randomisiert [335,363]. Nach fünf Jahren war die MACCE-Rate mit 31% (in der Bypass-OP-Gruppe) und 36,9% (PCI-Gruppe mit DES der ersten Generation) nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,12$ ). In der niedrigen (31,5% vs. 30,4%) und intermediären SYNTAX-Score Gruppe (32,3% vs. 32,7%) war die MACCE-Rate nicht signifikant unterschiedlich und die Gesamt mortalität (7,9% vs. 15,1%,  $p = 0,02$ ) für die niedrige und intermediäre SYNTAX-Score-Gruppe in der Bypass-Gruppe erhöht. In der hohen SYNTAX-Score-Gruppe ( $\geq 33$ ) waren die MACCE-Rate (29,7% vs. 46,5%;  $p = 0,0005$ ) und die kardiale Mortalität (15,8% vs. 5,9%,  $p = 0,006$ ) in der Bypass-Gruppe signifikant niedriger. Die Gesamt mortalität war in der hohen SYNTAX-Score-Gruppe ( $\geq 33$ ) niedriger, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau (14,1% vs. 20,9%;  $p = 0,11$ ) [335]. Da die Hauptstammstenose zwar eine prädefinierte Gruppe innerhalb der SYNTAX-Studie darstellt, aber Nichtunterlegenheit für die PCI bei der Auswertung der gesamten Kohorte nicht erreicht wurde, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse allenfalls als Hypothesen-generierend zu behandeln.

Eine Metaanalyse (einschließlich der drei oben genannten Studien [363,381,383] und einem weiteren RCT mit 105 Teilnehmenden [384]) hat die Ein-Jahres-Ergebnisse in insgesamt 1 611 gepoolten Datensätzen analysiert [385]. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall, erneute invasive Therapie) war nach 1 Jahr bei 11,8% in der Bypass-Gruppe und bei 14,5% in der PCI-Gruppe erreicht ( $p = 0,11$ ). Bezuglich Mortalität bestanden keine Unterschiede, das Schlaganfallrisiko war in der Bypass-OP-Gruppe erhöht (1,7% vs. 0,1%;  $p = 0,013$ ) bei gleichzeitig signifikant niedrigerer Häufigkeit der invasiven Therapie (5,4% vs. 11,4%;  $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse werden durch weitere aktuelle Metaanalysen bestätigt (siehe auch Evidenztabellen) [355,362,386–389]. Zum Beispiel zeigt eine Analyse von insgesamt 16 randomisierten und nicht randomisierten Studien bei 5 674 Erkrankten mit Hauptstammstenose eine erhöhte MACCE-Rate für PCI aufgrund erhöhter Notwendigkeit der invasiven Therapie nach einem Jahr (OR 1,6;  $p < 0,0001$ ) [388]. Dies gilt auch bei der ausschließlichen Betrachtung von Studien (Metaanalyse von 14 Studien), die unter Verwendung von DES durchgeführt wurden. Auch hier ist das Risiko für MACCE nach 30 Tagen gleich, aber nach einem Jahr besser für die Bypass-OP [389].

Im Delta-Register wurden die Daten von 2 775 Erkrankten mit Hauptstammstenose untersucht, die entweder mit PCI (mit DES) oder chirurgisch behandelt wurden. Trotz eines signifikant höheren Anteils von Erkrankten mit Mehrgefäßerkranke in der Bypass-OP-Gruppe zeigte sich bezüglich des kombinierten Endpunkts MACCE bei einem medianen Follow-up von drei Jahren (adjusted HR 1,64 (95% KI 1,33; 2,03);  $p = 0,0001$ ) ein Vorteil für die Bypass-Chirurgie. Auch in einer Propensity gematchten Subgruppenanalyse blieb dieser Vorteil erhalten. Mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer zeigte sich zudem eine Aufspreizung der Ergebnisse bezüglich Myokardinfarkt und Tod mit einem Trend zugunsten der Bypass-OP [390].

Die Bewertung der Studien zur invasiven Therapie der Hauptstammstenose wird dadurch erschwert, dass 1) die Teilnehmenden häufig aufgrund einer rein visuell > 50% eingeschätzten Stenose eingeschlossen wurden, ohne dass eine objektive Quantifizierung oder ein Ischämienachweis erbracht werden musste und dass 2) häufig ein sehr begrenzter Nachbeobachtungszeitraum vorlag. Bis auf die Daten aus der SYNTAX-Studie ist das Follow-up der einschlägigen RCTs < drei Jahre; längere Laufzeiten weisen lediglich Beobachtungsstudien/Register auf. Damit können aufgrund der vorliegenden Studien keine sicheren Aussagen zur langfristigen Prognose der unterschiedlichen invasiven Verfahren gemacht werden. Da sich der Vorteil der Bypass-OP häufig aber erst in der langfristigen Nachbeobachtung ergibt, sollte bei fehlenden Langzeitdaten für den Vergleich PCI/Bypass-OP die Bypass-OP weiterhin als Standardverfahren angesehen werden. Bei hohem Operationsrisiko oder einfacher Stenosemorphologie (geringe Restenoserate) stellt die PCI eine sinnvolle Alternative dar.

#### 8.4.5 Zusammenfassung: Empfehlungen nach erfolgter Indikationsstellung

Zusammenfassend zeigt sich für die ausgeprägteren Formen der KHK (Mehrgefäßerkrankung, hoher SYNTAX-Score ([www.syntaxscore.org](http://www.syntaxscore.org)) ein Vorteil der Bypass-Chirurgie gegenüber der PCI. Selbstverständlich spielen aber Komorbiditäten, die unter Umständen das operative Risiko beeinflussen können, sowie andere patientenbezogene Faktoren eine Rolle bei der Entscheidungsfindung. Tabelle 23 fasst die Empfehlungen zusammen.

Die anatomischen Kriterien aus dem SYNTAX-Score und sieben zusätzliche Variablen (u. a. LVEF, Kreatinin-Clearance, Alter) sind im SYNTAX-II-Score zur besseren Ergebnisabschätzung kombiniert worden. Sowohl in der internen (SYNTAX-Population) wie auch in der externen Validierung (Delta-Register) zeigte sich gegenüber dem rein anatomischen Score eine bessere Diskriminierung bezüglich des langfristigen (vier Jahre) Mortalitätsrisikos [391]. Grundsätzlich halten die Autoren der Leitlinie die Einbeziehung von klinischen Prädiktoren für sinnvoll; es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, bevor eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen werden kann.

**Tabelle 23: Übersicht der Empfehlungen zur invasiven Therapie nach erfolgter Indikationsstellung**

Empfehlung	Ausmaß der KHK	Empfehlungsgrad*		Literatur
		Koronare Bypass-OP	PCI	
8-7	1-GE mit proximaler RIVA-Stenose	↑↑	↑↑	[358,359]
8-8	1- oder 2-GE ohne proximale RIVA-Stenose	↑	↑↑	Expertenkonsens
8-8	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≤ 22	↑↑	↑↑	[354,362]
8-8	2-GE mit proximaler RIVA-Stenose SyS ≥ 23	↑↑	↑	[354,362]
8-8	3-GE SyS ≤ 22	↑↑	↑	[354,363]
8-8	3-GE SyS ≥ 23	↑↑	nicht empfohlen	[354,362,363]
8-9	2- oder 3-GE und Diabetes mellitus	↑↑	nicht empfohlen	[362,372,374,377]
8-10	HSS und SyS ≤ 22	↑↑	↑↑	[335,362,363,381,385]
8-11	HSS und SyS 23 bis 32	↑↑	↑	[335,362,363,385,388,389]
8-12	HSS SyS ≥ 33	↑↑	nicht empfohlen	[335,362,363,381]

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

## 9 Rehabilitation

### Empfehlung

#### **9-1 | k | bestätigt 2024**

Die kardiologische Rehabilitation soll ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatient\*innen sein.



Die kardiologische Rehabilitation ist der Prozess, bei dem herzkranke Patient\*innen mit Hilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration wiederzuerlangen und langfristig aufrechtzuerhalten [392]. Die kardiale Rehabilitation kann in drei Phasen eingeteilt werden:

Phase I umfasst die Frühmobilisation der Patient\*innen bereits im Krankenhaus.

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

Phase III wird als lebenslange Nachsorge und Betreuung am Wohnort in der Regel von niedergelassenen Ärzt\*innen ggf. in Verbindung mit anderen Berufsgruppen und mit ambulanten Herzgruppen geleistet (siehe auch Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie).

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

### 9.1 Phase I: Frühmobilisation

### Empfehlung

#### **9-2 | k | bestätigt 2024**

Die Frühmobilisation soll in der Akutklinik erfolgen.



Unter Frühmobilisation werden passive oder aktive Bewegungsübungen verstanden, die innerhalb von 72 h nach Aufnahme auf die Intensivstation begonnen werden. Ziele der Frühmobilisation sind u. a. die Verbesserung bzw. der Erhalt der Skelett- und Atemmuskelfunktion, die Steigerung der hämodynamischen Reagibilität, die Reduktion von lagerungsbedingten Hautulzerationen und die Steigerung der kognitiven Kompetenz und des psychischen Wohlbefindens. Bezüglich der patientenbezogenen Voraussetzungen, der Dauer und Intensität der Mobilisation und des Monitorings verweisen wir auf die S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“. [393]

### 9.2 Phase II: Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

#### 9.2.1 Schnittstellen und Zeitablauf

### Empfehlung

#### **9-3 | e | bestätigt 2024**

Der Übergang von Phase I in Phase II soll zeitnah erfolgen.



#### **9-4 | e | bestätigt 2024**

Nach akutem Koronarsyndrom (ACS) oder nach aortokoronerer Bypass-Operation mit unkompliziertem Verlauf sollte empfohlen werden, bereits nach wenigen Tagen mit der Phase-II-Rehabilitation zu beginnen.



Eine Unterbrechung der Rehabilitation gefährdet nach Einschätzung der Autor\*innen der NVL die Erfolge der vorangegangenen akutmedizinischen Behandlung, da sie die weitere Mobilisation der Betroffenen, die Optimierung der medizinischen Therapie und Verhaltensmodifikationen der Betroffenen verzögert. Eine prospektive Kohortenstudie ( $n = 3\,132$ ) untersuchte die Auswirkungen eines frühen Trainingsbeginns nach PCI. Indexereignis der PCI war überwiegend ein akutes Koronarsyndrom (86%). In der Gruppe mit frühem Trainingsbeginn lag die PCI durchschnittlich 17 Tage zurück, in der Gruppe mit spätem Trainingsbeginn 75 Tage. Die Häufigkeit trainingsassozierter akuter Koronarsyndrome war insgesamt sehr niedrig und unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (2 vs. 3). Es ist unklar, ob sich die Studienergebnisse auf Hochrisikopatient\*innen übertragen lassen, da nur wenige Patient\*innen mit Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus eingeschlossen waren. [394]

## 9.2.2 Indikationen zur Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

### Empfehlung

#### 9.5 | e | bestätigt 2024

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation soll nach

- ST-Hebungsinfarkt (STEMI);
  - Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI);
  - koronarer Bypass-Operation (auch in Kombination mit Klappenoperation)
- empfohlen werden.



#### 9.6 | e | bestätigt 2024

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation sollte in ausgewählten Fällen nach elektiver PCI empfohlen werden:

- bei ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil;
- bei besonderer psychosozialer Risikokonstellation (z. B. Depressivität);
- bei besonderem Schulungsbedarf;
- bei Problemen mit der Adhärenz (bezüglich Medikation oder Verhaltensumstellung).



#### 9.7 | k | bestätigt 2024

Die Entscheidung, ob die Phase-II-Rehabilitation ambulant oder stationär erfolgt, sollte medizinische und psychosoziale Gesichtspunkte, den Wunsch der Betroffenen und die Verfügbarkeit von geeigneten Rehabilitationseinrichtungen berücksichtigen.



Der CROS-Review [395] untersuchte im Unterschied zum Cochrane-Review (siehe unten) nur körperliches Training in Kombination mit psychosozialen oder edukativen Maßnahmen, für das bestimmte Mindeststandards definiert waren (z. B. Frequenz mindestens zwei Mal wöchentlich, durch ausgebildetes Personal überwacht). In die Analyse waren ganz überwiegend Kohortenstudien eingeschlossen (1 RCT, 7 prospektive Kohortenstudien, 17 retrospektive Kohortenstudien). Die Dauer der Intervention lag mit Ausnahme einer Studie (Dauer der Intervention 12 Monate) zwischen 3 und 12 Wochen. Anders als im Cochrane-Review zeigte sich im CROS-Review eine signifikant reduzierte Gesamtmortalität für Patient\*innen nach aortokoronarer Bypassoperation (4 retrospektive Kohortenstudien, HR 0,62 (95% KI 0,54; 0,70)) und für Patient\*innen nach akutem Koronarsyndrom. Je nach Studientyp variierte die relative Risikoreduktion nach akutem Koronarsyndrom deutlich (3 prospektive Kohortenstudien HR 0,37 (95% KI 0,20; 0,69); 3 retrospektive Kohortenstudien mit Angabe der HR 0,64 (95% KI 0,49; 0,84); 2 retrospektive Kohortenstudien mit Angabe der OR 0,20 (95% KI 0,08; 0,48)). Der einzige eingeschlossene RCT fand keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Die Autoren sehen eine mögliche Erklärung hierfür in einer starken Selektion der eingeschlossenen Patient\*innen (nur 23% der gescreenten Patient\*innen) und einer variablen Intensität der rehabilitativen Interventionen. [395]

Bei Patient\*innen nach elektiver PCI ist die Wirkung einer multidisziplinären Rehabilitation bislang nicht hinreichend untersucht. Nach PCI profitieren die Patient\*innen nach Einschätzung der Autoren der NVL am ehesten in Bezug auf Lebensstiländerungen, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und berufliche Wiedereingliederung. Zur kardiovaskulären Rehabilitation nach instabiler Angina pectoris liegen derzeit keine Daten vor. Bezüglich dieser Gruppe der Patient\*innen wird auf andere, spezialistische Leitlinien verwiesen (z. B. [135]).

### 9.2.3 Inhalte der Anschlussheilbehandlung und Anschlussrehabilitation

Empfehlung	
<b>9-8   e   bestätigt 2024</b> Individuell angepasste Trainingsprogramme sollen die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation bilden.	↑↑
<b>9-9   e   bestätigt 2024</b> Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollen erfasst und medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen überprüft und gegebenenfalls eingeleitet bzw. angepasst werden.	↑↑
<b>9-10   e   bestätigt 2024</b> Es soll eine bedarfsgerechte, individuelle soziale Beratung und Unterstützung des Patient*innen bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen.	↑↑
<b>9-11   e   bestätigt 2024</b> Symptome psychischer Belastungen sollen erfasst, ihre Bedeutung abgeschätzt und ihre Behandlung bei Bedarf eingeleitet werden.	↑↑
<b>9-12   e   bestätigt 2024</b> Angehörigen betroffener Patient*innen soll angeboten werden, an den Beratungen und Schulungen teilzunehmen, wobei deren spezielle Problematik berücksichtigt werden soll (z. B. Partnerschaftsprobleme, sexuelle Probleme, Lebensbewältigung).	↑↑

Die multidisziplinäre kardiologische Rehabilitation umfasst verschiedene Bereiche (somatisch, edukativ, psychologisch, sozialmedizinisch). Eine Metaanalyse (18 RCTs mit 7 691 Patient\*innen, Follow-up median 24 Monate) fand in einer Subgruppenanalyse bei kardiovaskulär erkrankten Patient\*innen einen signifikanten Effekt auf die Gesamt-mortalität, wenn die untersuchte Intervention nicht nur körperliches Training umfasste, sondern durch Lebensstil-modifikationen und Optimierung der medikamentösen Therapie auf die Beeinflussung von mindestens sechs Risikofaktoren zielte (RR 0,63 (95% KI 0,43; 0,93)) [396]. Die verschiedenen Bereiche der Rehabilitation werden deshalb explizit nicht separat betrachtet, da gerade ihre Kombination und die Interdisziplinarität als entscheidend für den Erfolg der Maßnahme angesehen werden.

Zu den Aufgaben der Phase-II-Rehabilitation gehören die medizinische Überwachung, Betreuung und Mobilisierung der Patient\*innen, die Optimierung der medikamentösen Therapie (siehe Kapitel 7 Medikamentöse Therapie) und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention (einschließlich körperlichem Training) (siehe Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie). Durch individuelle Aufklärung, Beratung und Schulung, durch erwachsenenpädagogische, interaktive Methoden in der Gruppe, durch psychologische Beratung und Maßnahmen zur Verhaltensmodifikation kann nach Einschätzung der Autoren der NVL die Einstellung, das Wissen und die Motivation der Patient\*innen und damit deren Adhärenz verbessert werden. Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten sollen folgende Programme und Schulungsinhalte zur Verfügung stehen und entsprechend dem individuellen Bedarf zur Anwendung kommen:

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

In einem RCT (n = 824, Follow-up 12 Monate) wurde häufiger eine Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren erreicht, wenn der Lebenspartner ebenfalls an einer Intervention zur Lebensstilmodifikation teilnahm (46% vs. 34%). Dies galt insbesondere für die Gewichtsreduktion [397]. Der Einbezug der Angehörigen kann – insbesondere bei einer stationären Rehabilitation – durch lange Anfahrtswege erschwert sein und setzt deshalb ein starkes Interesse der Familie voraus. Außerdem stehen häufig nur begrenzte Ressourcen der Rehaeinrichtungen zur Verfügung, beispielsweise auf Grund des Raumangebots der Lehrküchen.

Nach einem kardiovaskulären Ereignis (z. B. nach Herzinfarkt oder Herzoperation) sind psychische Störungen (insbesondere Depression und Angst) häufig und sie beeinflussen die Prognose von Betroffenen mit KHK ungünstig. Inwieweit psychologische und psychotherapeutische Maßnahmen neben ihrem Primäreffekt (Minderung/Behebung der psychischen Störung) auch die kardiale Prognose der Patient\*innen verbessern, ist nicht eindeutig geklärt (siehe Kapitel 6 Konservative, nicht-medikamentöse Therapie).

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

### 9.3 Phase III: Langzeitbehandlung

Empfehlung	
<b>9-13   e   bestätigt 2024</b>	↑↑
Bei allen Betroffenen mit KHK sollen regelmäßige Kontrollen der Risikofaktoren und Lebensqualität sowie eine kontinuierliche und individuelle Beratung unter Einbeziehung der Angehörigen in Bezug auf die notwendigen Maßnahmen zur Sekundärprävention durchgeführt werden.	
<b>9-14   e   bestätigt 2024</b>	↑↑
Betroffene mit KHK, insbesondere nach ACS, nach Koronarintervention oder nach Bypass-Operation, soll die Teilnahme an einer ambulanten Herzgruppe oder anderen Nachsorgeprogrammen zur Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und anderer risikoreduzierender Lebensstiländerungen empfohlen werden.	
<b>9-15   e   bestätigt 2024</b>	↑
Eine zeitlich begrenzte Rehabilitationsmaßnahme in spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen (Heilverfahren: ambulant oder stationär) sollte in folgenden Fällen empfohlen werden, soweit kein akutmedizinischer Handlungsbedarf besteht:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei limitierender Symptomatik trotz Standardtherapie;</li> <li>▪ bei ausgeprägtem und unzureichend eingestelltem Risikoprofil;</li> <li>▪ bei ausgeprägter psychosozialer Problematik;</li> <li>▪ bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit.</li> </ul>	

Ein Cochrane-Review untersuchte den Effekt trainingsbasierter Interventionen von median sechs Monaten Dauer auf kardiovaskuläre Endpunkte. Die 63 eingeschlossenen RCTs unterschieden sich deutlich bezüglich der Trainingshäufigkeit und -intensität, des Settings (in häuslicher Umgebung, ambulant, stationär) und der Dauer der Intervention (1-48 Monate). Bei 38 Studien enthielt die Intervention auch psychosoziale und edukative Elemente. Insgesamt zeigte sich eine signifikant reduzierte kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,74 (95% KI 0,64; 0,86)), jedoch kein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität, die Myokardinfarktrate und die Häufigkeit invasiver Therapien. Die Hospitalisierungshäufigkeit wurde signifikant gesenkt (RR 0,83 (95% KI 0,70; 0,96)), allerdings wurde die methodische Qualität bezüglich dieses Endpunktes als gering eingestuft. [137]

Eine Aktualisierungsrecherche und Re-Analyse der Cochrane-Daten fand keinen Effekt trainingsbasierter Interventionen auf die Gesamt mortalität oder kardiovaskuläre Mortalität, wenn nur Studien in die Analyse eingeschlossen wurden, die Patient\*innen nach dem Jahr 2000 rekrutierten bzw. bei denen eine moderne, leitliniengerechte Basistherapie erfolgte (22 RCTs, n = 4 834, durchschnittliches Follow-up 25 Monate). Allerdings ist unklar, ob das intendierte Training in adäquater Intensität erfolgte, da keine der eingeschlossenen Studien die Adhärenz der Studienteilnehmer berichtet [398]. Aus Sicht der Autoren der NVL unterstützen die Ergebnisse dieser Metaanalyse die Forderung nach einem multimodalen Ansatz der Rehabilitation, der auch strukturierte Interventionen zur Lebensstilmodifikation und eine Optimierung der medikamentösen Therapie einschließt (vgl. oben [396]).

Strukturierte Langzeitprogramme wie die ambulanten Herzgruppen mit regelmäßigem Training, Schulung und Förderung der Adhärenz können nach Einschätzung der Autoren der NVL zu einer Stabilisierung der in Phase II erreichten Therapieerfolge und zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs der Erkrankung führen. Vor Aufnahme eines strukturierten Trainingsprogramms ist es wichtig, die körperliche Belastbarkeit der Betroffenen durch eine ärztliche Untersuchung zu prüfen, beispielsweise durch ein Belastungs-EKG (siehe Kapitel 6.2 Training und Bewegung).

## 10 Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung

### Empfehlung

#### 10-1 | k | modifiziert 2024

Die Langzeitbetreuung der Patient\*innen mit KHK und deren Dokumentation soll in der Regel durch den Hausarzt oder die Hausärztin erfolgen.



### Rationale

Hausärzt\*innen übernehmen die regelmäßige Langzeitbetreuung der Patient\*innen mit einer chronischen KHK. Die Betreuung von Betroffenen mit einem besonderen kardiovaskulären Risiko erfordert eine sektor- und einrichtungsübergreifende Zusammenarbeit und deren Koordination. Die Versorgungsstrukturen sind regional unterschiedlich und die Versorgungsbedarfe individuell variabel, daher schränkt die Leitliniengruppe auf „in der Regel“ ein. Die hausärztliche Langzeitbetreuung hat eine Verbesserung der Prognose sowie den selbstständigen Umgang der Betroffenen mit der chronischen Krankheit zum Ziel, was insbesondere zu Therapietreue bis ins hohe Lebensalter führen kann. Der starke Empfehlungsgrad gründet weiterhin auf versorgungspraktischen Überlegungen, wie der niederschwelligen Verfügbarkeit bzw. Wartezeiten sowie der Vermeidung von ständig wechselnden ärztlichen Ansprechpartner\*innen.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung wurde konsensbasiert ausgesprochen und beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Sie findet sich in ähnlicher Form auch in anderen Nationalen Versorgungsleitlinien. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, weil zu dieser Fragestellung keine Studien erwartet wurden und versorgungspraktische Aspekte bei der Begründung im Vordergrund standen.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Eine effiziente Langzeitbetreuung bedarf einer eng verzahnten Versorgung, u. a. durch Hausärzt\*innen, andere Fachärzt\*innen, Akutkrankenhaus/Fachklinik sowie stationärer und ambulanter Rehabilitation (siehe Kapitel 9 Rehabilitation). Die Langzeitbetreuung der Patient\*innen und deren Dokumentation sowie die Koordination diagnostischer, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen, z. B. im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms, erfolgen in der Regel durch den Hausarzt/ die Hausärztin.

Ziel der hausärztlichen Langzeitbetreuung von Betroffenen mit KHK ist die Verbesserung ihrer Prognose und die Förderung einer hohen Lebensqualität (siehe Kapitel 5.4 Lebensqualität). Dabei wird ein möglichst selbstständiger Umgang des Betroffenen mit der chronischen Krankheit angestrebt (siehe Kapitel 5.6 Selbstmanagement).

Die hausärztliche Betreuung umfasst:

- die Information über die Prognose der Krankheit, die Bedeutung von verhaltensbezogenen (Rauchen, Fehlernährung, Bewegungsmangel) sowie weiteren Risikofaktoren (z. B. Hypertonie) und die Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischen Maßnahmen;
- das Monitoring von Symptomen (neben „typischen“ Symptomen auch Schlafstörungen, Erschöpfung, Depressivität, Angst etc.), das Erreichen der individuellen Therapieziele (siehe Kapitel 5.3 Individuelle Therapieziele) und des vereinbarten gesundheitsbezogenen Verhaltens. Die körperliche Untersuchung schließt Herz, Lunge, Extremitäten (periphere Pulse, Ödeme), Gewicht (bzw. BMI), Blutdruck und Puls ein;
- die Förderung der Adhärenz zu der verordneten Medikation (siehe Kapitel 5.5 Adhärenz);
- die Motivation zu körperlicher und sozialer Aktivität, zu angemessener Selbstbelastung in Familie, Beruf und Freizeit sowie zur Änderung verhaltensbezogener Risikofaktoren (siehe Kapitel 5 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung);
- die Vermittlung einer optimistischen Grundeinstellung und Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung;
- die Organisation periodischer Untersuchungen in der eigenen Praxis (Terminplanung, Dokumentation Schulung des Praxisteam);
- die Koordination an der Versorgung der Patient\*innen beteiligter Gesundheitsprofessionen.

Somatische, psychische und soziale Aspekte können sich gegenseitig negativ im Sinne eines „Teufelskreises“ beeinflussen. Wenn beispielsweise Angina-pectoris-Beschwerden (Herzenge) die Betroffenen zur Einschränkung der körperlichen Aktivität veranlassen, kann dies zu einem Rückzug aus Beruf und sozialen Aktivitäten führen, wodurch die körperliche Belastbarkeit weiter eingeschränkt wird. Depression und Angst verstärken diesen Prozess zusätzlich. Durch ihre Gesprächsführung können Ärzt\*innen und anderes medizinisches Personal positiv auf Verhaltensänderungen der Betroffenen einwirken (siehe Kapitel 6.1 Gesprächsführung, Motivation, Steigerung der Adhärenz). Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens. Studien, welche Überweisungskriterien evaluieren, sind nicht bekannt. Randomisierte kontrollierte Studien zeigten positive Effekte (Gesundheitsstatus, Hospitalisierung, verhaltensbezogene Risikofaktoren) von periodischen Kontakten mit Praxispersonal (Nurse led Clinics) mit den Schwerpunkten Gesundheitserziehung und Risikomodifikation [399,400]. Da es sich um britische Studien handelt, ist die externe Validität für den deutschen Kontext eingeschränkt.

### Empfehlung

**10-2 | e | neu 2024**

Betroffenen mit nachgewiesener KHK soll die Teilnahme am DMP KHK angeboten werden.



### Rationale

Aus den Auswertungen der deutschen DMP-Programme zu KHK liegen bei niedriger Aussagesicherheit der Evidenz Hinweise vor, dass in DMP eingeschriebene Patient\*innen häufiger eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie erhalten. Es ergeben sich sogar Hinweise auf einen Mortalitätsvorteil. Schäden durch eine Behandlung im Rahmen eines DMP sieht die Leitliniengruppe nicht. Zudem beruhen die Anforderungen des DMP KHK wesentlich auf den evidenzbasierten Inhalten der NVL. Daher spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

### Empfehlungsgrundlage

Empfehlungsstützend wird eine Analyse aus Versichertendaten herangezogen, die aus dem deutschen Versorgungskontext stammt und im Rahmen themenübergreifenden Suchen zu epidemiologischen Daten ermittelt wurde [401]. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, da weitere, vergleichende Analysen aus Deutschland nicht erwartet wurden.

### Evidenzbeschreibung

Eine Analyse der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Bayern verglich die pseudonymisierten Daten von Patient\*innen mit chronischer Herzkrankheit (KHK) nach einem Herzinfarkt, die entweder in das DMP KHK eingeschrieben waren oder nicht (Propensity Score Matching von 3 870 zugeordneten Paaren, medianes Alter 74 Jahre, rund 34% weiblich, 30–32% mit arteriellem Bluthochdruck, 18–19% mit einer Dyslipidämie in der Dokumentation) [401]. Dabei wurden primär die Adhärenz zur Medikation, gemessen als PDC (Proportion of Days Covered), die durchschnittlichen Kosten sowie das Überleben nach dem Indexereignis (Herzinfarkt; Hauptdiagnose bei Entlassung aus dem Krankenhaus ICD-10 I21 zwischen Januar 2009 und Dezember 2011) über drei Jahre betrachtet [401]. Als Hypothese gaben die Autor\*innen an, dass die Adhärenz zur nach den Leitlinien empfohlenen Medikation einen protektiven Effekt auf die Sterblichkeit der Betroffenen hat [401]. Als Limitationen zu beachten sind die eingeschränkte Übertragbarkeit, da die Daten aus einer Region in Deutschland von einer großen Krankenversicherung entstammten (AOK Bayern), es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt (möglicher Selektionsbias) und dass nicht dokumentierte Einflussfaktoren die Analyse beeinflusst haben könnten („unmeasured confounding“) [401]. Sensitivitätsanalysen, Adjustierung sowie Korrektur für die Kovariablen werden als Lösungsansätze beschrieben [401].

Die Publikation berichtet eine PDC für die drei Jahre der Nachbeobachtung nach dem Indexereignis für Thrombozytenaggregationshemmer (76,43% vs. 70,66%), Statine (54,18% vs. 52,13%) sowie ACE-Hemmer (60,95% vs. 58,92%) und eine PDC für das erste Jahr nach dem Indexereignis für Betablocker (61,95% vs. 52,64%; statistisch signifikanter Unterschied) im Vergleich von Betroffenen im DMP KHK zu Betroffenen, die nicht ins DMP KHK eingeschrieben waren [401]. Es werden allgemeine, adjustierte Kosten pro Tag und Person für die drei Jahre der Nachbeobachtung angegeben (am DMP KHK Teilnehmende: rund 58 € pro Tag und Person vs. nicht im DMP KHK eingeschriebene: rund 73 € pro Tag und Person), Kosten für die Versorgung außerhalb des Krankenhauses, die Medikation, Kosten für einen Krankenhausaufenthalt, eine Rehabilitation sowie Heil- und Hilfsmittel – jeweils auch detailliert aufgeführt für die einzelnen Jahre (hier nicht berichtet) [401]. Es wird angegeben, dass die Kosten für einen Krankenhausaufenthalt die Kosten dominierten, im Vergleich zu anderen anfallenden Kosten (DMP KHK

Teilnehmende: rund 49 € pro Tag und Person vs. nicht im DMP KHK eingeschriebene: rund 62 € pro Tag und Person); wobei die Autor\*innen ableiten, dass die Gruppe der Betroffenen, die nicht im DMP eingeschrieben war insgesamt statistisch signifikant höhere Kosten im ersten Jahr nach Indexereignis auswies als die Gruppe der Betroffenen im DMK KHK ( $p < 0,001$ ) [401]. Auch die Rehabilitations- ( $p < 0,05$ ) sowie Heil- und Hilfsmittelkosten ( $p < 0,001$ ) wiesen statistisch signifikante Unterschiede im ersten Jahr zugunsten der Teilnahme am DMP KHK auf. Im dritten Jahr nach einem Herzinfarkt wurden ausschließlich die Kosten für die ambulante Versorgung als statistisch signifikant unterschiedlich, zugunsten einer Teilnahme am DMP KHK, angegeben ( $p < 0,05$ ) [401]. Aus der Überlebenszeitanalyse der Kohorte ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Teilnehmenden im DMP KHK (HR 0,757 (95% KI 0,700; 0,819);  $p < 0,001$ ), wobei als Einflussfaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit die gleichzeitige Teilnahme am DMP COPD sowie am DMP Typ-2-Diabetes, das Alter, chronische Herzinsuffizienz und arterieller Bluthochdruck angegeben werden [401].

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Betreuung von Patient\*innen mit KHK erfordert eine sektor- und einrichtungsübergreifende Zusammenarbeit. Die Versorgungsintensität hängt dabei unter anderem vom Lebensalter, dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung, dem Schulungs- und Rehabilitationsbedarf sowie der Schwere der Symptomatik ab. Um die Koordination und Kommunikation zwischen den Versorgungsebenen bestmöglich zu gewährleisten, spricht die Leitliniengruppe für die Langzeitbetreuung und Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogrammes eine starke Empfehlung aus. Bei der Langzeitbetreuung, der Koordination und der Dokumentation der veranlassten und durchgeführten Maßnahmen spielen insbesondere Hausärzt\*innen eine tragende Rolle (vgl. auch Empfehlung 10-1).

Insgesamt wurden im Jahr 2021 laut Qualitätssicherungsbericht über die Disease-Management-Programme in Nordrhein etwa 70% der Erkrankten im Rahmen des DMP betreut (mittleres Alter: 72,8 Jahre (SD 11,2), Anteil Frauen: 35,1%, mittlere DMP-Teilnahmedauer: 7,8 Jahre (SD 5,2) ([www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de)). Es wird zudem angegeben, dass rund 98% der im DMP KHK Betreuten in hausärztlichen Praxen versorgt wurden ([www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de)). Fast jeder Betroffene wies eine Begleit- und Folgeerkrankung auf (rund 98%) – darunter etwa 88% eine arterielle Hypertonie, 79% eine Fettstoffwechselstörung sowie 48% Diabetes mellitus ([www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de)). Etwa ein Viertel der Betroffenen besaß eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung (wie Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom (ACS), chronische Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit oder Schlaganfall; [www.zi-dmp.de](http://www.zi-dmp.de)). Dies hebt die Relevanz des Angebots zur Teilnahme am DMP KHK hervor und ebenso die strukturierte Zusammenarbeit zwischen den am Versorgungsprozess Beteiligten (vgl. auch Empfehlung 10-3).

Digitale Gesundheitsanwendungen bieten Unterstützung bei einigen lebensstilbezogenen Maßnahmen. Siehe dazu das BfArM-Verzeichnis: [diga.bfarm.de/de](http://diga.bfarm.de/de)

### Empfehlung

#### 10-3 | k | neu 2024

Bei Betroffenen mit nachgewiesener KHK sollte die Behandlung in Kooperation mit anderen Fachgebieten insbesondere bei den in Tabelle 24 aufgeführten Konstellationen erfolgen.



**Tabelle 24: Mögliche Konstellationen zur Abstimmung oder Überweisung**

Fachgebiet	Konstellationen für Abstimmung oder Überweisung
Endokrinologie und Diabetologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nicht-Erreichen individueller Therapieziele (z. B. HbA1c-Zielwert)</li> <li>▪ schwierige Stoffwechseleinstellung/antidiabetische Differentialtherapie</li> </ul>
Kardiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortbestehende Symptomatik trotz leitliniengerechter konservativer Therapie</li> <li>▪ Notfallmanagement und/oder zusätzliche Beschwerden/Komorbidität</li> </ul>
Nephrologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abfall der eGFR um &gt; 20% oder eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>▪ Verdacht auf Nierenarterienstenose</li> <li>▪ neu aufgetretene Proteinurie</li> </ul>

Fachgebiet	Konstellationen für Abstimmung oder Überweisung
Psychosomatik/ Psychotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verdacht auf komorbide Depression, Angst-, Anpassungs-, Belastungs- oder Persönlichkeitsstörung</li> <li>▪ Verdacht auf komorbide stressassoziierte, funktionelle bzw. somatoforme Symptomatik des Herz-Kreislaufsystems</li> <li>▪ Verdacht auf sonstige psychosoziale oder Verhaltensfaktoren mit negativem Einfluss auf den Verlauf der KHK sowie bei deutlicher psychophysiologischer Komponente der KHK (z. B. wiederholte Symptomatik in Stress-Situationen)</li> <li>▪ bei persistierender Adhärenzproblematik</li> </ul>
Sportmedizin/ Physiotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beurteilung der funktionellen Leistungsfähigkeit</li> <li>▪ Abstimmung, Anleitung und Unterstützung zu strukturierten, individualisierten Therapieplänen bspw. im Rahmen von Bewegungsinterventionen (Abstimmung mit der Physiotherapie, ggf. Sportmedizin)</li> </ul>
Pflege	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abstimmung zu Schulungen zum Selbst- bzw. Symptom-Management (nicht-pharmakologische Maßnahmen) sowie unterstützende Maßnahmen zur Alltagsgestaltung</li> </ul>
weitere	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abstimmung der Dauermedikation (z. B. Analgetika, Antirheumatika, Immunsuppressiva: Abstimmung mit/Überweisung an Rheumatologie, Orthopädie)</li> <li>▪ Abstimmung zur Ernährung (Abstimmung mit/Überweisung an Ernährungsmedizin, Ernährungstherapie)</li> <li>▪ bei klinischen Hinweisen auf therapiebedürftige schlafbezogene Atmungsstörungen (Abstimmung mit/Überweisung an Pneumologie, HNO, Schlafmedizin)</li> <li>▪ ätiologisch relevante Suchterkrankung (Abstimmung mit der Psychiatrie)</li> <li>▪ wenn aus Multimorbidität und Polypharmazie komplexe Fragestellungen resultieren (Abstimmung mit Geriatrie, Nephrologie und Einbindung von Apotheker*innen)</li> <li>▪ Abstimmung zum Symptomonitoring (Medizinische Fachangestellte)</li> <li>▪ Abstimmung zu Unterstützungsbedarf im häuslichen Alltag (z. B. durch Haushaltshelper*innen)</li> </ul>

### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine Empfehlung zur Kooperation und Überweisung aus, wobei sich der abgeschwächte Empfehlungsgrad unter anderem durch die stark variierende Verfügbarkeit der Versorgungsangebote und die eingeschränkte Häufigkeit der aufgeführten Konstellationen bei stabiler KHK begründet.

### Empfehlungsgrundlage

Die Tabelleninhalte wurden konsensbasiert auf Basis der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe zusammengestellt. Studien, welche die Überweisungskriterien der Empfehlung evaluieren, wurden im Rahmen der themenübergreifenden Recherche nach hochwertigen Übersichtsarbeiten nicht identifiziert. Auf eine zusätzliche systematische Recherche wurde verzichtet, weil nach Einschätzung der Leitliniengruppe keine entsprechenden Studien zu erwarten sind. Als weiterführende Referenzen werden zudem die NVL relevanter Komorbiditäten herangezogen ([register.awmf.org/de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/fachgesellschaft/NVL](http://register.awmf.org/de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/fachgesellschaft/NVL)).

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

In der Tabelle sind Konstellationen aufgeführt, die besonders typisch und/oder prognostisch relevant für die Versorgung von Betroffenen mit KHK sind und die eine komplexere Abstimmung bzw. Vorgehensweise erfordern. Bei einigen der aufgeführten Konstellationen ist eine Überweisung nicht unbedingt nötig, aber eine interdisziplinäre Absprache hilfreich. Dabei sind sowohl diagnostische als auch therapeutische Vorgehensweisen von Relevanz. Angeleitete Programme (z. B. zur körperlichen Aktivität, zur Physiotherapie, zur Therapietreue bzw. Adhärenz sowie zur Raucher\*innenentwöhnung) werden hierbei besonders hervorgehoben. Die jeweilige Verfügbarkeit bzw. Zugänglichkeit kann dabei je nach Region variieren.

Bei Betroffenen mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko legen zudem Hausarzt/ Hausärztin und Kardiologin/ Kardiologe gemeinsam fest, in welchen Abständen eine routinemäßige kardiologische Verlaufskontrolle

für die individuellen Patient\*innen sinnvoll ist. Von einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko ist bei relevanten Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz) oder der Erfüllung angiographischer Kriterien einer schweren KHK auszugehen (Hauptstammstenose, Mehrgefäßerkrankung, proximale RIVA-Stenose, unbefriedigendes Interventionsergebnis). Ergänzend verweist die Leitliniengruppe zur weiteren Diagnostik und Therapie der Ursachen auf die entsprechenden Leitlinien zur Grunderkrankung ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

Der demografische Wandel stellt das Gesundheits- und Pflegewesen vor vielfältige Herausforderungen, die zunehmend weitere interdisziplinäre Ansätze erfordern, auch in der Verantwortungs- und Aufgabenverteilung bzw. Arbeitsteilung zwischen den Heilberufen. Das Prinzip der interdisziplinären Zusammenarbeit („Collaborative Care“) wird durch die Leitliniengruppe als Perspektive im Gesundheitssystem gesehen. Für Deutschland liegen Daten zur Machbarkeit vor sowie langjährige Erfahrungswerte; dennoch wird die weitere Evaluation als besonders relevant erachtet. Internationale Daten werden als wertvoll, aber nicht grundsätzlich übertragbar auf die Deutsche Versorgungsstruktur bewertet.

Nach Ansicht der Leitliniengruppenmitglieder arbeiten die Gesundheitsberufe im Alltag selbstverständlich zusammen, beispielsweise Hausärzt\*innen mit Medizinischen Fachangestellten oder Pflegefachkräften und betreuen die Patient\*innen gemeinsam. Als besonders relevant werden die soziale Gerechtigkeit, ein niederschwelliger Zugang und eine notwendige, individuelle Versorgung hervorgehoben, ebenso die Verfügbarkeit entsprechender Fachkräfte, die gegebenenfalls auch neue Aufgaben verantwortlich übernehmen können. Eine gute Zusammenarbeit entwickelt sich laut der Leitliniengruppe dabei innerhalb eines Teams und durch Vertrauen; auch die Berufszufriedenheit könnte dadurch nachhaltig erhöht werden.

Ergänzend gewinnen speziell qualifizierte medizinische Fachangestellte zunehmend an Bedeutung. Dabei zielen regionale Modelle auf die Entlastung in der Praxis sowie auf eine verbesserte Versorgung – insbesondere in strukturschwachen Regionen, daher wird an dieser Stelle besonders auf diese Qualifizierung hingewiesen. Im Rahmen des Selbst- und Symptommanagements der Betroffenen spielen dabei auch Angebote zur Selbsthilfe eine Rolle.

### Forschungs- bzw. Evaluationsbedarf

Es wird Evaluationsbedarf gesehen, insbesondere für Konzepte zur strukturierten Zusammenarbeit zwischen den am Versorgungsprozess Beteiligten („Collaborative Care“). Hier könnten auch qualitative Erhebungen oder Erkenntnisse aus Kohortenstudien bspw. zur weiteren Hypothesengenerierung hilfreich sein.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [7] .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Tabelle 2:	Lebenszeitprävalenz (%) ischämischer Herzkrankheiten nach Geschlecht und Sozialstatus [22] .....	15
Tabelle 3:	Ursachen des Brustschmerzes (nach [24,25]) .....	18
Tabelle 4:	Hilfreiche Kriterien zur Einschätzung einer stenosierenden KHK als Ursache von Brustschmerzen (hausärztliche Versorgungsebene) bei Patient*innen mit und ohne vorbekannte KHK (nach [24]) .....	22
Tabelle 5:	Marburger Herz-Score – Kriterien und Bewertung (nach [24]) .....	25
Tabelle 6:	Vorlestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bei Patient*innen mit stabiler Brustschmerz-Symptomatik nach dem DISCHARGE Kalkulator (siehe Abbildung 4) ...	25
Tabelle 7:	Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren.....	28
Tabelle 8:	Übersicht der patient*innenrelevanten Endpunkte zur CCTA [60] .....	38
Tabelle 9:	Kriterien der Risikobeurteilung verschiedener nicht-invasiver bildgebender Verfahren (modifiziert nach [26]) .....	42
Tabelle 10:	Zusammenfassende Einschätzung der Ergebnisse zu den SDM-bezogenen Endpunkten (nach [122]) .....	49
Tabelle 11:	Prinzipien der effektiven Gesprächsführung .....	57
Tabelle 12:	Strategische Schritte zur Förderung von Verhaltensänderungen .....	58
Tabelle 13:	Risikoklassifizierung .....	59
Tabelle 14:	Beispiele für die Intensität körperlicher Aktivität (modifiziert nach [140]).....	61
Tabelle 15:	Zusammensetzung einer gesunden Ernährung .....	62
Tabelle 16:	Beratungsstrategie der 5 bzw. 6 As .....	67
Tabelle 17:	Beratungsprozedur nach dem ABC-Modell.....	67
Tabelle 18:	Therapiedauer der dualen Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern ....	78
Tabelle 19:	Therapiedauer der kombinierten Therapie aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung .....	82
Tabelle 20:	Antithromboembolische Therapiestrategien bei Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) nach PCI (nach [229]).....	85
Tabelle 21:	Übersicht Statindosierungen .....	89
Tabelle 22:	Übersicht über die Effektstärken für den Endpunkt Gesamtmortalität .....	114
Tabelle 23:	Übersicht der Empfehlungen zur invasiven Therapie nach erfolgter Indikationsstellung .....	125
Tabelle 24:	Mögliche Konstellationen zur Abstimmung oder Überweisung .....	133
Tabelle 25:	Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne CCTA [60] .....	147
Tabelle 26:	Übersicht geeigneter Fragen und Instrumente zur psychosozialen Diagnostik .....	149
Tabelle 27:	Übersicht der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei KHK.....	150
Tabelle 28:	Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie (P2Y <sub>12</sub> -Hemmer vs. ASS) (nach [203]) .....	150
Tabelle 29:	Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie (Clopidogrel vs. ASS) (nach [202]) .....	151

Tabelle 30:	Wirksamkeit/ Sicherheit der Langzeit-Monotherapie (P2Y12-Hemmer vs. ASS) (nach [204]) .....	152
Tabelle 31:	Wirksamkeit/Sicherheit Rivaroxaban 2 x 2,5 mg / Tag + ASS vs. ASS (nach [209]) ...	152
Tabelle 32:	Wirksamkeit und Sicherheit von Clopidogrel + ASS vs. ASS (nach [220]) .....	153
Tabelle 33:	Dauer duale Therapie nach PCI, hohes Blutungsrisiko (DAPT 1–3 vs. 6–12 Monate) (nach [228]) .....	153
Tabelle 34:	Dauer duale Therapie nach PCI, hohes ischämisches Risiko (DAPT > 12 vs. 6–12 Monate) (nach [226]) .....	154
Tabelle 35:	DAPT ( $\leq$ 6 Wochen vs. $\geq$ 3 Monate) nach PCI oder bei ACS und OAK-Indikation (nach [240]) .....	155
Tabelle 36:	kurzzeitige ( $\leq$ 6 Wochen) vs. langzeitige (6–12 Monate) Tripeltherapie mit einem Antikoagulans nach PCI (nach [241]).....	155
Tabelle 37:	Sicherheitsprofil der Statine vs. Placebo (nach [248]) .....	156
Tabelle 38:	Ergebnisübersicht Statine (hohe vs. mittlerer (RR) bzw. mittlere vs. hohe Dosis (HR)) (nach [248]).....	157
Tabelle 39:	Risiken einer Statintherapie (hohe vs. mittlere Dosis) bei koronarer Herzkrankheit (nach [262]) .....	157
Tabelle 40:	Ergebnisübersicht zielwertgesteuerte Therapie vs. feste Hochdosistatintherapie (nach [263]) .....	158
Tabelle 41:	Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention), SR 2023 (nach [270]).....	159
Tabelle 42:	Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention, Betroffene unter hohem Risiko), SR 2023 (nach [271]).....	159
Tabelle 43:	Sicherheitsparameter aus einer offenen, verlängerten Betrachtung nach 78 Wochen (nach [279]) .....	160
Tabelle 44:	Ergebnisse Ezetimib + Statin vs. Statin allein, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [280]) .....	160
Tabelle 45:	Ergebnisse PCSK9-Hemmer vs. Ezetimib + Statin, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [296]) .....	161

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society .....	14
Abbildung 2: Krankheitslast der Koronaren Herzkrankheit nach Altersklassen, Deutschland, 2020 (nach [18]) .....	16
Abbildung 3: Krankheitslast der Koronaren Herzkrankheit (KHK) nach Bundesland, Deutschland, 2020 (nach [21]) .....	17
Abbildung 4: Diagnostisches Vorgehen .....	20
Abbildung 5: Prozessschritte zur Umsetzung Partizipativer Entscheidungsfindung (modifiziert nach [121]).....	48
Abbildung 6: Therapie zur Thrombozytenaggregation bei chronischer KHK .....	70
Abbildung 7: Lipidsenkertherapie bei chronischer KHK .....	100
Abbildung 8: Invasive Therapie und Vorlauf-Diagnostik bei stabiler KHK (Erstpräsentation).....	110

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Acute coronary syndrome/Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AHB	Anschlussheilbehandlung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AP	Angina Pectoris
AR	Anschlussrehabilitation
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASE	American Society of Echocardiography
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare Metal Stents
BWS	Brustwirbelsäule
Bypass-OP	Bypassoperation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinin kinase
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomografie
CTA	Computertomographische Angiographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DELBI	Deutschen Leitlinienbewertungsinstrument
DES	Drug Eluting Stent
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauftforschung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

<b>Abkürzung</b>	<b>Ausschrift</b>
DGPR	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e. V.
DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V.
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie
DKPM	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin
DMP	Disease-Management-Programm
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DOI	Digital Object Identifier/Digitaler Objektbezeichner
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodesoxyglucose
FFR	Fraktionale Flussreserve
GE	Gefäßerkrankung
G-I-N	Guidelines International Network/Internationales Leitliniennetzwerk
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
HR	Hazard Ratio
HSS	Hauptstammstenose
HTA (Bericht)	Health Technology Assessment
HWS	Halswirbelsäule
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator/Herzschriftermacher
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems/Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement

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

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

## Patientenblätter und Entscheidungshilfen

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

- Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?
- Entscheidungen gemeinsam besprechen
- Warum Ernährung und Bewegung wichtig sind
- Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten
- Entscheidungshilfe: Verdacht auf koronare Herzkrankheit – Brauche ich eine Herzkatheter-Untersuchung?
- Entscheidungshilfe: Katheter-Untersuchung bei koronarer Herzkrankheit – Stents einsetzen oder erstmal abwarten?
- Entscheidungshilfe: Verengte Herzkranzgefäße – Stent oder Bypass?
- Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?
- Entscheidungshilfe: Statin in mittlerer oder hoher Dosis einnehmen?
- Entscheidungshilfe: Statin in festgelegter Dosis nehmen? Oder abhängig von meinen Cholesterin-Werten?
- Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?

Die Patientenblätter und Entscheidungshilfen sind – nach Veröffentlichung – abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004)).

### Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?

 **NATIONALE  
VERSORGUNGS  
LEITLINIEN**

Koronare Herzkrankheit

Welche Untersuchungen kommen für mich in Frage?

Blutgefäße versorgen das Herz mit Sauerstoff. Dieses sind bei einer koronaren Herzkrankheit (kurz: KHK) verengt. Um die Erkrankung festzustellen, gibt es verschiedene Untersuchungen. Hierzu gehören bei jedem Patienten und jeder Patientin sinnvoll:

Welche Untersuchungen erhalten ich zu Beginn?

Die Ärztin oder der Arzt untersucht Sie körperlich und fragt Sie aufmerksam. Dabei spricht die Ärztin oder der Arzt über Ihre Beschwerden und Ihre Rolle, aber auch über Ihre Lebensumstände und Ihr seelisches Bei-finden. Wie wahrscheinlich eine KHK bei Ihnen liegt, lässt sich anhand Ihres Alters und Ihrer Beschwerden einschätzen. In Abhängigkeit davon kann das weitere Vorgehen: Ist eine KHK sehr unwahrscheinlich, sollte Ihre Ärztin oder Ihr Arzt nach anderen Ursachen suchen. Wenn dies der Fall ist, ist eine oder mehr sehr wahrscheinlich, sollten Sie keine weiteren Untersuchungen erhalten, sondern sofort eine wirksame Behandlung.

Bei typischen Beschwerden und Hinweisen auf eine KHK empfiehlt Fachärzte ein Ruhe-EKG. Bei Bedarf kann zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung des Herzens in Ruhe zum Einsatz.

Welche weiteren Untersuchungen können auf mich zukommen?

Führen Sie erste Untersuchungen durch, erhält ein Fachärzt eine nach weiteren sechs Tabelle auf der nächsten Seite. Mit diesen empfohlenen Untersuchungen prüft die Ärztin oder der Arzt: Sind die Erwartungen der Herzverengung? Wie ist die Durchblutung des Herzens? Es handelt sich dabei um Untersuchungen von außen. Das heißt, es wird kein Gewebe verletzt. Nicht alle Untersuchungen werden von der Krankenkasse bezahlt.

 **Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien**

© Weißbachdesigns.com | www.weissbachdesigns.com



Wie geeignet sind die Untersuchungen?

Mit allen Untersuchungen lässt sich eine KHK feststellen oder ausschließen. Sieht man Engstellen, mit vielen Verfahren kann man herausfinden, ob sich die Beschwerden auf einen schlecht durchbluteten Herzmuskel zurückführen lassen. Dazu gehören Stress-Echokardiografie, SPECT, PET und Stress-MRT.

Mit einer Herz-CT lassen sich die Herzgefäße beurteilen. Sind keine Verengungen sichtbar, kann man eine KHK sehr sicher ausschließen. Sieht man Engstellen, lässt sich abschätzen, ob eine Operation bei Ihnen empfohlen wird! Da es sich um eine invasive Untersuchung handelt, kann es sich lohnen, eine weitere Untersuchung zu vermeiden. Beispielsweise ein Herzkatheter, bei dem man einen dünnen Schlauch in die Blutgefäße schiebt.

Ein Belastungs-EKG ist weniger aussagekräftig. Im Verlauf der Behandlung kann es aber wichtige Informationen liefern.

Welches Verfahren ist das richtige?

Zu der Auswahl der Untersuchung sind folgende Fragen wichtig:

- Wie hoch ist Ihr persönliches Risiko für eine KHK? Vor allem bei eher niedrigem Risiko empfehlen Fachärzte bevorzugt eine Herz-CT.
- Wie viele Informationen benötigt eine Untersuchung für die weitere Planung der Behandlung? Erfährt man zum Beispiel: Ist eine Operation vorteilhaft?
- Ist die Untersuchung für Sie persönlich gut geeignet, etwa wegen der körperlichen Belastung?
- Welche Nachteile hat die Untersuchung?
- Ist das Verfahren vor Ort vorhanden?
- Hat das Untersuchungsteam bereits viel Erfahrung mit diesem Verfahren?

Empfehlung: Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, welche Untersuchungen für Sie empfehlenswert sind.

### Entscheidungen gemeinsam besprechen

 **NATIONALE  
VERSORGUNGS  
LEITLINIEN**

Koronare Herzkrankheit

Entscheidungen gemeinsam besprechen

Eine koronare Herzkrankheit ist eine dauerhafte Erkrankung, bei der Behandlung stehen immer die wichtigsten Entscheidungen an: Welche Behandlung für Sie ist am besten, wie Sie stark vorhergesagte Komplikationen Ihres Lebensstils und ihrer Krankengeschichte ab. Deshalb ist es wichtig, dass Sie sich mit Ihrer Ärztin oder ihrem Arzt darüber verständigen. Ob Sie die Entscheidung anschließend allein treffen, Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt überlassen oder gemeinsam entscheiden, liegt bei Ihnen.

Was entscheidet über die Behandlung?

Die Ärztin oder der Arzt darf einen medizinischen Begriff nur verwenden, wenn Sie zugestimmt haben. Das heißt, letzten Endes entscheiden Sie. Ob ein Eingriff in Ihrer Situation angemessen ist, ob sich damit etwas ändern wird, was Ihnen wichtig ist. Wenn Sie nur gemeinsam mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt herausfinden, nach dem gemeinsamen Gespräch können Sie sich dann auf das ärztliche Urteil verlassen, zusammen entscheiden, ob eine Untersuchung vorgenommen wird oder der Arzt Ihre persönlichen Ziele und Vorstellungen kennt, um mit Ihnen die passenden Möglichkeiten zu besprechen. Wichtig ist auch, dass Sie die wichtigsten Informationen bekommen, um abzuwegen, was in Ihrer Situation am günstigsten ist.

Woher bekomme ich Informationen?

Um gut entdecken zu können, welche Untersuchungen welche Nutzen kann ich erwarten? Welchen Komplikationen oder Nebenwirkungen können auftreten? Viele dieser Fragen lassen sich im Arztgespräch klären. Bitte Sie den Arzapraxis an, sie schreibt am Hinterseit auf gute Informationen. So können Sie ein Gespräch vor- oder nachbereiten. Unter [www.patienteninformation.de](http://www.patienteninformation.de) finden Sie verlässliche Informationen zur koronaren Herzkrankheit.

 **Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien**

© Weißbachdesigns.com | www.weissbachdesigns.com



Das Arztgespräch vorbereiten

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

Im Gespräch

- Sie können während des Gesprächs mitschreiben und persönliche Informationen bitten.
- Sprechen Sie ein, wenn Sie neugierig, erstaunt oder völlig krafftlos sind. Jeder versteht das.
- Sprechen Sie Ihre Angabe, Vorstellungen oder Hoffnungen bezüglich der Behandlung offen an.
- Fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstanden haben. Lassen Sie sich Fachausdrücke oder schwierige Einzelheiten erklären.
- Vereinbaren Sie, bis wann Sie die Entscheidung treffen sollten.

Das Gespräch nachbereiten

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

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

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Chronische KHK, AWMF-Registernr. nvl-004, Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BAK), Kassärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024) Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (AZQ), E-Mail: [nvl@azq.de](mailto:nvl@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/nvl](http://www.leitlinien.de/nvl).

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Chronische KHK, AWMF-Registernr. nvl-004, Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BAK), Kassärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024) Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (AZQ), E-Mail: [nvl@azq.de](mailto:nvl@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/nvl](http://www.leitlinien.de/nvl).

© NVL-Programm 2024



## Entscheidungshilfe: Verengte Herzkrankengefäße – Stent oder Bypass?



### Koronare Herzkrankheit – Verengte Herzkrankengefäße: Stent oder Bypass?

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Bei Ihnen sind mehrere Herzkrankengefäße und/oder das Herzen verengt. Sie wollen einen Eingriff vornehmen lassen? Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt: Sollen die Blutgefäße mit der Hilfe von Stents

offengehalten werden? Oder sollen sie mit einer Bypass-Operation überbrückt werden? Aussagekräftige Studien haben beide Verfahren miteinander verglichen. Nutzen Sie zum Gespräch die folgende Übersicht.

Wie läuft die Behandlung ab?	Einsatz von Stents	Bypass-Operation
Ich, um mich von der Behandlung zu entfernen?	Eine „Stent-Operation“ (Katheter) wird über ein Einzel- oder am Handgelenk ins Herz geführt. Das Behandlungsziel weitet das verengte Gefäß wieder auf. Eine „Bypass-Operation“ ist ein Drahtring (Stent) ein. Fachleute empfehlen ihn nach dem Eingriff dauerhaft Medikamente einzunehmen.	Am offenen Herzen überbrückt das Operationsteam verengte Blutgefäße. Dazu verwendet es körperfremdes Gewebe (Arterien oder Venen). Diese werden zwischen den verengten Gefäßen zum Einsatz. Fachleute empfehlen, nach der Operation dauerhaft Medikamente einzunehmen.
Wie lange brauche ich, um mich von der Behandlung zu entfernen?	Nach dem Eingriff kann es leicht über Nacht überwacht. Die meisten Behandelten können nach wenigen Tagen ihren Alltag wieder aufnehmen.	Bis zu sechs Wochen: Heilung verlangsamt weitere Wochen, in denen Sie körperlich eingeschränkt sind. An den Aufenthalt im Krankenhaus schließt sich eine Rehabilitation (Kur) an.
Lindert die Behandlung Beschwerden?	Bei etwa 80 % bis 100 % verengten Blutgefäßen kann die Behandlung innerhalb von 20 Minuten beendet sein. 100 % innerhalb von 4 Jahren ein erneuter Eingriff notwendig, dann haben Stents sich ausgesetzt oder neue Engstellen sind entstanden.	Bei etwa 94 % innerhalb von 100 Minuten beendet. 100 % innerhalb von 20 Minuten. Beide Verfahren dauern länger als die Stent-Operation.
Verändert die Behandlung das Leben?	Das hängt davon ab, wie ernstzustellt die KHK ist und welche Begleiterkrankungen vorliegen. Infolgedessen kann die Behandlung unterschiedlich sein. Bei schwerer KHK: 17 von 100 sterben nach 5 Jahren gestorben.	Bei Menschen ohne Diabetes und weniger stark ausgesprochener KHK oder mit nur einem betroffenen Blutgefäß ist Stent und Bypass-Operation vergleichbar.
Welche Komplikationen können auftreten?	Innernhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff: Schwere Komplikationen: 3% (vor allem nicht-tödliche Herzinfarkte) Innernhalb von 1 Jahr nach Eingriff: Blutungen 1,6% Herz-Rhythmus-Störungen 2,4% Akuter Nierenschaden 0,1%	Wenn mehrere Blutgefäße betroffen sind: 9 von 100 sterben nach 5 Jahren gestorben. Bei schwerer KHK: 12 von 100 sterben nach 5 Jahren gestorben.
Schränkt mich die Behandlung im Alltag ein?	Für eine optimale Behandlung nehmen Sie Ihre Medikamente regelmäßig ein und nehmen Ihre Kontrolltermine wahr.	Bei Menschen mit Diabetes: 11 von 100 sterben nach 5 Jahren gestorben. Wenn mehrere Blutgefäße betroffen sind: 9 von 100 sterben nach 5 Jahren gestorben.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Chronische KHK. AWMF-Register-Nr. nvl-004. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BAK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärzliches Zentrum für Qualität in der Medizin (AZQ). E-Mail: nvl@azq.de; Internet: www.nvlinden.de/nlv.

© NVL-Programm 2024

## Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?



### Koronare Herzkrankheit

#### Warum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?



##### Welche Komplikationen können auftreten?

Bei Ihnen wurde eine koronare Herzkrankheit (KHK) festgestellt. Dabei sind die Blutgefäße verengt, was die Durchblutung des Herzens behindert. Arzt hat Ihnen eine Statinempfehlung. Das Medikament senkt die Blutfette und kann helfen, Krankheitsfolgen zu verhindern, zum Beispiel Herzinfarkte. Manche Menschen leiden von Muskelschmerzen, die durch die KHK verursacht werden. Statinen können diese Schmerzen lindern.

##### Was sind Statine?

Statine sind Medikamente, die ein bestimmtes Blutfett, das sogenannte LDL-Cholesterin senken. Ihr Nutzen beruht aber nicht allein auf der Cholesterinsenkung. Vermutlich schützen sie auch die Gefäßwand, weil sie gegen Entzündungen wirken.

##### Sind Statine wirksam?

Bei KHK kommen Statine zum Einsatz, um Krankheitsfolgen zu verhindern. Dazu gehören Herzinfarkte und andere Todestode. Viele große Studien haben die Wirksamkeit von Statinen gezeigt. Ganz groß ließen sich die Ergebnisse nach 4 Jahren Behandlung zusammenfassen:

- Nach 4 Jahren leben etwa 301 von 1 000 Patienten, die regelmäßig ein Statin einnehmen. Bei Patienten, die regelmäßige Scheinmedikamente nehmen, waren es etwa 380.
- Das heißt, das Statin hat bei etwa 15 von 1 000 Behandelten einen Todestod verhindert.
- Etwa 51 von 1 000 hatten trotz Statin einen nicht tödlichen Herzinfarkt. Mit Scheinmedikamenten waren es 73.
- Das Statin hat also bei 22 von 1 000 Behandelten einen nicht tödlichen Herzinfarkt verhindert.

**Empfehlung:** Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie gut geeignet ist. Beraten Sie bei verminderter Unverträglichkeit die Behandlung nicht sofort ab, sondern prüfen Sie gemeinsam, ob Sie mit einem anderen Wirkstoff oder einer anderen Dosis besser zureckkommen.

© stockphoto - stock.adobe.com

## Entscheidungshilfe: Statin in mittlerer oder hoher Dosis einnehmen?



### Koronare Herzkrankheit

#### Statin in mittlerer oder hoher Dosis einnehmen?

Sie haben eine koronare Herzkrankheit (KHK) und bekommen ein Statin. Ihr Arzt oder Ihre Ärztin empfiehlt, dass Sie mit einer mittleren Dosis behandelt werden und die Behandlung nicht am Cholesterinwert ausrichten. Nun stehen Sie vor der Frage, in welcher Dosis Sie es einnehmen sollten? Hier erfahren Sie, welche Vor- und Nachteile ein Statin in Hochdosierung hat. Lassen Sie sich dazu ausführlich von Ihrer Ärztin oder ihrem Arzt beraten.

##### Was sind Statine?

Statine können helfen, die Blutgefäße zu schützen. Diese Medikamente bewirken unter anderem, dass in den Leberzellen Cholesterin hergestellt wird. Facheleute bezeichnen Statine auch als Cholesterin- oder Fettseifen.

Statin-Tabletten in verschiedenen Dosierungen und Formen sind in der Praxis unterschiedlich stark anreichen. Man rechnet mit einer Dosis in der Regel einmal täglich ein. Allgemein sind Statine gut verträglich und werden häufig verschrieben.

##### Sind Statine wirksam bei KHK?

Facheleute empfehlen allen Menschen mit KHK ein Statin, um Krankheitsfolgen zu verhindern. Dazu gehören vor allem Herzinfarkte. Statine können bei Menschen mit KHK die Lebenserwartung erhöhen. Das ist wissenschaftlich bewiesen und es bestehen langjährige Studien. Außerdem können Informationen finden Sie im Patientenleitfad „Worum empfiehlt mir meine Ärztin oder mein Arzt Statine?“, abrufbar unter [www.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004](http://www.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004).

##### Was bedeutet ein Statin in hoher Dosis?

Üblicherweise nimmt man ein Statin in mittlerer Dosis ein, zum Beispiel Atorvastatin 10–20 mg, Rosuvastatin 5–10 mg oder Simvastatin 20–40 mg. Wenn Sie das gut vertragen, kann Sie vielleicht ein Statin in höher Dosis in Frage kommen. Hierfür stehen die Wirkstoffe Rosuvastatin 20–40 mg oder Simvastatin 40–80 mg (20 bis 40 mg) zur Verfügung. Eine Hochdosistherapie kann zum Beispiel für Menschen mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte vorteilhaft sein. Ziel ist vor allem, einen weiteren Herzinfarkt zu verhindern.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Chronische KHK. AWMF-Register-Nr. nvl-004. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BAK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärzliches Zentrum für Qualität in der Medizin (AZQ). E-Mail: nvl@azq.de; Internet: [www.nvlinden.de/nlv](http://www.nvlinden.de/nlv).

© NVL-Programm 2024

**Was sagen Studien zur Behandlung mit Statinen in hoher Dosis?**

Studien haben untersucht, ob Statine bei Menschen mit KHK in hoher Dosis besser wirken als in mittlerer. Ganz genau lassen sich die Ergebnisse so zusammenfassen:

- Nach 5 Jahren sind etwa gleich viele Menschen mit hoher wie mit mittlerer Statin-Dosis gestorben. Die Dosis beeinflusst demnach nicht die Sterblichkeit.
- Von 100 Behandelten mit dem niedrigeren Statin-Dosis waren 6 nach 5 Jahren einen Herzinfarkt. Bei einer Hochdosierung waren es 6. Das hochdosierte Statin hat also einen zusätzlichen nicht-tödlichen Herzinfarkt verhindert bezogen auf 100 Behandelte.
- Ob Statine in Hochdosierung auch Schlaganfälle verhindern, weiß man nicht genau.

##### Welche Nachteile kann es geben?

Die meisten Menschen vertragen Statine gut – ernsthafte Komplikationen sind selten. Allgemein gilt: Je höher die Dosis, desto höher ist die Nebenwirkung. Wenn Sie die Dosis erhöhen möchten, kann die Ärztin oder der Arzt die Dosis senken oder auf ein anderes Statin umstellen. Manchmal wird auch eine Pause vorschlagen, um herauszufinden: Gehen die Beschwerden dann weg?

Studien zeigen über Nebenwirkungen von Statinen in mittlerer im Vergleich zu hoher Dosis. Bei hoher Dosis treten etwas häufiger Muskelschmerzen, erhöhte Leberwerte und Diabetes mellitus Typ 2 auf (Details: siehe Tabelle auf der nächsten Seite).

**Empfehlung:** Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, ob Sie Statine in mittlerer oder hoher Dosis geeignet ist. Gemeinsam können Sie die Vor- und Nachteile abwägen. Die endgültige Entscheidung liegt bei Ihnen.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Chronische KHK. AWMF-Register-Nr. nvl-004. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BAK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärzliches Zentrum für Qualität in der Medizin (AZQ). E-Mail: nvl@azq.de; Internet: [www.nvlinden.de/nlv](http://www.nvlinden.de/nlv).

© NVL-Programm 2024

## Entscheidungshilfe: Statin in festgelegter Dosis nehmen? Oder abhängig von meinen Cholesterin-Werten?



### Koronare Herzkrankheit

#### Statin in festgelegter Dosis nehmen? Oder abhängig von meinen Cholesterin-Werten?

© stockphoto - stock.adobe.com

##### Was bedeutet „Statin in fester Dosis“?

Sie nehmen das Medikament in einer festen, vorgegebenen Dosis ein. Das bedeutet, die Menge bleibt stets gleich – unabhängig davon, wie hoch Ihr LDL-Cholesterin ist. Üblich ist eine mittlere oder hohe Dosis. Es finden dann keine regelmäßigen Kontrollen Ihrer Werte im Blut statt.

Weitere Studien zeigen, dass eine geringere Dosis oder ein anderes Statin erhalten. Fügt auch das nicht, kann ein anderer fettseidender Wirkstoff zum Einsatz, um das LDL-Cholesterin ausreichend zu senken.

##### Was bedeutet „Statin nach Zielwert“?

Bei dieser Variante wird regelmäßig Ihren Cholesterin-Spiegel. Auf diese Weise weiß der Arzt oder die Ärztin, wie gut das Statin das LDL-Cholesterin senkt. Bei Bedarf wird die Dosis angepasst. Für das LDL-Cholesterin schlagen Fachleute einen Zielwert von weniger als 70 mg/dl vor.

Es folgen regelmäßige Kontrolluntersuchungen ihrer Blutwerte. Ist der Zielwert erreicht, kann man die Dosis verringern. Ist das gewünschte Zielwert noch nicht erreicht, so wird das Statin höher dosiert. Oft kommt ein zusätzlicher fettseidender Wirkstoff zum Einsatz, um das LDL-Cholesterin ausreichend zu senken.

**Empfehlung:** Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, welche Dosis-Strategie für Sie gut geeignet ist. Berichten Sie bei Nebenwirkungen die Behandlung nicht ab. Gemeinsam können Sie prüfen, ob Sie mit einem anderen Wirkstoff oder einer anderen Dosis besser zureckkommen.

© stockphoto - stock.adobe.com



## Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?

**NL** NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN

Koronare Herzkrankheit

Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?



Eine gesunde Lebensweise und Medikamente sind Teste Beispiele der Behandlung einer chronischen Herzkrankheit (KHK). Den wichtigsten Teil der Behandlung übernehmen Sie dabei selbst. Dazu gehört zum Beispiel, sich regelmäßig zu bewegen, nicht zu rauchen, sich regelmäßig zu verordnen einzunehmen. Das ist das ist oft einfacher gelingt als getan. Hier finden Sie Tipps, wie es leichter gelingt.

### Warum ist die Behandlung wichtig?

Bei einer KHK können unterschiedliche Beschwerden auftreten, vor allem bei körperlicher Anstrengung oder Stress. Langfristig wird das Herz geschädigt. Mitunter kann eine KHK lebensbedrohlich verlaufen und etwa zu einem Herzinfarkt führen.

Die Behandlung verfolgt zwei Ziele: Beschwerden lindern und gefährliche Folgen vorbeugen.

### Wie kann ich es schaffen, meinen Lebensstil dauerhaft umzustellen?

Ein gesundes Leben ist ein wichtiger Auslöser ihrer Behandlung. Privat sollte neben regelmäßige Bewegung, eine ausgewogene, kaloriengerechte Ernährung, mit dem Rauchen aufzuhören sowie Stress zu bewältigen. Diese Tipps können helfen, die guten Vorsätze durchzuhalten.

Es kann viele Gründe geben, warum sich manche Vorhaben im Alltag nicht immer umsetzen lassen. Häufig fehlt die Zeit, jeden Tag zu joggen oder einen Spaziergang zu machen. Kennt Ihre Arztin oder Ihr Arzt Ihre persönliche und berufliche Situation, kann diese bei der Behandlung berücksichtigt werden.

Seine Gewohnheiten zu ändern, ist oft nicht leicht. Sie sollten sich damit keinen Stress machen, was wiederum ungünstig für das Herz sein kann. Probleme aus, was möglich ist oder nicht.

Oft hilft es, wenn sie sich Zeit seien, die Sie gut erscheinen. Das kann vielleicht zweimal pro Woche eine Runde mit dem Fahrrad sein oder am Wochenende mit frischen Zutaten selbst kochen. Vieles ist genauso gesund und spaßig als alles. Fragen Sie im Freundes- oder Bekanntenkreis, ob jemand mitmachen möchte.

- Auch Beratungsangebote können Sie unterstützen, unter anderem Gesprächsaufschopp. Das können persönliche Gespräche sein, aber auch Apps, Online- oder Telefon-Angebote.

Es ist ratsam an einer Schulung teilzunehmen. Es gibt auch ein spezielles KHK-Versorgungsprogramm (KHK-Duo KHK). Dort bekommen Sie praktische Tipps und Konzepte, wie Sie die Behandlung in Ihren Alltag einbinden können.

- Wer gibt schon gerne zu, dass es mit den Sporteinheiten oder der Ernährungsumstellung nicht klappt? Für eine erfolgreiche Veränderung ist es aber wichtig, dass Sie ehrlich gegenüber Ihrer Arztin oder Ihrem Arzt sind.

Manchen Menschen hilft eine psychologische oder psychotherapeutische Unterstützung, wenn eine seelische Verarbeitung der Behandlung erschwert ist.

### Was hilft, Medikamente einzunehmen?

Fachleute empfehlen Ihnen, täglich ein gerinnungshemmendes Medikament („Blutverdünner“) und ein Statin (Cholesterin-Senker) einzunehmen. Egal, ob Sie Beschwerden haben oder nicht. Viele Menschen mit KHK eignen sich für diese Medikamente nicht für andere Medikamente. Alle diese Medikamente können nur helfen, wenn Sie sie regelmäßig einnehmen. Hier ein paar Tipps, welche Ihnen die Einnahme erleichtern können:

- Falls Sie Beziehungen zu anderen Medikamenten haben, sprechen Sie Ihre Arztin oder Ihren Arzt offen darauf an. Lassen Sie sich Vor- und Nachteile erklären.
- Sagen Sie Ihrer Arztin oder Ihrem Arzt auch, wenn Sie Nebenwirkungen haben. Oft kann man Ihnen dann mit anderen Medikamenten helfen, die die Dosis angepasst oder das Medikament wechselt.
- Fragen Sie beim Arztbesuch, in der Apotheke oder bei Ihrer Pflegekraft nach, wie Sie die Medikamente richtig einnehmen.
- Es gibt viele Möglichkeiten, die Einnahme zu erleichtern. In Pillendosen können Sie sich beispielsweise Ihre Medikamente für eine ganze Woche übersichtlich aufbewahren. Für einige Medikamente kann dies auch. Nutzen Sie Erinnerungshilfen wie Zettel, Aufkleber am Bademeismerspiegel, Kalenderentitäten oder Apps auf dem Handy. Vielleicht kann Sie auch jemand bei der regelmäßigen Einnahme unterstützen.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Chronische KHK. AWMF-Register-Nr. NL/004. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BAK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024) ÄrztlichesZentrum für Qualität in der Medizin (AQZ). E-Mail: nl@aqz.de; Internet: www.leitlinien.de/nl. © NVL-Programm 2024

## Anhang

### Tabellen: Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK

**Tabelle 25: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne CCTA [50]**

OR (95% Kl) Ergebnissicherheit Anzahl/Gesamtanzahl (n)	Kategorie	CCTA vs. fV	CCTA vs. direkte ICA
Anzahl Studien gesamt (n)	-	11	4
Gesamtmortalität	Verzerrungspotential	niedrig n = 4 Studien hoch n = 6 Studien	niedrig n = 2 hoch n = 2
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	OR 0,77 (0,40; 1,50), n = 4 Studien hohe Ergebnissicherheit -	Peto-OR 1,79 (0,19; 17,27), n = 1 Studie - n = 2/784 vs. n = 1/719
	langfristig	OR 0,99 (0,77; 1,28), n = 2 Studien - 117/7 069 vs. 118/7 080	-
kardiovaskuläre Mortalität	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 5 Studien	niedrig n = 2 Studien hoch n = 1 Studie
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	OR 0,53 (0,17; 1,66), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit -	-
	langfristig	-	OR 0,47 (0,19; 1,12), n = 2 Studien - 7/1 975 vs. 15/1 915
Myokardinfarkt	Verzerrungspotential	niedrig n = 3 Studien hoch n = 6 Studien	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	OR 0,41 (0,14; 1,25), n = 2 Studien - 4/1 975 vs. 10/1 915
	mittelfristig	Einzelstudien OR 0,29 (0,06; 1,39), n = 1 Studie 2/285 vs. 7/291 OR 0,67 (0,37; 1,21), n = 1 Studie 18/4 996 vs. 27/5 007 OR 0,62 (0,37; 1,07), n = 1 Studie 22/2 073 vs. 35/2 073 alle 3 Studien hohe Ergebnissicherheit	OR 0,66 (0,13; 3,38), n = 2 Studien - 2/893 vs. 3/824
	langfristig	OR 0,65 (0,48; 0,87), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit 74/7 069 vs. 113/7 080	OR 1,16 (0,64; 2,09), n = 2 Studien - 24/1 975 vs. 20/1 915

OR (95% KI) Ergebnissicherheit Anzahl/Gesamtanzahl (n)	Kategorie	CCTA vs. fV	CCTA vs. direkte ICA
Schlaganfall	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 1 Studie	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	OR 0,71 (0,23; 2,25), n = 1 Studie hohe Ergebnissicherheit 5/2 073 vs. 7/2 073	OR 0,65 (0,13; 3,32), n = 2 Studien - 2/899 vs. 3/824
	langfristig	-	OR 0,47 (0,22; 0,99), n = 2 Studien - 10/1 975 vs. 21/1 915
instabile Angina pectoris	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 5 Studien	niedrig n = 1 Studie hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	OR 1,34 (0,88; 2,04), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit -	OR 1,13 (0,47; 2,74), n = 2 Studien - 11/893 vs. 9/824
	langfristig	-	-
Angina pectoris	Verzerrungspotential	niedrig n = 1 Studie hoch n = 1 Studie	niedrig – hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	Einzelstudien OR 0,20 (0,08; 0,50), n = 1 Studie 6/243 vs. 27/245, n = 1 Studie OR 1,11 (0,79; 1,54); n = 1 Studie 76/2 073 vs. 69/2 073, n = 1 Studie	OR 1,21 (0,98; 1,50), n = 2 Studien - 210/1 893 vs. 171/1 829
	langfristig	-	-
Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien
	n. a.	OR 0,77 (0,64; 0,94), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit - Einzelstudien 14/285 vs. 23/291, n = 1 Studie 170/4 996 vs. 213/5 007, n = 1 Studie	Einzelstudien OR 0,01 (0,00; 0,02), n = 1 Studie 6/167 vs. 137/162, n = 1 Studie OR 0,03 (0,02; 0,03), n = 1 Studie 111/1 808 vs. 1 260/1 753, n = 1 Studie beide hohe Ergebnissicherheit

<b>OR (95% KI) Ergebnissicherheit Anzahl/Gesamtanzahl (n)</b>	<b>Kategorie</b>	<b>CCTA vs. fV</b>	<b>CCTA vs. direkte ICA</b>
unerwünschte Ereignisse	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien	niedrig n = 2 hoch n = 1
	periprozedural	in beiden Gruppen nach Untersuchung keine Komplikationen, n = 1 Studien  n = 3 Patient*innen mit schweren Blutungen vs. n = 3 Patient*innen mit schweren Blutungen sowie n = 9 SUE (u.a. ventrikuläre Tachykardien), n = 1 Studie	in beiden Behandlungsgruppen keine SUE, n = 1 Studie  n = 6 Patient*innen mit SUE vs. n = 22 SUE (u. a. Arrhythmie, Herzstillstand, kardiale Tamponade) OR 0,26 (95% KI 0,11; 0,64), n = 1 Studie
	mittelfristig	in beiden Gruppen nach Untersuchung keine Komplikationen, n = 2 Studien  keine SUE, n = 1 Studie	keine SUE vs. n = 2 Patient*innen mit schweren Blutungen, n = 1 Studie
	langfristig	-	-

CCTA = kontrastverstärkende Computertomografie-Koronarangiographie, fV = funktionelle Verfahren, ICA = invasiven Koronarangiographie, k. A. = keine Angabe, KI = Konfidenzintervall, langfristig = 2-5 Jahre nach Untersuchung, mittelfristig = 6 Monate - 24 Monate nach Untersuchung, OR = Odds Ratio, periprozedural = bis 30 Tage nach Untersuchung, SUE = schwere unerwünschte Ereignisse; Hinweis: berücksichtigt wurden, falls möglich Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit (ergänzende Auswertungen vgl. Original-Bericht)

**Tabelle 26: Übersicht geeigneter Fragen und Instrumente zur psychosozialen Diagnostik**

<b>Risikofaktor</b>		<b>Standardisierte Fragebögen</b>
<b>Psychische Störungen</b>		
Depression	Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?  Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?	Depressionssubskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder des Patient Health Questionnaire (PHQ-9)
Panikstörung	Haben sie plötzliche Anfälle, bei denen Sie in Angst und Schrecken versetzt werden, und bei denen Sie unter Symptomen wie Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Luftnot, Todesangst u. a. leiden?	Panik-Items aus PHQ-D
Generalisierte Angststörung	Fühlen sie sich nervös oder angespannt? Machen Sie sich häufig über Dinge mehr Sorgen als andere Menschen? Haben Sie das Gefühl, ständig besorgt zu sein und dies nicht unter Kontrolle zu haben?	Angstsubskala der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder des Patient Health Questionnaire (GAD-7)
Posttraumatische Belastungsstörung	Leiden Sie unter sich aufdrängenden, belastenden Gedanken und Erinnerungen an ein schwerwiegendes Ereignis (Bilder, Alpträume, Flashbacks)? (Das Ereignis kann ggf. auch in einem kardialen Ereignis oder seiner Behandlung bestehen)	Impact of Event-Scale - revised (IES-R)
Sonstige psychische Störung	Leiden Sie an einer sonstigen psychischen Erkrankung?	
<b>Psychosoziale Belastungen</b>		
niedriger sozioökonomischer Status	Sind Sie Arbeiter oder Handwerker? Ist der Haupt- oder Volksschulabschluss (oder weniger) Ihr höchster Bildungsabschluss?	
soziale Isolation/ mangelnde soziale Unterstützung	Leben Sie allein? Vermissen Sie eine oder mehrere Personen, denen Sie vertrauen und auf deren Hilfe Sie zählen können?	

Risikofaktor		Standardisierte Fragebögen
beruflicher Stress	Fühlen Sie sich bei Ihrer Arbeit häufig sehr stark gefordert? Vermissen Sie es, auf die Gestaltung Ihrer Arbeitsaufgaben Einfluss nehmen zu können? Erhalten Sie deutlich zu wenig Bezahlung oder Anerkennung für Ihren Arbeitseinsatz? Machen Sie sich Sorgen um Ihren Arbeitsplatz oder Ihr berufliches Fortkommen?	
familiärer Stress	Haben Sie ernsthafte Probleme mit Ihrem Lebenspartner oder Ihrer Familie?	
<b>Prognostisch ungünstige Persönlichkeitszüge</b>		
Feindseligkeit bzw. Neigung zu Ärger	Ärgern Sie sich häufig über Kleinigkeiten? Sind Sie oft verärgert über Angewohnheiten anderer Leute?	
Type-D-Persönlichkeitsmuster	Fühlen Sie sich allgemein häufig ängstlich, irritierbar und depressiv? Fällt es Ihnen schwer, Ihre Gedanken und Gefühle mit Fremden zu teilen?	Type-D-Skala (DS14)

**Tabelle 27:** Übersicht der Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei KHK

Krankheitsübergreifende Verfahren	Krankheitsspezifische Verfahren
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand [402,403] 36 Items, 8 Dimensionen + 2 Globalkomponenten	Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [404,405] 19 Items, 5 Dimensionen
SF-12 Kurzversion zum SF-36 [403,406] 12 Items, 2 Globalkomponenten	MacNew Heart Disease Quality of Life Questionnaire (Mac-New) [405,407] 27 Items, 2-5 Dimensionen (je nach Autor)
EuroQoL-5 Dimensionen (EQ-5D) [119] 5 Items + VAS, je 1 Globalwert	
Profil der Lebensqualität chronisch Kranker (PLC) [408] 40 Items, 6 Dimensionen + Symptomskala	

## Tabellen: Medikamentöse Therapie

**Tabelle 28:** Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie (P2Y<sub>12</sub>-Hemmer vs. ASS) (nach [194])

betrachteter Endpunkt	Anzahl Ereignisse (%) (P2Y <sub>12</sub> -Hemmer vs. ASS)	Effektschätzer (P2Y <sub>12</sub> -Hemmer vs. ASS) Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall (KI))
kombinierter primärer Endpunkt*	n = 675 (3,58%) vs. n = 765 (4,07%)	HR 0,88 (0,79; 0,97), p = 0,012 n = 24 325 Betroffene
Blutungen (gesamt)	n = 646 (3,54%) vs. n = 587 (3,22%)	HR 1,10 (0,98; 1,23), p = 0,10 n = 24 325 Betroffene
▪ Blutungen („major bleedings“)	n = 146 (0,76%) vs. n = 167 (0,87%)	HR 0,87 (0,70; 1,09), p = 0,23 n = 24 325 Betroffene
unerwünschte klinische Ereignisse**	n = 785 (4,19%) vs. n = 874 (4,68%)	HR 0,89 (0,81; 0,98), p = 0,020 n = 24 325 Betroffene

betrachteter Endpunkt	Anzahl Ereignisse (%) (P2Y12-Hemmer vs. ASS)	Effektschätzer (P2Y12-Hemmer vs. ASS) Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall (KI))
▪ Todesfälle gesamt	n = 404 (2,10%) vs. n = 386 (2,00%)	HR 1,04 (0,91; 1,20), p = 0,56 n = 24 325 Betroffene
▪ kardiale Todesfälle	n = 280 (1,45%) vs. n = 273 (1,42%)	HR 1,02 (0,86; 1,20), p = 0,82 n = 24 325 Betroffene
▪ Herzinfarkt	n = 283 (1,49%) vs. n = 366 (1,93%)	HR 0,77 (0,66; 0,90), p < 0,001 n = 24 325 Betroffene
▪ Schlaganfall	n = 202 (1,06%) vs. n = 239 (1,25%)	HR 0,84 (0,70; 1,02), p = 0,076 n = 24 325 Betroffene
▪ Stentthrombose	n = 8 (0,09%) vs. n = 19 (0,21%)	HR 0,42 (0,19; 0,97), p = 0,041 n = 12 503 Betroffene

\*kombinierter primärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, mittlere Therapiesdauer 493 Tage

\*\*unerwünschte klinische Ereignisse definiert als kombinierter sekundärer Endpunkt aus dem primären Endpunkt + Blutungen („major bleeding“)

n = 7 Studien (n = n = 24 325 Patient\*innen; n = 12 178 P2Y12 (Clopidogrel oder Ticagrelor), n = 12 147 ASS)

(ASCET, CADET, CAPRIE, DACAB, GLASSY, HOST-EXAM, TiCAB), moderate Evidenzsicherheit (+++-)

**Tabelle 29: Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie (Clopidogrel vs. ASS) (nach [193])**

betrachteter Endpunkt	Anzahl Ereignisse (%) (Clopidogrel vs. ASS)	Effektschätzer (Clopidogrel vs. ASS) Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall (KI))
MACE	n = 205 (3,6%) vs. n = 341 (4,2%)	RR 0,77 (0,65; 0,91), p = 0,003; n = 5 Studien
Todesfälle gesamt	n = 97 (1,8%) vs. n = 150 (1,9%)	RR 1,06 (0,81; 1,39), p = 0,66; n = 4 Studien
kardiale Todesfälle	n = 48 (0,9%) vs. n = 61 (1,2%)	RR 0,87 (0,53; 1,41), p = 0,56; n = 4 Studien
Blutungen	n = 47 (0,8%) vs. n = 80 (1,1%)	RR 0,74 (0,43; 1,29), p = 0,29; n = 5 Studien
Herzinfarkt	n = 73 (1,3%) vs. n = 102 (1,3%)	RR 1,01 (0,64; 1,60), p = 0,95; n = 5 Studien
Schlaganfall	n = 34 (0,7%) vs. n = 95 (1,5%)	RR 0,51 (0,35; 0,76), p = 0,0008; n = 3 Studien
ischämischer Schlaganfall	n = 21 (0,4%) vs. n = 37 (0,7%)	RR 0,55 (0,32; 0,94), p = 0,03; n = 3 Studien
hämorrhagischer Schlaganfall	n = 4 (0,0%) vs. n = 18 (0,4%)	RR 0,24 (0,09; 0,68), p = 0,007; n = 2 Studien
Invasive Therapie (wiederholt)	n = 154 (3,3%) vs. n = 108 (3,1%)	RR 0,88 (0,71; 1,09), p = 0,23; n = 3 Studien
Invasive Therapie (führendes Gefäß; „taget vessel“)	n = 42 (1,2%) vs. n = 68 (1,3%)	RR 0,76 (0,52; 1,13), p = 0,18; n = 3 Studien
Stentthrombose	n = 18 (0,3%) vs. n = 27 (0,3%)	RR 0,96 (0,35; 2,59), p = 0,93; n = 4 Studien

MACE = relevante unerwünschte kardiale Ereignisse

n = 5 Studien (n = 13 850 Patient\*innen; Clopidogrel (n = 5 601 Betroffene (40,4%)), Acetylsalicylsäure (ASS, n = 8 249 Betroffene (59,6%)))

(n = 1 verlängerte RCT (HOST-EXAM) + n = 4 Beobachtungsstudien) – ostasiatische Population, sehr geringe Evidenzsicherheit (+---)

**Tabelle 30: Wirksamkeit/ Sicherheit der Langzeit-Monotherapie (P2Y<sub>12</sub>-Hemmer vs. ASS) (nach [195])**

betrachteter Endpunkt	Anzahl Ereignisse/Gesamtanzahl (P2Y <sub>12</sub> -Hemmer vs. ASS)	Effektschätzer (P2Y <sub>12</sub> -Hemmer vs. ASS) Odds Ratio (95% Konfidenzintervall (KI))
Todesfälle (gesamt)	887/21 040 vs. 903/21 068	OR 0,98 (0,89; 1,08), n = 9 Studien
vaskuläre Todesfälle	574/20 447 vs. 595/20 476	OR 0,97 (0,86; 1,09), n = 7 Studien
Herzinfarkt	357/19 514 vs. 437/19 525	OR 0,81 (0,66; 0,99), n = 8 Studien, NNT 244
Schlaganfall (ischämisch)	1 137/20 949 vs. 1 235/20 975	OR 0,92 (0,82; 1,06), n = 8 Studien
Blutungen	1 293/20 949 vs. 1 259/20 975	OR 1,08 (0,91; 1,29), n = 8 Studien, p = 0,37
Blutungen („major“)	213/18 613 vs. 237/18 657	OR 0,90 (0,74; 1,10), n = 7 Studien, p = 0,30
Blutungen („fatal“)	33/18 019 vs. 32/18 026	OR 1,05 (0,59; 1,85), n = 5 Studien, p = 0,85
Blutungen („intracranial“)	56/18 619 vs. 76/18 636	OR 0,74 (0,52; 1,04), n = 5 Studien, p = 0,084
Blutungen („gastrointestinal“)	202/12 932 vs. 288/12 933	OR 0,59 (0,39; 0,89), n = 5 Studien, p = 0,012

n = 9 Studien (n = 42 108 Patient\*innen; n = 21 043 P2Y<sub>12</sub>-Hemmer) vs. n = 21 065 ASS), Publikationsdatum 1989–2019, n = 5 Studien zu koronarer Herzkrankheit, n = 3 Studien zu zerebrovaskulärer Erkrankung und n = 1 Studie zu koronaren oder zerebrovaskulären Krankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit; NNT = „number needed to treat“

(TASS, CAPRIE, STAMI, AAASPS, CADET, ASCET, SOCRATES, DACAB, TiCAB), moderate Evidenzsicherheit (+++-)

**Tabelle 31: Wirksamkeit/Sicherheit Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/Tag + ASS vs. ASS (nach [200])**

betrachtete Ereignisse	COMPASS Studie	KHK und pAVK	KHK und HF	KHK und PRF
kombinierter Endpunkt*	376 (4,1) vs. 496 (5,4)	94 (5,7) vs. 138 (8,4)	105 (5,5) vs. 151 (7,9)	119 (6,5) vs. 165 (8,8)
Inzidenz n (%)	2,18 (1,97; 2,41) vs.	3,06 (2,47; 3,75) vs.	3,12 (2,55; 3,78) vs.	3,42 (2,84; 4,10) vs.
Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI)	2,88 (2,64; 3,15)	4,55 (3,83; 5,38)	4,60 (3,89; 5,39)	4,71 (4,02; 5,48)
HR (95% KI)	HR 0,76 (0,66; 0,86)	HR 0,67 (0,52; 0,87)	HR 0,68 (0,53; 0,87)	HR 0,73 (0,57; 0,92)
p < 0,001	p = 0,00262	p = 0,002	p = 0,007	
Blutungen**	288 (3,1) vs. 170 (1,9)	52 (3,1) vs. 36 (2,2)	49 (2,6) vs. 36 (1,9)	75 (4,1) vs. 55 (2,9)
Inzidenz n (%)	1,67 (1,48; 1,87) vs.	1,70 (1,27; 2,23) vs.	1,46 (1,08; 1,92) vs.	2,17 (1,71; 2,72) vs.
Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI)	0,98 (0,84; 1,14)	1,17 (0,82; 1,62)	1,08 (0,76; 1,50)	1,55 (1,16; 2,01)
HR (95% KI)	HR 1,70 (1,40; 2,05)	HR 1,43 (0,93; 2,19)	HR 1,35 (0,87; 2,07)	HR 1,41 (1,00; 2,00)
p < 0,001	p = 0,09819	p = 0,17489	p = 0,05058	
kardiovaskulärer Tod	160 (1,7) vs. 203 (2,2)	-	-	-
Inzidenz n (%)	0,91 (0,77; 1,06) vs.			
Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI)	1,16 (1,00; 1,33)			
HR (95% KI)	HR 0,78 (0,64; 0,96)			
p = 0,02	p = 0,02			
Herzinfarkt	178 (1,9) vs. 205 (2,2)	-	-	-
Inzidenz n (%)	1,02 (0,87; 1,18) vs.			
Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI)	1,18 (1,03; 1,36)			
HR (95% KI)	HR 0,86 (0,70; 1,05)			
p = 0,14	p = 0,14			

betrachtete Ereignisse	COMPASS Studie	KHK und pAVK	KHK und HF	KHK und PRF
Schlaganfall	83 (0,9) vs. 142 (1,6)	-	-	-
Inzidenz n (%)	0,47 (0,38; 0,59) vs.			
Inzidenzrate	0,82 (0,69; 0,96)			
(pro 100 PJ (95% KI)	HR 0,58 (0,44; 0,76)			
HR (95% KI)	p < 0,001			

\*kombinierter primärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt (Einzelkomponenten hier nur berichtet für die Hauptpopulation der COMPASS Studie))

\*\* „major bleeding“, ISTH Kriterien

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patient\*innenjahre

COMPASS Studie (primäre Analyse (n = 9 152 vs. n = 9 126 Betroffene) sowie betrachtete Subgruppen: KHK = koronare Herzerkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit (n = 1 656 vs. 1 641), HF = Herzinsuffizienz (n = 1 909 vs. 1 912), PRF = Betroffene mit verringrigerter Nierenfunktion (n = 1 824 vs. n = 1 873)), (hohe Aussagesicherheit (++++) der Evidenz)

**Tabelle 32: Wirksamkeit und Sicherheit von Clopidogrel + ASS vs. ASS (nach [211])**

Betrachteter Endpunkt (nach 12 Monaten)	Effektschätzer Relatives Risiko (RR) (95% KI); Anzahl Studien (Anzahl Betroffener), Evidenzqualität
Gesamtsterblichkeit	RR 1,05 (0,87; 1,25); n = 9 (n = 32 908), gering
Kardiovaskuläre Sterblichkeit	RR 0,98 (0,88; 1,10); n = 7 (n = 31 903), moderat
Herzinfarkt	RR 0,78 (0,69; 0,90); n = 6 (n = 16 175), moderat
Schlaganfall	RR 0,73 (0,59; 0,91); n = 5 (n = 4 006), moderat
Blutungen („major bleeding“)	RR 1,44 (1,25; 1,64); n = 10 (n = 33 300), moderat
Blutungen („minor bleeding“)	RR 2,03 (1,75; 2,36); n = 8 (n = 14 731), moderat
Unerwünschte Ereignisse	Daten werden als nicht ausreichend berichtet wenn berichtet, waren gastrointestinale Ereignisse sowie Infektionen am häufigsten (17% vs. 9%) selten: Hypersensitivitätsreaktionen, saisonale Allergien, Hämaturie sowie Ereignisse in Bezug auf die Nierenfunktion (bei der Kombinationstherapie)

**Tabelle 33: Dauer duale Therapie nach PCI, hohes Blutungsrisiko (DAPT 1–3 vs. 6–12 Monate) (nach [219])**

betrachteter Endpunkt (12 Monate nach PCI)	Effektschätzer (DAPT 1–3 Monate vs. DAPT 6–12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))
Blutungen (MCRB) („major bleeding“ oder klinisch relevante „non-major bleeding“)	RR 0,76 (0,61; 0,94), n = 11 Studien
Blutungen („major bleeding“)	RR 0,80 (0,64; 0,99), n = 11 Studien
Blutungen („fatal“)	RR 0,63 (0,24; 1,70), n = 11 Studien
kombinierter Endpunkt (MACE 1) (Todesfälle (gesamt), Herzinfarkt, Schlaganfall)	RR 0,97 (0,74; 1,26), n = 11 Studien
kombinierter Endpunkt (MACE 2) (Todesfälle (kardiovaskulär), Herzinfarkt, Schlaganfall)	RR 0,92 (0,77; 1,10), n = 11 Studien
Todesfälle (gesamt)	RR 0,91 (0,68; 1,23), n = 11 Studien
Todesfälle (kardiovaskulär)	RR 0,79 (0,65; 0,95), n = 11 Studien
Herzinfarkt	RR 0,84 (0,51; 1,38), n = 11 Studien
Schlaganfall	RR 1,15 (0,84; 1,60), n = 11 Studien
Stentthrombose	RR 0,73 (0,35; 1,50), n = 11 Studien

betrachteter Endpunkt (12 Monate nach PCI)	Effektschätzer (DAPT 1–3 Monate vs. DAPT 6–12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))
unerwünschte Ereignisse (NACE) (Todesfälle (gesamt), kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose)	RR 0,94 (0,78; 1,14), n = 11 Studien
Sensitivitäts- sowie Subgruppenanalysen sind der Originalpublikation bzw. dem Supplement zu entnehmen für die Patient*innen mit ACS oder CCS wurde keine Veränderung der primären Ergebnisse berichtet	
n = 11 Studien (n = 9 006 Patient*innen; n = 4 476 DAPT 1–3 Monate, n = 4 530 DAPT 6–12 Monate (Standard), jeweils gefolgt von einer Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmer) (RESET, OPTIMIZE, GLOBAL LEADERS, GLASSY, RE-DUCE, SMART CHOICE, STOPDAPT-2, TWILIGHT, TI-CO, ONE-MONTH DAPT, STOPDAPT-2-ACS, MASTER-DAPT), moderate Evidenzsicherheit (+++), ACS Akutes Koronarsyndrom, CCS = Chronisches Koronarsyndrom	

**Tabelle 34: Dauer duale Therapie nach PCI, hohes ischämisches Risiko (DAPT > 12 vs. 6–12 Monate) (nach [217])**

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (DAPT > 12 Monate vs. DAPT 6–12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))
Todesfalle (gesamt)	1,07 (0,80; 1,42), n = 7 (n = 25 982)
Todesfälle (kardiovaskulär)	0,98 (0,74; 1,30), n = 5 (n = 21 561)
Todesfälle (nicht-kardiovaskulär)	2,15 (1,30; 3,55), n = 3 (n = 14 666)*
Herzinfarkt	0,58 (0,48; 0,70), n = 6 (n = 24 534), NNT 174
Schlaganfall	0,94 (0,70; 1,25), n = 6 (n = 24 534)
Stentthrombose	0,38 (0,21; 0,67), n = 5 (n = 19 489), NNT 348
Invasive Therapie	0,60 (0,24; 1,54), n = 2 (n = 3 136)
MACCE	0,95 (0,76; 1,19), n = 5 (n = 21 227)
Blutungen (gastrointestinal)	0,89 (0,34; 2,30), n = 1 (n = 3 773)
Blutungen ("TIMI major bleeding")	1,42 (0,88; 2,29), n = 4 (n = 9 579)
Blutungen ("TIMI minor bleeding")	0,95 (0,53; 1,72), n = 2 (n = 3 248)
Blutungen ("GUSTO moderate bleeding")	1,68 (1,22; 2,30), n = 2 (n = 13 046), NNH 156
Blutungen ("GUSTO severe bleeding")	1,41 (0,90; 2,20), n = 2 (n = 13 046)
Blutungen ("GUSTO moderate or severe bleeding")	1,57 (1,17; 2,11), n = 2 (n = 13 046), NNH n. a.
Blutungen ("BARC Type 3 bleeding")	1,29 (0,76; 2,22), n = 3 (n = 16 353)
Blutungen ("BARC Type 5 bleeding")	1,72 (0,62; 4,47), n = 3 (n = 16 353)
Blutungen ("BARC Type 2,3,5 bleeding")	0,89 (0,48; 1,68), n = 1 (n = 1 398)

n = 7 RCT; (OPTIDUAL, DES-LATE, PRODIGY, ITALIC, DAPT, ARCTIC-Interruption, NIPPON); am häufigsten untersucht wurde Clopidogrel, PEGASUS-TIMI 54 (Ticagrelor) wurde nur ergänzend betrachtet, nicht metanalysiert, da die Studie nicht den Einschlusskriterien entsprach

\*die erhöhte Zahl an kardiovaskulären Todesfällen (insbesondere auf Grund von Krebskrankungen oder Traumata) wurde kritisch diskutiert, berichtet wird der Effektschätzer aus einer größeren Studie (DAPT), die beiden weiteren kleineren Studien wiesen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf (nicht enthalten im Effektschätzer); angegeben wird zudem eine verlängerte Dauer der DAPT um 30 Monate in der DAPT Studie

moderate Evidenzsicherheit (+++), MACCE = relevante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Endpunkte

**Tabelle 35: DAPT ( $\leq$  6 Wochen vs.  $\geq$  3 Monate) nach PCI oder bei ACS und OAK-Indikation (nach [231])**

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (DAPT $\leq$ 6 Wochen (bzw. 3 Monate) vs. DAPT $\geq$ 3 Monate, je + OAK); Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))
Blutungen («major bleeding»)	RR 0,70 (0,52; 0,95), p = 0,01; n = 5 Studien; NNT 58,8
kombinierter Blutungsendpunkt (MCRB)	RR 0,69 (0,52; 0,91), p = 0,01; n = 5 Studien; NNT 16,4
kombinierter Endpunkt (MACE)	RR 0,96 (0,70; 1,33), p = 0,6; n = 5 Studien
kombinierter Endpunkt (MACE-2)	RR 0,95 (0,75; 1,2), p = 0,7 (Details siehe Supplement [231])
Todesfälle (gesamt)	RR 0,89 (0,61; 1,31), p = k. A.; n = 5 Studien
Todesfälle (kardiovaskulär)	RR 0,91 (0,68; 1,2), p = k. A.; n = 5 Studien
Herzinfarkt	RR 1,15 (0,81; 1,60), p = 0,4; n = 5 Studien
Schlaganfall	RR 0,64 (0,32; 1,26); p = 0,1; n = 5 Studien
Stentthrombose	RR 1,24 (0,5; 3,0); p = 0,6; n = 5 Studien
<p>n = 5 Studien (n = 7 665 Betroffene – n = 3 843 DAPT &lt; 3 Monate (bzw. (<math>\leq</math> 6 Wochen), n = 3 822 DAPT <math>\geq</math> 3 Monate)</p> <p>hohe Evidenzsicherheit (+++), DAPT = duale anti thrombozytäre Therapie; k. A. = keine Angabe; MACE = kombinierter Endpunkt aus relevanten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen; MACE-2 = kombinierter Endpunkt aus relevanten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (mit kardiovaskulärem Tod anstelle Gesamtsterblichkeit); MCRB = kombinierter Endpunkt aus Blutungen («major» oder klinisch relevante «non-major bleeding»), OAK = orales Antikoagulans (hier mit lebenslanger bzw. Langzeitindikation)</p> <p>Sensitivitäts- sowie Subgruppenanalysen waren konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse (siehe Supplement [231])</p>	

**Tabelle 36: kurzzeitige ( $\leq$  6 Wochen) vs. langzeitige (6–12 Monate) Tripletherapie mit einem Antikoagulans nach PCI (nach [232])**

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (TT $\leq$ 6 Wochen vs. TT 6–12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))
MACE	RR 0,69 (0,50; 0,96), p = 0,031 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,60 (0,41; 0,89), p = 0,01 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,01 (0,54; 1,88), p = 0,97
Sterblichkeit (kardial)	RR 0,62 (0,43; 0,91), p = 0,014 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,62 (0,41; 0,92), p = 0,02 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 0,67 (0,27; 1,67), p = 0,39
Sterblichkeit (gesamt)	RR 0,55 (0,32; 0,97), p = 0,040 Sensitivitätsanalysen waren nicht statistisch signifikant, wiesen aber einen starken Trend hinsichtlich der Bevorzugung der kurzzeitigen TT ( $\leq$ 6 Wochen) auf (Daten nicht gezeigt)
Herzinfarkt	RR 0,64 (0,32; 1,30), p = 0,222 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,56 (0,26; 1,21), p = 0,14 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,26 (0,23; 6,90), p = 0,78
Schlaganfall	RR 0,913 (0,43; 1,93), p = 0,811 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,81 (0,30; 2,16), p = 0,67 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,07 (0,33; 3,41), p = 0,90
Stentthrombose	RR 0,64 (0,24; 1,72), p = 0,383 Subgruppenanalysen mit ähnlichen Ergebnissen für 6/12 Monate (Daten nicht gezeigt)
Blutungen („TIMI major bleeding“)	RR 1,10 (0,70; 1,72), p = 0,664 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,91 (0,47; 1,77), p = 0,80 TT $\leq$ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,28 (0,70; 2,35), p = 0,412

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (TT ≤ 6 Wochen vs. TT 6–12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))
Blutungen (allgemein)	RR 0,77 (0,67; 0,89), p < 0,001 TT ≤ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,60 (0,48; 0,75), p < 0,001 TT ≤ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 0,91 (0,76; 1,09), p = 0,34

n = 3 Studien (n = 1 883 Patient\*innen); (WOEST, ISAR-TRIPLE, PIONEER-AF-PCI), moderate Evidenzsicherheit (+++)  
MACE = kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall), TIMI = „thrombolysis in myocardial infarction“, TT = Tripeltherapie mit einem oralen Antikoagulans (OAC, zumeist Warfarin)  
die Autor\*innen geben im Rahmen der Einleitung und Diskussion an, dass eine Indikation zur oralen Antikoagulation zusätzlich zur antithrombozytären Therapie bei etwa 5 – 10% der Betroffenen unter PCI notwendig ist und dass eine Kombinationstherapie (antithrombozytär und antikoagulativ) mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht

**Tabelle 37: Sicherheitsprofil der Statine vs. Placebo (nach [239])**

Endpunkt	Effektschätzer (Anzahl/Gesamtanzahl; OR (95% KI) bzw. RR (95% KI))
Rhabdomyolyse (entzündliche Muskelerkrankung, aus Individualdatenanalysen)	33/51 554 (0,1%) vs. 15/51 466 (0,0%) OR 2,12 (1,20; 3,73); n = 13 Studien moderate Evidenzsicherheit (+++)
Rhabdomyolyse (entzündliche Muskelerkrankung, aus Studien, die nicht in der Individualdatenanalysen enthalten waren)	4/5 133 (0,1%) vs. 5/4 715 (0,1%) n. a.; n = 9 Studien geringe Evidenzsicherheit (++-)
Muskelschmerzen (aus Individualdatenanalysen)	13 928/51 554 (27,0%) vs. 13 595/51 466 (26,4%) RR 1,02 (1,01; 1,04), n = 13 Studien hohe Evidenzsicherheit (++++)
Muskelschmerzen (aus Studien, die nicht in der Individualdatenanalysen enthalten waren)	113/1 239 (9,1%) vs. 62/613 (10,1%) RR 0,95 (0,70; 1,28), n = 3 Studien sehr geringe Evidenzsicherheit (+--)
Unerwünschte Ereignisse in Bezug auf die Leber	406/51 761 (0,8%) vs. 235/51 101 (0,5%) OR 1,70 (1,46; 1,99), n = 20 Studien moderate Evidenzsicherheit (+++-)
Typ-2 Diabetes mellitus (neu aufgetreten)	2 244/47 637 (4,7%) vs. 2 030/47 680 (4,3%) RR 1,11 (1,04; 1,17), n = 14 Studien hohe Evidenzsicherheit (++++)
Typ-2 Diabetes mellitus (verschlechterter Zustand)	1/414 (0,2%) vs. 0/207 (0,0%) OR 4,48 (0,07; 286,49), n = 1 Studie sehr geringe Evidenzsicherheit (+--)
Hämorrhagischer Schlaganfall	139/33 983 (0,4%) vs. 119/34 067 (0,3%) RR 1,17 (0,92; 1,49), n = 6 Studien moderate Evidenzsicherheit (+++-)
Demenz	43 /11 076 (0,4%) vs. 39/11 086 (0,4%) RR 1,11 (0,72; 1,70), n = 2 Studien sehr geringe Evidenzsicherheit (+--)
Verschlechterung der kognitiven Funktion oder Demenz hohe Intensität vs. Placebo	597/807 (74,0%) vs. 599/819 (73,1%) RR 1,01 (0,95; 1,07) geringe Evidenzsicherheit (++-)
Verschlechterung der kognitiven Funktion oder Demenz hohe Intensität vs. Placebo	39/366 (10,7%) vs. 68/366 (18,6%) RR 0,57 (0,40; 0,83), n = 1 Studie moderate Evidenzsicherheit (++-)
Verschlechterung oder Beeinträchtigung der kognitiven Funktion oder Demenz mittlere Intensität vs. Placebo	35/5 101 (0,6%) vs. 32/5 079 (0,6%) RR 0,96 (0,59; 1,58) sehr geringe Evidenzsicherheit (+--)

Endpunkt	Effektschätzer (Anzahl/Gesamtanzahl; OR (95% KI) bzw. RR (95% KI))
Verschlechterung der kognitiven Funktion (im Vergleich zu Studienbeginn)	2 891 vs. 2 913 n. a.
geringe Intensität vs. Placebo	MD 0,06 Punkte höher (0,04 geringer; 0,16 höher) geringe Evidenzsicherheit (++--)

KI = Konfidenzintervall; MD = mittlere Differenz; n. a. = nicht abschätzbar; OR = Odds Ratio; RCT = randomisierte kontrollierte Studien; RR = relatives Risiko

**Tabelle 38: Ergebnisübersicht Statine (hohe vs. mittlerer (RR) bzw. mittlere vs. hohe Dosis (HR)) (nach [239])**

Endpunkt	Effektschätzer - RR (95% KI) oder HR (95% KI)
Gesamtsterblichkeit	RR 0,99 (0,89; 1,10) n = 2 RCT (n = 18 889 Teilnehmende), geringe Evidenzsicherheit (++--) HR 0,94 (0,75; 1,19), n = 3 Studien
kardiovaskuläre Sterblichkeit	RR 0,92 (0,72; 1,17) n = 2 RCT (n = 18 889 Teilnehmende), sehr geringe Evidenzsicherheit (++--) HR 1,09 (0,94; 1,28), n = 2 Studien
nicht-tödlicher Herzinfarkt	RR 0,81 (0,72; 0,91) n = 3 RCT (n = 19 356 Teilnehmende), geringe Evidenzsicherheit (++--) HR 1,24 (1,11; 1,40), n = 2 Studien
Schlaganfall	RR 0,87 (0,70; 1,08) n = 2 RCT (n = 9 355 Teilnehmende), geringe Evidenzsicherheit (++--) -
schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	RR 0,86 (0,75; 1,00) n = 3 RCT (n = 20 244 Teilnehmende), sehr geringe Evidenzsicherheit (++--) HR 1,17 (1,01; 1,36), n = 3 Studien

*Hinweis:* die Richtung der Effektschätzer (RR und HR) differiert auf Grund der berichteten Effektschätzer in den Studien (gegenseitlich, RR: hohe Dosis vs. mittlere Dosis; HR: mittlere Dosis vs. hohe Dosis)

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, RCT = randomisierte kontrollierte Studien, RR = relatives Risiko

**Tabelle 39: Risiken einer Statintherapie (hohe vs. mittlere Dosis) bei koronarer Herzkrankheit (nach [253])**

Kardiovaskuläre Endpunkte	Ereignisse in% Hochdosis vs. moderate Dosis	Relatives Risiko RR (95% KI)
Entzündlichen Muskelerkrankung (2 Studien)	2,2% vs. 1,2% (Nachbeobachtung 1,0 - 4,8 Jahre)	RR 1,86 (1,35; 2,57)
Unspezifische Muskelbeschwerden (4 Studien)	36,1% vs. 34,8% (Nachbeobachtung 2,0 - 7,0 Jahre)	RR 1,05 (1,01; 1,09)
Rhabdomyolyse (5 Studien)	0,0007% vs. 0,0003% (Nachbeobachtung 2,0 - 6,7 Jahre)	k. A.
Hämorrhagischer Schlaganfall (5 Studien)	0,1% vs. 0,1% pro Jahr (Nachbeobachtung 2,0 - 6,7 Jahre)	RR 1,21 (0,76; 1,91)
Neudiagnose Typ-2-Diabetes mellitus (5 Studien)	8,8% vs. 8,0% (Nachbeobachtung 2,0 - 6,7 Jahre)	RR 1,11 (1,03; 1,19)
Leberfunktionsstörungen (4 Studien)	1,1% vs. 0,2% (Nachbeobachtung 2,0 - 6,7 Jahre)	RR 5,15 (3,32; 7,96)

KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; RR: relatives Risiko

**Tabelle 40: Ergebnisübersicht zielwertgesteuerte Therapie vs. feste Hochdosistatintherapie (nach [254])**

Endpunkt	Effektschätzer zielwertgesteuerte Therapie vs. feste Hochdosistatintherapie
Kombinierter primärer Endpunkt	
MACE	n = 177 (8,1%) Betroffene vs. n = 190 (8,7%) Betroffene absolute Differenz -0,6 Prozentpunkte (obere Grenze des einseitigen 97,5% KI 1,1) p < 0,001 für Nichtunterlegenheit
▪ Tod	n = 54 (2,5%) vs. n = 54 (2,5%) absolute Differenz < 0,1% (95% KI -0,9%; 0,9%); p = 0,99
▪ Herzinfarkt	n = 34 (1,6%) vs. n = 26 (1,2%) absolute Differenz 0,4% (95% KI -0,3%; 1,1%); p = 0,23
▪ Schlaganfall	n = 17 (0,8%) vs. n = 27 (1,3%) absolute Differenz -0,5% (95% KI -1,1%; 0,1%); p = 0,13
▪ koronare invasive Therapie	n = 112 (5,2%) vs. n = 150 (7,0%) absolute Differenz -0,1 (95% KI -1,4; 1,2); p = 0,89
Sekundäre Endpunkte	
▪ Diabetes mellitus (neu aufgetreten)	n = 121 (5,6%) vs. n = 150 (7,0%) absolute Differenz -1,3 (95% KI -2,8; 0,1); p = 0,07
▪ neu begonnene Therapie mit einem blutzuckersenkenden Medikament)	n = 73 vs. n = 105
▪ Krankenhauseinweisung (Grund: Herzinsuffizienz)	n = 13 (0,6%) vs. n = 7 (0,3%) absolute Differenz 0,3 (95% KI -0,1; 0,7); p = 0,17
▪ tiefe Venenthrombosen oder Lungenarterienembolie	n = 4 (0,2%) vs. n = 5 (0,2%) absolute Differenz < 0,1 (95% KI -0,3; 0,2); p = 0,74
▪ invasive Therapie (Grund: pAVK)	n = 12 (0,6%) vs. n = 17 (0,8%) absolute Differenz -0,2 (95% KI -0,8; 0,3); p = 0,35
▪ Intervention bzw. Eingriff an der Hauptschlagader	n = 2 (0,1%) vs. n = 3 (0,1%) absolute Differenz nicht berichtet
▪ Nierenkrankheit (Endstadium)	n = 3 (0,1%) vs. n = 10 (0,5%) absolute Differenz -0,3 (95% KI -0,7; 0,0); p = 0,05
▪ Abbruch der Statintherapie	n = 31 (1,5%) vs. n = 46 (2,2%) absolute Differenz -0,7 (95% KI -1,5; 0,1); p = 0,09
▪ Behandlung einer Linsentrübung (Katarakt-Operation)	n = 43 (2,0%) vs. n = 42 (1,9%) absolute Differenz 0,1 (95% KI -0,8; 0,9); p = 0,90
▪ Laborauffälligkeiten (kombinierter Endpunkt)	n = 18 (0,8%) vs. n = 30 (1,3%) absolute Differenz -0,5 (95% KI -1,1; 0,1); p = 0,11

MACE = kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder koronare invasive Therapie; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Intervention: Zielwertstrategie mit einem LDL-Cholesterin-Wert zwischen 50 und 70mg/dL gegenüber Vergleich: Hochdosistatintherapie mit Rosuvastatin, 20mg oder Atorvastatin, 40mg (n = 2 200 vs. n = 2 200)

Hinweis: geringe Ereignisraten insgesamt; geringer als in der Fallzahlschätzung angenommen, Einfluss auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden („underpowered“, Limitation, sehr geringe Aussagesicherheit (+---))

**Tabelle 41: Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention), SR 2023 (nach [261])**

Endpunkt	Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))	Absolute Risikodifferenz (ARD) Number needed to treat/harm (NNTB/H)
Gesamtsterblichkeit	RR 1,05 (0,92; 1,19)	ARD 0,24% (-0,39; 0,96) -
MACE	RR 0,87 (0,80; 0,95)	ARD -1,63% (-2,51; -0,68) NNT 62 (40; 147)
kardiovaskuläre Sterblichkeit	RR 1,05 (0,89; 1,24)	ARD 0,16% (-0,33; 0,75) -
Herzinfarkt	RR 0,76 (0,66; 0,89)	ARD -1,03% (-1,50; -0,49) NNT 98 (67; 207)
Schlaganfall	RR 0,87 (0,69; 1,08)	ARD -0,27% (-0,61; 0,17) -
Krankenhausaufenthalt (Herzenge (instabile Angina))	RR 0,70 (0,55; 0,89)	ARD -0,57% (-0,85; -0,21) NNT 177 (119; 484)
Invasive Therapie	RR 0,81 (0,72; 0,91)	ARD -1,31% (-1,94; -0,60) NNT 77 (52; 167)
Risiko für Gicht	RR 1,56 (1,27; 1,91)	ARD 0,99%; NNH 101
Entzündliche Muskelerkrankung	RR 0,85 (0,75; 0,95)	ARD -0,99%; NNH 102
Nierenfunktionsstörung	RR 1,35 (1,22; 1,49)	ARD 2,54%; NNH 40
Gallenstein(leiden)	RR 1,87 (1,43; 2,44)	ARD 1,01%; NNH 100
Diabetes mellitus (neu/verschlechterter Zustand)	RR 0,91 (0,83; 1,00)	ARD -1,24% (-2,42; 0,06) -

MACE = relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (definiert als Kombination aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt auf Grund von Herzenge (instabiler Angina), invasive Therapie);  
Studienpopulation gesamt: n = 11 Studien (n = 18 496 Patient\*innen), moderate Evidenzsicherheit (+++-)

**Tabelle 42: Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention, Betroffene unter hohem Risiko), SR 2023 (nach [262])**

Endpunkt	Relatives Risiko (RR) (95% Konfidenzintervall (KI))
MACE	RR 0,86 (0,80; 0,94)
kardiovaskuläre Sterblichkeit	RR 1,05 (0,89; 1,24)
Herzinfarkt	RR 0,76 (0,65; 0,89)
Schlaganfall	RR 0,98 (0,78; 1,24)
Krankenhausaufenthalt (Herzenge (instabile Angina))	RR 0,69 (0,54; 0,88)
Invasive Therapie	RR 0,81 (0,72; 0,91)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	RR 1,01 (1,00; 1,03)
Schwere UE	RR 1,02 (0,96; 1,08)
LDL-Cholesterol	mittlere Differenz (MD) -17,47 (95% KI -21,13; -13,81), Heterogenität beschrieben

MACE = relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (definiert als Kombination aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt auf Grund von Herzenge (instabiler Angina), koronare invasive Therapie)  
Studienpopulation gesamt: n = 3 Studien (n = 16 978 Patient\*innen), moderate Evidenzsicherheit (+++-)

**Tabelle 43: Sicherheitsparameter aus einer offenen, verlängerten Betrachtung nach 78 Wochen (nach [270])**

Endpunkt	Effektschätzer (Inzidenz n (%)), unabhängig von der Kausalität
Unerwünschte Ereignisse (behandlungsbezogen)	gesamt: 78,2% (n = 1 143) zur Woche 130: 78,1% (n = 758) zur Woche 78: 78,3% (n = 492)
schwere unerwünschte Ereignisse (behandlungsbezogen)	gesamt: 20,5% (n = 299) zur Woche 130: 20,8% (n = 202) zur Woche 78: 19,7% (n = 97)
unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten	gesamt: 7,8% (n = 114) zur Woche 130: 7,1% (n = 69) zur Woche 78: 9,1% (n = 45) am häufigsten: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Entzündliche Muskelerkrankung n = 9 (0,6%)</li><li>▪ Muskelverkrampfungen n = 8 (0,5%)</li></ul>
tödliche Ereignisse	gesamt: 0,9% (n = 13) zur Woche 130: 1,0% (n = 10) zur Woche 78: 0,6% (n = 3)
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (präspezifiziert)	n = 124 (8,5%) Erkrankungen der Muskulatur n = 27 (1,8%) Erhöhte Kreatininkinase n = 81 (5,5%) Typ-2-Diabetes mellitus (neu aufgetreten oder verschlechtert) n = 41 (2,8%) Nierenkrankheiten n = 38 (2,6%) Gicht n = 18 (1,2%) Hypoglykämien n = 13 (0,9%) Neurodegenerative Krankheiten

n = 1 Studie (n = 1 462 Patient\*innen gesamt (unter Bempedoinsäure)), Nachbeobachtung über 78 Wochen; ein Teil der Patient\*innen entstammte dem Interventionsarm der ursprünglichen Studie und wurde damit über 130 Wochen unter Bempedoinsäure beobachtet, der andere Teil aus der Placebogruppe die zur Intervention wechselte (Nachbeobachtung 78 Wochen) [270]

**Tabelle 44: Ergebnisse Ezetimib + Statin vs. Statin allein, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [271])**

Endpunkte	Ezetimib + Statin vs. Statin, RR (95% KI)	Ezetimib + Statin oder Febofibrat vs. Statin oder Fenofibrat allein, RR (95% KI)
relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	RR 0,94 (0,90; 0,98) von 284/1 000 auf 267/1 000 (256; 278) n = 10 Studien (n = 21 727 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität	RR 0,98 (0,91; 1,05) - n = 8 Studien (n = 21 222 Teilnehmende) hohe Evidenzqualität
Kardiovaskuläre Sterblichkeit	-	RR 1,00 (0,89; 1,12) n = 6 Studien (n = 1 9457 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität
Herzinfarkt	RR 0,88 (0,81; 0,95) von 105/1 000 auf 92/1 000 (85; 100) n = 6 Studien (n = 21 145 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität	-
Schlaganfall	RR 0,83 (0,71; 0,97) von 32/1 000 auf 27/1 000 (23; 31) n = 6 Studien (n = 21 205 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität	-

Endpunkte	Ezetimib + Statin vs. Statin, RR (95% KI)	Ezetimib + Statin oder Febofibrat vs. Statin oder Fenofibrat allein, RR (95% KI)
koronare invasive Therapie	RR 0,94 (0,89; 0,99) von 196/1 000 auf 184/1 000 (175; 194) n = 7 Studien (n = 21 323 Teilnehmende)	-
Sicherheit	Hepatopathie RR 1,14 (0,96; 1,35) n = 4 Studien (n = 20 687 Teilnehmende) geringe Evidenzqualität Myopathie RR 1,31 (0,72; 2,38) n = 3 Studien (n = 20 581 Teilnehmende) sehr geringe Evidenzqualität Rhabdomyolyse beschrieben mit weiten Konfidenzintervallen und geringer Ereignisrate Abbruch auf Grund unerwünschter Ereignisse beschrieben als geringe bzw. keine Unterschiede zwischen den Gruppen	-

KI = Konfidenzintervall, MACE = kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Krankenhauseinweisung auf Grund von Herzenge (instabiler Angina) oder koronarer invasive Therapie, RR = Relatives Risiko, SR = systematische Übersichtsarbeit

**Tabelle 45: Ergebnisse PCSK9-Hemmer vs. Ezetimib + Statin, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [287])**

Endpunkte	Alirocumab vs. Ezetimib und Statin (Sekundärprävention), OR (95% KI)	Evolocumab vs. Ezetimib und Statin (Sekundärprävention), OR (95% KI)
kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt)	RD 1% OR 1,37 (0,65; 2,87) n = 3 Studien (n = 1 379 Teilnehmende) geringe Evidenzsicherheit (++--)	RD < -1% OR 0,66 (0,14; 3,04) n = 1 Studie (n = 218 Teilnehmende) sehr geringe Evidenzsicherheit (+---)
Sterblichkeit	RD -1% OR 0,51 (0,18; 1,40) n = 5 Studien (n = 1 333 Teilnehmende) geringe Evidenzsicherheit (++--)	RD < 1% OR 0,43 (0,14; 1,30) n = 3 Studien (n = 5 223 Teilnehmende) sehr geringe Evidenzsicherheit (+---)
Herzinfarkt	RD 1% OR 1,45 (0,64; 3,28) n = 5 Studien (n = 1 734 Teilnehmende) geringe Evidenzsicherheit (++--)	RD < 1% OR 0,66 (0,23; 1,85) n = 3 Studien (n = 5 003 Teilnehmende) sehr geringe Evidenzsicherheit (+---)
Schlaganfall	RD < 1% OR 0,85 (0,13; 5,61) n = 5 Studien (n = 1 734 Teilnehmende) geringe Evidenzsicherheit (++--)	unzureichende Datenlage

KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, SR = systematische Übersichtsarbeit

## Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.1. 2023 [cited: 2023-10-24]. <https://www.awmf.org/regelwerk>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997; 94(33):A-2154-5.
3. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitatssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, Version 6.0. 2024 [cited: 2024-02-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000514. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000514>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, Version 7.0. 2024 [cited: 2024-07-23]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004>.
6. Canadian Cardiovascular Society (CCS). Grading of angina. 1976 [cited: 2014-09-09]. [http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading\\_of\\_Angina.pdf](http://ccs.ca/images/Guidelines/PositionStatements/Grading_of_Angina.pdf).
7. Zentralinstitut der kassenärztlichen Bundesvereinigung (ZI), Zentralinstitut der kassenärztlichen Bundesvereinigung. Versorgungsatlas – Dashboard häufige chronische Krankheiten. Koronare Herzkrankheit. 2021 [cited: 2023-10-02]. <https://www.versorgungsatlas.de/dashboard/#/evaluation/1005>.
8. Porst M, Lippe Ev, Leddin J, et al. The Burden of Disease in Germany at the National and Regional Level-Results in Terms of Disability-Adjusted Life Years (DALY) from the BURDEN 2020 Study. Dtsch Arztebl Int 2022; 119(46):785-792. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0314. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36350160>.
9. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Woran erkranken wir in Deutschland? Häufigkeiten ausgewählter Krankheiten unter allen Einwohnern in den Regionen Deutschlands. 2017 [cited: 2023-10-02]. <https://www.krankheitslage-deutschland.de/>.
10. Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitliche Lage der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. J Health Monit 2021; 6(3). [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM\\_03\\_2021\\_GEDA\\_2019\\_2020\\_EHIS.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_03_2021_GEDA_2019_2020_EHIS.html).
11. Robert Koch-Institut (RKI). Ergebnisdatensatz BURDEN 2020 – Krankheitslast in Deutschland und seinen Regionen. 2022 [cited: 2023-10-02]. DOI: 10.5281/zenodo.7323766. <https://www.daly.rki.de/map>.
12. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, et al. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):650–5. DOI: 10.1007/s00103-013-1666-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703482>.
13. Robert Koch-Institut, editor. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI; 2015. [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf).
14. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). S3-Leitlinie Brustschmerz - DEGAM-Leitlinie für die primärärztliche Versorgung. Nr. 15 Evidenzreport: [in Erstellung][cited: 2023-05-25]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-023#anmeldung>.
15. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). S3-Leitlinie Brustschmerz - DEGAM-Leitlinie für die primärärztliche Versorgung: [in Erstellung][cited: 2023-05-25]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-023#anmeldung>.
16. Cooper A, Calvert N, Skinner J, et al. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. London: National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions; 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12947/47931/47931.pdf>.
17. Bösner S, Becker A, Abu HM, et al. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. Br J Gen Pract 2010; 60(575):e246-e257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529488>.
18. Gencer B, Vaucher P, Herzig L, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care patients with chest pain: A clinical prediction score. BMC Med 2010; 8:9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092615>.
19. Herrmann-Lingen C, Buss U. Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. Frankfurt/Main: VAS; 2002 (Statuskonferenz Psychokardiologie; 5). [http://www.vasverlag.de/product\\_info.php?info=p231\\_Angst-und-Depressivitaet-im-Verlauf-der-koronaren-Herzkrankheit---Christoph-Herrmann-Lingen---Ullrich-Buss.html&XTCsid=0437b90aa1a4e4882078a99ccbb9939d](http://www.vasverlag.de/product_info.php?info=p231_Angst-und-Depressivitaet-im-Verlauf-der-koronaren-Herzkrankheit---Christoph-Herrmann-Lingen---Ullrich-Buss.html&XTCsid=0437b90aa1a4e4882078a99ccbb9939d).

20. Harskamp RE, Laeven SC, Himmelreich JC, et al. Chest pain in general practice: A systematic review of prediction rules. *BMJ open* 2019; 9(2):e027081. DOI: 10.21037/jecm.2018.01.10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819715>.
21. Bosner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: Development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010; 182(12):1295–300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603345>.
22. Haasenritter J, Bosner S, Vaucher P, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: External validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2012; 62(599):e415-e421. DOI: 10.3399/bjgp12X649106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687234>.
23. Comparative effectiveness of initial computed tomography and invasive coronary angiography in women and men with stable chest pain and suspected coronary artery disease: Multicentre randomised trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022; 379:e071133. DOI: 10.1136/bmj-2022-071133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36261169>.
24. Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med* 2022; 386(17):1591–602. DOI: 10.1056/NEJMoa2200963. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35240010>.
25. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med* 2022; 387(4):376–80. DOI: 10.1056/NEJMc2206973.
26. Haase R, Schlattmann P, Gueret P, et al. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: Meta-analysis of individual patient data. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019; 365:l1945. DOI: 10.1136/bmj.l1945. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189617>.
27. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32(11):1316–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367834>.
28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eht296. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996286>.
29. Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, et al. Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(2 Pt 1):444–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6338081>.
30. American College of Cardiology Foundation, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(7):1475–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010819>.
31. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(11):1198–207. DOI: 10.1093/ehjci/jez054. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982851>.
32. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, et al. NICE guidance. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010; 96(12):974–8. DOI: 10.1136/heart.2009.190066. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538674>.
33. Chun AA, McGee SR. Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Am J Med* 2004; 117(5):334–43. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336583>.
34. Mant J, McManus RJ, Oakes RA, et al. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. *Health Technol Assess* 2004; 8(2):iii1-iii158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754562>.
35. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95(6):1686–744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118558>.
36. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(10):1091–110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566308>.
37. Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(9):1126–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349406>.
38. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: 2018-04-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000405. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000405>.
39. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(20):2539–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428822>.

40. Nagueh SF, Appleton CP, Gildebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10(2):165–93. DOI: 10.1093/ejehocard/jep007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19270053>.
41. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2):194–202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517230>.
42. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620859>.
43. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/eht151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844>.
44. Snow V, Barry P, Fihn SD, et al. Evaluation of primary care patients with chronic stable angina: Guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 141(1):57–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238371>.
45. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(1):1–23. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130998>.
46. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(4):307–32. DOI: 10.1093/ejehocard/jeq031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435783>.
47. Visser CA, Kan G, David GK, et al. Echocardiographic-cineangiographic correlation in detecting left ventricular aneurysm: A prospective study of 422 patients. *Am. J. Cardiol.* 1982; 50(2):337–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7102561>.
48. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, et al. Risks and benefits of cardiac imaging: An analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014; 35(10):633–8. DOI: 10.1093/eurheartj/eht512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375074>.
49. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, 5. Auflage. Version 1. 2019 [cited: 2019-04-11]. DOI: 10.6101/AZQ/000441. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000441>.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Computertomografie-Koronarangiografie mit oder ohne funktionelle Beurteilung zur Diagnose einer chronischen koronaren Herzkrankheit. Abschlussbericht. Projekt: D22-01. Version 1.1. 2023 (IQWiG-Berichte; 1570) [cited: 2023-07-03]. <https://www.iqwig.de/projekte/d22-01.html>.
51. Rolf A, Schmermund A, Hell MM, et al. Qualitätskriterien für die Erbringung kardialer CT-Leistungen. *Kardiologie* 2023; 17(2):81–94. DOI: 10.1007/s12181-023-00599-z.
52. Sieren MM, Maintz D, Gutberlet M, et al. Status der kardiovaskulären Bildgebung in Deutschland: Strukturierte Datenerhebung auf Basis des nationalen Zertifizierungsprogramms, des ESCR-Registers und einer Umfrage unter Radiologen. *Röfo* 2022; 194(2):181–91. DOI: 10.1055/a-1554-9236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34384112>.
53. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1531–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392846>.
54. Trappe HJ, Lollgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000; 89(9):821–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077695>.
55. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Haasenritter J, Bösner S, et al. Brustschmerz. DEGAM-Leitlinie Nr. 15. Düsseldorf: Omikron Publ; 2011. [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-15\\_Langfassung\\_Brustschmerz.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-15_Langfassung_Brustschmerz.pdf).
56. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 344(24):1840–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11407346>.
57. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80(1):87–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661056>.
58. Banerjee A, Newman DR, van den Bruel A, et al. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract* 2012; 66(5):477–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512607>.
59. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83(5):660–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080415>.
60. Jong MC de, Genders TS, van Geuns RJ, et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22(9):1881–95. DOI: 10.1007/s00330-012-2434-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527375>.
61. Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(2):227–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222734>.

62. Chen L, Wang X, Bao J, et al. Direct comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(2):e88402. DOI: 10.1371/journal.pone.0088402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520382>.
63. Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: A bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(6):700–7. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.978270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051888>.
64. Zhou T, Yang LF, Zhai JL, et al. SPECT myocardial perfusion versus fractional flow reserve for evaluation of functional ischemia: A meta analysis. *Eur J Radiol* 2014; 83(6):951–6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.02.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666512>.
65. Desai RR, Jha S. Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: A meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(2):W245-W252. DOI: 10.2214/AJR.12.10002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883239>.
66. Iwata K, Nakagawa S, Ogasawara K. The prognostic value of normal stress cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38(1):36–43. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182a474a0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424555>.
67. Danad I, Szymonifka J, Twisk JW, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; 38(13):991–8. DOI: 10.1093/euroheartj/ehw095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141095>.
68. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(14):1343–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903634>.
69. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, et al. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Rofo* 2012; 184(4):345–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426867>.
70. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 6.0. 2022 [cited: 2022-09-15]. DOI: 10.6101/AZQ/000491. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000491>.
71. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. Langfassung. 2010 [cited: 2017-06-26]. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/019-013I\\_S3\\_Infarkt-bedingter\\_kardiogener\\_Schock\\_Diagnose\\_Monitoring\\_Therapie\\_2010-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013I_S3_Infarkt-bedingter_kardiogener_Schock_Diagnose_Monitoring_Therapie_2010-abgelaufen.pdf).
72. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130(25):e344-e426. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249585>.
73. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(4):e362-e425. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247304>.
74. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI). Version 2017. Grünwald: Bruckmeier; 2018 (Pocket-Leitlinien). <https://leitlinien.dgk.org/2018/pocket-leitlinie-therapie-des-akuten-herzinfarktes-bei-patienten-mit-st-streckenhebung-stemi-version-2017/>.
75. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTE-ACS). Update 2015. Grünwald: Bruckmeier; 2016 (Pocket-Leitlinien). <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-ohne-st-hebung-nste-acs-version-2015/>.
76. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. Edinburgh: SIGN; 2016 (SIGN Publications; 148). <http://www.sign.ac.uk/sign-148-acute-coronary-syndrome.html>.
77. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44(38):3720–826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37622654>.
78. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014; 130(19):1749–67. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070666>.
79. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Management of stable angina. Last modified: December 2012. London: NICE; 2011 (NICE Clinical Guideline; 126). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/resources/guidance-management-of-stable-angina-pdf>.
80. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107(23):2900–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771008>.

81. Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): Mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013; 1(5):400–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621972>.
82. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8):803–69. DOI: 10.1093/eurhf/hfs105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>.
83. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol* 2015; 22(2):229–45. DOI: 10.1007/s12350-015-0096-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733105>.
84. Perk J, Backer G de, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)\* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33(13):1635–701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555213>.
85. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, et al. Positionspapier zur Bedeutung psychosozialer Faktoren in der Kardiologie. Update 2013. *Der Kardiologe* 2013; 7(1):7–27. DOI: 10.1007/s12181-012-0478-8.
86. Gohlke H, Albus C, Bönner G, et al. CME Zertifizierte Fortbildung. Empfehlungen der Projektgruppe Prävention der DGK zur risikoadjustierten Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. Teil 4: Thrombozytenfunktionshemmer, Hormonersatztherapie, Verhaltensänderung und psychosoziale Risikofaktoren. *Der Kardiologe* 2013; 7(4):297–306. DOI: 10.1007/s12181-012-0469-9.
87. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Psychokardiologie: Praxisrelevante Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(12):596–601. DOI: 10.1055/s-0033-1360102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619718>.
88. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(12):1350–69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566200>.
89. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27(23):2763–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082208>.
90. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, et al. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013; 75(4):335–49. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318291d798. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630306>.
91. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2018-06-06]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000364>.
92. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, et al. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005; 111(23):3063–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.496174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939820>.
93. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010; 303(12):1159–66. DOI: 10.1001/jama.2010.297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332401>.
94. Alter DA, Franklin B, Ko DT, et al. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PLoS. One.* 2014; 8(6):e65130. DOI: 10.1371/journal.pone.0065130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23755180>.
95. Barth J, Schneider S, Känel R von. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2010; 72(3):229–38. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181d01611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223926>.
96. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, et al. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110(12):1711–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975465>.
97. Virtanen M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, et al. Overtime work and incident coronary heart disease: The Whitehall II prospective cohort study. *Eur Heart J* 2010; 31(14):1737–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460389>.
98. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: A systematic review. *Cardiol Rev* 2009; 17(2):83–97. DOI: 10.1097/CRD.0b013e318198c8e9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367150>.
99. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, et al. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000; 284(23):3008–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122587>.
100. Roest AM, Martens EJ, Jonge P de, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(1):38–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.034. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620715>.

101. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2010; 72(6):563–9. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181dbff97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410247>.
102. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: A meta-analytic review. *Am Heart J* 2013; 166(5):806–14. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176435>.
103. Edmondson D, Richardson S, Falzon L, et al. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: A meta-analytic review. *PLoS. One.* 2012; 7(6):e38915. DOI: 10.1371/journal.pone.0038915. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745687>.
104. Fan Z, Wu Y, Shen J, et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013; 47(11):1549–56. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953755>.
105. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(4):334–41. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671328>.
106. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: A meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(11):936–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281923>.
107. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 2012; 43(3):299–310. DOI: 10.1007/s12160-011-9339-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237826>.
108. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. 2014 [cited: 2019-10-02]. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/051-028I\\_S3\\_Angstst%C3%B6rungen\\_2014-05-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028I_S3_Angstst%C3%B6rungen_2014-05-abgelaufen.pdf).
109. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT), Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), et al. S3-Leitlinie. Posttraumatische Belastungsstörung. ICD 10: F 43.1. 2011 [cited: 2019-03-07]. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/051-010I\\_S3\\_Posttraumatische\\_Belastungsstoerung\\_2012-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-010I_S3_Posttraumatische_Belastungsstoerung_2012-abgelaufen.pdf).
110. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006 (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; 1).
111. Loh A, Simon D, Kriston L, et al. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen - Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(21):A-1483-8.
112. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, et al. Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) - Patient und Arzt als Team. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016; 66(5):195–207. DOI: 10.1055/s-0042-105277. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119359>.
113. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Behandlungsgespräche; Führt eine gemeinsame Entscheidungsfindung von Arzt und Patient bei der Therapiewahl zu besseren Ergebnissen? HTA-Bericht im Auftrag des IQWiG. 2024. DOI: 10.60584/HT22-01.
114. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). § 630e Aufklärungspflichten. In: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), editor. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB); 2017.
115. Elwyn G, Edwards A, Mowle S, et al. Measuring the involvement of patients in shared decision-making: A systematic review of instruments. *Patient Educ Couns*. 2001; 43(1):5–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311834>.
116. Härter M, Loh A, Spies C. Gemeinsam entscheiden-erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2005.
117. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 18.10.2015. 2015 [cited: 2017-10-17]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gppg12.pdf>.
118. Sänger S, Lang B, Klemperer D, et al. Manual Patienteninformation. Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen. Berlin: AZQ; 2006 (äZQ Schriftenreihe; 25). <https://www.aeqz.de/medien/pdf/publikationen/schriftenreihe/schriftenreihe25.pdf>.
119. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199–208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>.
120. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905>.
121. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/eht295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907142>.
122. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125(9):882–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748400>.
123. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23):3028–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19528344>.

124. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487–97. DOI: 10.1056/NEJMra050100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>.
125. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: A systematic review. *Arch. Intern. Med* 2007; 167(6):540–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389285>.
126. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31(4):766–74. DOI: 10.1097/JHJ.0b013e32835e2286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337469>.
127. Barlow J, Wright C, Sheasby J, et al. Self-management approaches for people with chronic conditions: A review. *Patient Educ Couns*. 2002; 48(2):177–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401421>.
128. McGillion M, O'Keefe-McCarthy S, Carroll SL, et al. Impact of self-management interventions on stable angina symptoms and health-related quality of life: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14:14. DOI: 10.1186/1471-2261-14-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24483947>.
129. Scherer M, Wagner H.O., Lühmann D, et al. Multimorbidität. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-047. 2017 (DEGAM-Leitlinie; 20) [cited: 2018-06-06]. [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-047\\_Multimorbiditaet/053-047I\\_%20Multimorbiditaet\\_redakt\\_24-1-18.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-047_Multimorbiditaet/053-047I_%20Multimorbiditaet_redakt_24-1-18.pdf).
130. Kotseva K, Wood D, Bacquer D de, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6):636–48. DOI: 10.1177/2047487315569401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25687109>.
131. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29):2315–81. DOI: 10.1093/euroheartj/ehw106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222591>.
132. Martin LR, M DR, editors. *The Oxford handbook of health communication, behavior change, and treatment adherence*. New York: Oxford Univ. Pr; 2014.
133. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, et al. Motivational interviewing: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005; 55(513):305–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826439>.
134. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122(4):406–41. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625115>.
135. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR), Bjarnason-Wehrens B. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol. Suppl* 2009; 4(4 Suppl):1–44. DOI: 10.1007/s11789-009-0078-8.
136. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128(8):873–934. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877260>.
137. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(1):CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26730878>.
138. Sixt S, Beer S, Bluher M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010; 31(1):112–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19793768>.
139. Ponikowski P, Anker S, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 // 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC // The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206819>.
140. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771460>.
141. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports (Washington, D.C. 1974)* 1985; 100(2):126–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3920711>.
142. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(9 Suppl):S498-S504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10993420>.
143. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport* 2010; 13(5):496–502. DOI: 10.1016/j.jams.2009.09.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005170>.
144. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(24):e653-e699. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000461. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881567>.
145. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Gohlke H, Gielen S, et al. ESC Pocketguideline Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen. 2012 [cited: 2016-08-30]. [http://leitlinien.dgk.org/files/PL\\_Pr%C3%A4vention\\_Internet\\_13.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/PL_Pr%C3%A4vention_Internet_13.pdf).

146. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5):1425–32. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211817>.
147. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7(3):e1000252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351774>.
148. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: Where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011; 93(4):684–8. DOI: 10.3945/ajcn.110.004622. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270379>.
149. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354(15):1601–13. DOI: 10.1056/NEJMra054035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611951>.
150. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(2 Suppl):S22–S33. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602976. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424216>.
151. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f6879. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355537>.
152. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344(1):3–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136953>.
153. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: Systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346:f1378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558164>.
154. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349:g4490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073782>.
155. Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: An updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012; 15(4):725–37. DOI: 10.1017/S1368980011002254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914258>.
156. Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(1):256–69. DOI: 10.3945/ajcn.113.076109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847854>.
157. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, et al. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(4):1037–42. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211821>.
158. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348:g1903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690623>.
159. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5):1189–96. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810976>.
160. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018; 378(25):e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29897866>.
161. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5–6):786–94. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703499>.
162. Wormser D, Kaptoge S, Di AE, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377(9771):1085–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397319>.
163. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: A meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(2):442–50. DOI: 10.1038/oby.2007.36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18239657>.
164. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368(9536):666–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920472>.
165. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(10):1368–77. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.04.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199859>.
166. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(2):145–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796131>.
167. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener

- Störungen. 2016 [cited: 2018-01-17]. DOI: 10.1007/978-3-662-47086-2. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/076-001I\\_S3-Leitlinie\\_Alkohol\\_2016-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001I_S3-Leitlinie_Alkohol_2016-02.pdf).
168. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d671. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343207>.
169. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13):1339–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338495>.
170. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340(12):920–6. DOI: 10.1056/NEJM199903253401204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089185>.
171. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: An evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315(7114):973–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365294>.
172. Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(9):702–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177089>.
173. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328(7455):1519. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213107>.
174. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsum: Registernummer 076-006, Version 2015-02. 2014 [cited: 2021-06-23]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/076-006.html>.
175. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003; 290(1):86–97. DOI: 10.1001/jama.290.1.86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837716>.
176. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121(6):750–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124123>.
177. U.S. Department of Health and Human Services, Fiore MC, Jaén CR, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. 2008 [cited: 2017-04-20]. [http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/update/treating\\_tobacco\\_use08.pdf](http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/update/treating_tobacco_use08.pdf).
178. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24):e44–e164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182125>.
179. McRobbie H, Bullen C, Glover M, et al. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J* 2008; 121(1276):57–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574510>.
180. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD002902. DOI: 10.1002/14651858.CD002902.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28452408>.
181. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321(6):406–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2473403>.
182. Dwight MM, Stoudemire A. Effects of depressive disorders on coronary artery disease: A review. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 5(3):115–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9385031>.
183. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, et al. The Bypassing the Blues treatment protocol: Stepped collaborative care for treating post-CABG depression. *Psychosom Med* 2009; 71(2):217–30. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181970c1c. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188529>.
184. Katon WJ, Lin EH, Von KM, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010; 363(27):2611–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1003955. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190455>.
185. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: Coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med* 2010; 170(7):600–8. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20386003>.
186. Davidson KW, Bigger JT, Burg MM, et al. Centralized, stepped, patient preference-based treatment for patients with post-acute coronary syndrome depression: CODIACS vanguard randomized controlled trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173(11):997–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.915. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23471421>.
187. Huffman JC, Mastromarco CA, Beach SR, et al. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: The Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(6):927–35. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.739. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733277>.

188. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392(10145):387–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017552>.
189. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011 (NICE Clinical Guideline; 126). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605>.
190. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324(7329):71–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786451>.
191. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678):1849–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482214>.
192. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag A04-01A. Version 1.0. 2006 [cited: 2019-02-20]. [http://www.iqwig.de/download/A04-01A\\_Abschlussbericht\\_Clopidogrel\\_versus\\_ASS\\_in\\_der\\_Sekundaerprophylaxe.pdf](http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf).
193. Tan BE-X, Wong PY, Baibhav B, et al. Clopidogrel Vs Aspirin Monotherapy Following Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current problems in cardiology* 2023; 48(8):101174. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35341798>.
194. Gragnano F, Cao D, Pirondini L, et al. P2Y12 Inhibitor or Aspirin Monotherapy for Secondary Prevention of Coronary Events. *Journal of the American College of Cardiology* 2023; 82(2):89–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.051. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37407118>.
195. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2020; 395(10235):1487–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30315-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386592>.
196. Yuan J, Xu GM, Ding J. Aspirin Versus Clopidogrel Monotherapy for the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in therapy* 2019; 36(8):2062–71. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154631>.
197. Kang J, Park KW, Lee H, et al. Aspirin Versus Clopidogrel for Long-Term Maintenance Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation* 2023; 147(2):108–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062770. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36342475>.
198. Rhee T-M, Bae J-W, Park KW, et al. Aspirin vs Clopidogrel for Long-term Maintenance After Coronary Stenting in Patients With Diabetes: A Post Hoc Analysis of the HOST-EXAM Trial. *JAMA cardiology* 2023; 8(6):535–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37043192>.
199. Koo B-K, Kang J, Park KW, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): An investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* (London, England) 2021; 397(10293):2487–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01063-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34010616>.
200. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease [ID1397]. Committee Papers. 2019 [cited: 2023-07-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta607/evidence/committee-papers-pdf-6955673437>.
201. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352(3):238–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659723>.
202. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(4):231–41. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29475806>.
203. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS one* 2016; 11(8):e0160046. DOI: 10.1371/journal.pone.0160046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490468>.
204. Garegnani L, Escobar Liquitay CM, Puga-Tejada M, et al. Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022(5):357. DOI: 10.1002/14651858.CD014585.
205. Mo C, Sun G, Lu M-L, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(17):5382–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25954113>.
206. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152(4):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28257716>.
207. Rostom A, Dube C, Wells GA, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; 2021(10):195. DOI: 10.1002/14651858.CD002296. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002296>.
208. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347(13):969–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324552>.

209. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetro C, et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD002133. DOI: 10.1002/14651858.CD002133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687144>.
210. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1):9–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755280>.
211. Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12(12):CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29240976>.
212. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102(6):624–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931801>.
213. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104(5):539–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479250>.
214. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101(6):590–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673248>.
215. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S2e-Leitlinie Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis: Registernummer 053-041, Version 2021-06. 2019 [cited: 2023-07-24]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041>.
216. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Evidenzreport zur Dauer einer dualen Plättchenhemmung nach beschichteten Stents: Version 2019-08. 2019 [cited: 2023-07-24]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041>.
217. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration — Recommendations. 2019 Mar (CADTH Optimal Use Reports).
218. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration — Project Protocol. 2018 Feb (CADTH Optimal Use Reports).
219. Costa F, Montaldo C, Branca M, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: A meta-analysis of randomized trials. *European heart journal* 2023; 44(11):954–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac706. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36477292>.
220. Marquis-Gravel G, Mehta SR, Valgimigli M, et al. A Critical Comparison of Canadian and International Guidelines Recommendations for Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease. *The Canadian journal of cardiology* 2020; 36(8):1298–307. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.12.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32553812>.
221. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim akuten Koronarsyndrom. Rapid Report. Auftrag A21-41. Version 1.0. 2023 (IQWiG-Berichte; 1504) [cited: 2023-07-04]. <https://www.iqwig.de/projekte/a21-41.html>.
222. Sachdeva A, Mutyala R, Mantri N, et al. P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndromes: A Real-World, Community-Based Comparison of Ischemic and Bleeding Outcomes. *Journal of interventional cardiology* 2023; 2023:1147352. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00040-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37251366>.
223. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111(25):3366–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967851>.
224. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(24):2159–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520250>.
225. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78(7):1684–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759796>.
226. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Evidenzreport Triple-Therapie nach akutem koronarem Syndrom bei gleichzeitiger Notwendigkeit einer Antikoagulations-Behandlung: Version 2021-06. 2019 [cited: 2023-07-24]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041>.
227. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28844193>.
228. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959713>.

229. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415013>.
230. Agarwal N, Jain A, Mahmoud AN, et al. Safety and Efficacy of Dual Versus Triple Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med* 2017; 130(11):1280–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.057. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460853>.
231. Montaldo C, Costa F, Leonardi S, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in patients with indication to oral anticoagulant therapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2023; 9(3):220–30. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvac065. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36427063>.
232. Shah R, Khan SA, Khan B, et al. Short-term versus long-term triple antithrombotic therapy for patients with coronary stents and requiring oral anticoagulation: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Coronary artery disease* 2019; 30(2):116–23. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000690. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30589646>.
233. Mishra A, Singh M, Acker WW, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2019; 74(2):82–90. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31306367>.
234. Zeymer U, Toelg R, Wienbergen H, et al. Current status of antithrombotic therapy and in-hospital outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention in Germany. *Herz* 2023; 48(2):134–40. DOI: 10.1007/s00059-022-05099-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35243515>.
235. Kwon S, Jung JH, Choi EK, et al. Impact of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on the Change of Antithrombotic Regimens in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean circulation journal* 2021; 51(5):409–22. DOI: 10.4070/kcj.2020.0407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33764010>.
236. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wierzbicki A, Ahmad R, et al. Lipid Modification. *Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. Nice clinical guideline CG 181. 2014 (NICE Clinical Guideline; 181) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637>.
237. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214597>.
238. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>.
239. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification*. 2023 (NICE Guideline; 181) [cited: 2023-07-03]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
240. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R. *Arzneiverordnungs-Report 2022: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer; 2022 (Arzneiverordnungsreport; 2022).
241. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016; 38(29):2245–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw480. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789571>.
242. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1–45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222016>.
243. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385(9976):1397–405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579834>.
244. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829554>.
245. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:89–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172>.
246. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(21):e468–e495. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754879>.
247. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(10):829–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477773>.
248. Vrtovec B, Okrajsek R, Golicnik A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(2):140–4. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.10.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325461>.

249. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77(4):917–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23502990>.
250. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645):1231–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757089>.
251. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357(22):2248–61. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984166>.
252. Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 1.0. 2023 [cited: 2023-03-24]. [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf).
253. Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 2.0. 2023 [cited: 2023-07-11]. [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf).
254. Hong S-J, Lee Y-J, Lee S-J, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(13):1078–87. DOI: 10.1001/jama.2023.2487. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36877807>.
255. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, et al. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: The ESC-EORP CICD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(15):1945–54. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35653582>.
256. Homeniuk R, Stanley F, Gallagher J, et al. Heartwatch: An Irish cardiovascular secondary prevention programme in primary care, a secondary analysis of patient outcomes. *BMJ open* 2023; 13(1):e063811. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063811. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36599635>.
257. Ersbøll AK, Kristensen MS, Nybo M, et al. Trends in low-density lipoprotein cholesterol goal achievement and changes in lipid-lowering therapy after incident atherosclerotic cardiovascular disease: Danish cohort study. *PLoS one* 2023; 18(5):e0286376. DOI: 10.1371/journal.pone.0286376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37256879>.
258. Catapano AL, Graham I, Backer G de, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567407>.
259. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1289–97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673306>.
260. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: Potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37(17):1373–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916794>.
261. Sayed A, Shazly O, Slipczuk L, et al. The Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients at Elevated Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2023;[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10557-023-07474-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37261676>.
262. Krishna Mohan GV, Chenna VS, Tirumandyam G, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid to Prevent Cardiovascular Events in Individuals at Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized-Control Trials. *Cureus* 2023; 15(5):e38662. DOI: 10.7759/cureus.38662. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37288183>.
263. Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2022; 12(2):e048893. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-048893. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35210334>.
264. Dai L, Zuo Y, You Q, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(8):825–33. DOI: 10.1177/2047487320930585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34298558>.
265. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bempedoinsäure (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A20-92. Version 1.0. 2021 (IQWiG-Berichte; 1033) [cited: 2023-07-05]. <https://www.iqwig.de/projekte/a20-92.html>.
266. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Bempedoic acid for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia [ID1515]. Committee Papers. 2020 [cited: 2023-07-05]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta694/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9082103581>.
267. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388(15):1353–64. DOI: 10.1056/NEJMoa2215024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36876740>.
268. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021; 235:104–12. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.060. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33470195>.
269. Laufs U, Ballantyne CM, Banach M, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients not receiving statins in phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2022; 16(3):286–97. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.03.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35346603>.
270. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony

- Open-Label Extension Study). Am J Cardiol 2022; 174:1–11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35483979>.
271. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database Syst Rev 2018; 11(11):CD012502. DOI: 10.1002/14651858.CD012502. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480766>.
272. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521>.
273. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. J Eval. Clin Pract. 2017; 24(1):222–231. DOI: 10.1111/jep.12663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28090731>.
274. Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. Dtsch Arztbl Int 2016; 113(26):445–53. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412989>.
275. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, et al. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. Clin Cardiol 2015; 38(12):763–9. DOI: 10.1002/clc.22441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282344>.
276. Luo L, Yuan X, Huang W, et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: A meta-analysis. Intern Med J 2015; 45(5):546–57. DOI: 10.1111/imj.12706. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644680>.
277. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: The HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J 2017; 38(29):2264–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430910>.
278. Liu Z, Hao H, Yin C, et al. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. Oncotarget 2017; 8(25):41582–9. DOI: 10.18632/oncotarget.15078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177908>.
279. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403574>.
280. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304224>.
281. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163(1):40–51. DOI: 10.7326/M14-2957. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25915661>.
282. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: A network meta-analysis. Eur Heart J 2016; 37(6):536–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578202>.
283. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: A meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015; 13:123. DOI: 10.1186/s12916-015-0358-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099511>.
284. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4:CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453187>.
285. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: The ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J 2016; 37(48):3588–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572070>.
286. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. N Engl J Med 2017; 377(7):633–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813214>.
287. Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane database of systematic reviews 2020; 10(10):CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33078867>.
288. Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, et al. Statin intolerance management: A systematic review. Endocrine 2023; 79(3):430–6. DOI: 10.1007/s12020-022-03263-w. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36459335>.
289. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. Circulation 1996; 93(10):1826–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635262>.
290. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: A randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. Lancet 1995; 345(8953):811–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898227>.
291. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: Prospective observational multicenter study. Circulation 2013; 128(24):2567–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24056686>.

292. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Adams P, Bennett I, et al. MI: Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48.Methods, evidence and recommendations. 2013 (NICE Clinical Guideline; 48) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/myocardial-infarction-secondary-prevention-full-guideline-248682925>.
293. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix A: Summary of new evidence from 4-year surveillance of Myocardial infarction. 2016 (NICE Guideline; 172) [cited: 2018-06-13]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-pdf-4479686174>.
294. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β-blockers for myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127(10):939–53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927909>.
295. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: Challenges in improving prognosis. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89(2A):18A-25A. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835907>.
296. Dahal K, Hendrani A, Sharma SP, et al. Aldosterone Antagonist Therapy and Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178(7):913-920. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799995>.
297. Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, et al. Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: The ACCOAST-PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(24):2563–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.053. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524333>.
298. Uzunhasan I, Yildiz A, Coskun U, et al. Effects of aldosterone blockade on left ventricular function and clinical status during acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69(5):545–9. DOI: 10.1080/00365510902802278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19347740>.
299. Di Pasquale P, Alessi V, Barberi O, et al. The combination ace-inhibitors plus canrenoate in patients with anterior myocardial infarction: Safety and tolerability study. *Int J Cardiol* 2001; 77(2-3):119-27; discussion 128-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182173>.
300. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(16):1917–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102506>.
301. Wu C-T, Wang Z-H, Li Z-Q, et al. Effect of spironolactone on cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *World J Emerg Med* 2013; 4(1):48–53. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2013.01.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25215092>.
302. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al. Effects of canrenoate plus angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-converting enzyme inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150(5):919. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16290961>.
303. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(20):2559–65. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732605>.
304. Modena MG, Aveta P, Menozzi A, et al. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141(1):41–6. DOI: 10.1067/mhj.2001.111258. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136485>.
305. Servier Deutschland GmbH, Gelbe Liste Online. Procoralan® 5 mg, Filmtbl. Fachinformation. 2018 [cited: 2018-06-08]. [http://www.gelbe-liste.de/produkte/Procoralan-5-mg-Filmtbl\\_481159/fachinformation](http://www.gelbe-liste.de/produkte/Procoralan-5-mg-Filmtbl_481159/fachinformation).
306. Berlin-Chemie AG, Gelbe Liste Online. Ranexa® 375 mg Retardtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2018-06-08]. [http://www.gelbe-liste.de/produkte/Ranexa-375-mg-Retardtabletten\\_511772/fachinformation](http://www.gelbe-liste.de/produkte/Ranexa-375-mg-Retardtabletten_511772/fachinformation).
307. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21):2805–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657064>.
308. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281(20):1927–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10349897>.
309. Elkayam U. Tolerance to organic nitrates: Evidence, mechanisms, clinical relevance, and strategies for prevention. *Ann Intern Med* 1991; 114(8):667–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003715>.
310. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD011747. DOI: 10.1002/14651858.CD011747.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178363>.
311. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD001841. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588327>.
312. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(12):1091–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1406430. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176136>.
313. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345(8951):669–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661937>.

314. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343(8906):1115–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910229>.
315. Ständige Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO). Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut - 2017/2018. *Epidemiol Bull RKI* 2017(34):333–80. DOI: 10.17886/EpiBull-2017-044.
316. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378(4):345–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365305>.
317. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit. Abschlussbericht. Auftrag: D15-02. Version: 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 462) [cited: 2020-04-02]. [https://www.iqwig.de/download/D15-02\\_Abschlussbericht\\_Messung-der-fraktionellen-Flussreserve-bei-koronarer-Herzkrankheit.pdf](https://www.iqwig.de/download/D15-02_Abschlussbericht_Messung-der-fraktionellen-Flussreserve-bei-koronarer-Herzkrankheit.pdf).
318. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402085>.
319. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1503–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387127>.
320. Gorenflo V, Schonermark MP, Hagen A. Perkutane Koronarinterventionen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie bei stabiler Angina Pectoris. 2011 (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 115) [cited: 2018-11-22].
321. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374(16):1511–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1602001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040723>.
322. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344(8922):563–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7914958>.
323. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet* (London, England) 2018; 391(10124):939–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29478841>.
324. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation* 2021; 143(8):790–804. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047987. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33267610>.
325. Deutsche Herzstiftung, editor. Deutscher Herzbericht 2020: 32. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt: Deutsche Herzstiftung; 2021.
326. European Society of Cardiology. Cardiovascular Realities 2019. 2019 [cited: 2021-03-05]. <https://www.flipsnack.com/Escardio/esc-cardiovascular-realities-2019/full-view.html>.
327. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: Meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019; 40(2):180–6. DOI: 10.1093/euroheartj/ehy812. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30596995>.
328. Mäkkilä T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): A prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 388(10061):2743–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810312>.
329. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; 375(23):2223–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1610227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797291>.
330. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381(19):1820–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1909406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562798>.
331. Park S-J, Ahn J-M, Kim Y-H, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015; 372(13):1204–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1415447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25774645>.
332. Ahn J-M, Roh J-H, Kim Y-H, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20):2198–206. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25787197>.
333. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(16):2039–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427580>.
334. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014; 35(40):2821–30. DOI: 10.1093/euroheartj/ehu213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849105>.
335. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX Trial. *Circulation* 2014; 129(23):2388–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700706>.

336. Thuijs DJ, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019; 394(10206):1325–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31997-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31488373>.
337. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(6):629–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30428398>.
338. Brandão SM, Hueb W, Ju YT, et al. Utility and quality-adjusted life-years in coronary artery disease: Five-year follow-up of the MASS II trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(50):e9113. DOI: 10.1097/MD.00000000000009113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29390308>.
339. Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkróbka I, et al. Left Main Stenting in Comparison With Surgical Revascularization: 10-Year Outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(4):318–27. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.10.044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26892080>.
340. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, et al. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(1 Pt A):30–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.08.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499302>.
341. Howlett JG, Stebbins A, Petrie MC, et al. CABG Improves Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: 10-Year Follow-Up of the STICH Trial. *JACC. Heart failure* 2019; 7(10):878–87. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.04.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31521682>.
342. Won H, Her AY, Kim BK, et al. Percutaneous Coronary Intervention Is More Beneficial Than Optimal Medical Therapy in Elderly Patients with Angina Pectoris. *Yonsei Med J* 2016; 57(2):382–7. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847290>.
343. Bruyne B de, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1208–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1408758. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176289>.
344. Fearon WF, Nishi T, Bruyne B de, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137(5):480–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097450>.
345. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NH, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018; 379(3):250–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1803538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785878>.
346. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J* 2018; 39(26):2484–93. DOI: 10.1093/euroheartj/ehy220. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29722796>.
347. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10115):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103656>.
348. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382(15):1395–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227755>.
349. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(4):476–90. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872053>.
350. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med* 2012; 172(4):312–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371919>.
351. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013; 29(4):472–82. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.07.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010084>.
352. Wijesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Meta-analysis: Effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010; 152(6):370–9. DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231568>.
353. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2):232–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12855. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296791>.
354. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: Meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2):223–30. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296767>.
355. Li Q, Zhang Z, Yin RX. Drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of four randomized trials and seventeen observational studies. *Trials* 2013; 14:133. DOI: 10.1186/1745-6215-14-133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782856>.

356. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31(20):2501–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802248>.
357. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34(32):2510–8. DOI: 10.1093/eurheartj/eht059. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425523>.
358. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC. Cardiovasc Interv.* 2008; 1(5):483–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463349>.
359. Aziz O, Rao C, Panesar SS, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007; 334(7594):617. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337458>.
360. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC. Cardiovasc Interv.* 2013; 6(1):20–6. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.09.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347858>.
361. Thiele H, Neumann-Schniedewind P, Jacobs S, et al. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(25):2324–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539141>.
362. Deb S, Wijeyesundara HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: A systematic review. *JAMA* 2013; 310(19):2086–95. DOI: 10.1001/jama.2013.281718. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240936>.
363. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381(9867):629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439102>.
364. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122(10):949–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733102>.
365. Booth J, Clayton T, Pepper J, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: Six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008; 118(4):381–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606919>.
366. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360(10):961–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228612>.
367. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012; 366(16):1467–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1110717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452338>.
368. Fortuna D, Nicolini F, Guastaroba P, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in a 'real-world' setting: A comparative effectiveness study based on propensity score-matched cohorts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(1):e16–e24. DOI: 10.1093/ejcts/ezt197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628951>.
369. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al. Drug-eluting stents increase late mortality compared with coronary artery bypass grafting in triple-vessel disease: A meta-analysis of randomized controlled and risk-adjusted observational studies. *Int J Cardiol* 2012; 159(3):230–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664367>.
370. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
371. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360(24):2503–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502645>.
372. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(5):432–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117456>.
373. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *The New England journal of medicine* 2012; 367(25):2375–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1211585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121323>.
374. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(5):1006–13. DOI: 10.1093/ejcts/ezt017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23413014>.
375. Wang R, Serruys PW, Gao C, et al. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2021; 43(1):56–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34405232>.
376. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, et al. Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents Compared With Bypass Surgery in Diabetics With Multivessel Coronary Disease: Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Data. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4):e000354. DOI: 10.1161/JAHA.113.000354. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926119>.

377. Li X, Kong M, Jiang D, et al. Comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18(3):347–54. DOI: 10.1093/icvts/ivt509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345688>.
378. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989; 79(6):1171–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2785870>.
379. Park DW, Kim YH, Yun SC, et al. Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(17):1366–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946993>.
380. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(19):1760–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422982>.
381. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; 364(18):1718–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463149>.
382. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(9):885–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308155>.
383. Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(5):538–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272743>.
384. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(5):538–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237682>.
385. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: A meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14):1426–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939824>.
386. Desch S, Boudriot E, Rastan A, et al. Bypass surgery versus percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz* 2013; 38(1):48–56. DOI: 10.1007/s00059-012-3596-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407425>.
387. Alam M, Huang HD, Shahzad SA, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery disease in the drug-eluting stents era—an aggregate data meta-analysis of 11,148 patients. *Circ J* 2013; 77(2):372–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123552>.
388. Sa MP, Soares AM, Lustosa PC, et al. Meta-analysis of 5674 patients treated with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents or coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(1):73–80. DOI: 10.1093/ejcts/ezs204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518037>.
389. Cao C, Manganas C, Bannon P, et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: A meta-analysis of early outcomes from randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(3):738–47. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.02.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405674>.
390. Chieffo A, Meliga E, Latib A, et al. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: A multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC. Cardiovasc Interv.* 2012; 5(7):718–27. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.03.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814776>.
391. Farooq V, van KD, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381(9867):639–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439103>.
392. World Health Organization (WHO). Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. *WHO Tech Rep Ser* 1993; 831:1–122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8351937>.
393. Bein T, Bischoff M, Brückner U, et al. Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. S2e-Leitlinie. 2015 [cited: 2018-04-20]. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-015l\\_S2e\\_Lagerungstherapie\\_Fr%C3%BChmobilisation\\_pulmonale\\_Funktionsst%C3%BCrungen\\_2015-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-015l_S2e_Lagerungstherapie_Fr%C3%BChmobilisation_pulmonale_Funktionsst%C3%BCrungen_2015-05.pdf).
394. Iliou M-C, Pavly B, Martinez J, et al. Exercise training is safe after coronary stenting: A prospective multicentre study. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(1):27–34. DOI: 10.1177/2047487313505819. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057686>.
395. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(18):1914–39. DOI: 10.1177/2047487316671181. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27777324>.
396. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 232:294–303. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094128>.

397. Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, et al. Community-Based Lifestyle Intervention in Patients With Coronary Artery Disease: The RESPONSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(3):318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705312>.
398. Powell R, McGregor G, Ennis S, et al. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. *BMJ open* 2018; 8(3):e019656. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540415>.
399. Campbell NC, Thain J, Deans HG, et al. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: Randomised trial of effect on health. *Br Med J* 1998; 316(7142):1434–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9572758>.
400. Cupples ME, McKnight A. Randomised controlled trial of health promotion in general practice for patients at high cardiovascular risk. *Br Med J* 1994; 309(6960):993–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7950723>.
401. Kirsch F, Becker C, Schramm A, et al. Patients with coronary artery disease after acute myocardial infarction: Effects of continuous enrollment in a structured Disease Management Program on adherence to guideline-recommended medication, health care expenditures, and survival. *Eur J Health Econ* 2020; 21(4):607–19. DOI: 10.1007/s00392-018-1216-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32006188>.
402. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>.
403. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2011.
404. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):333–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7829785>.
405. Höfer S, Benzer W, Schüssler G, et al. Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: Validity and reliability of German translations of two specific questionnaires. *Qual Life Res* 2003; 12(2):199–212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639066>.
406. Ware JJ, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; 34(3):220–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628042>.
407. Oldridge N, Guyatt G, Jones N, et al. Effects on quality of life with comprehensive rehabilitation after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67(13):1084–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2024598>.
408. Siegrist J, Broer M, Junge A. PLC. Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Göttingen: Hogrefe; 1995.

**Versionsnummer:** 7.0

**Erstveröffentlichung:** 02/2006

**Überarbeitung von:** 08/2024

**Nächste Überprüfung geplant:** 08/2029

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online