



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften**

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Kapitel 11:

Modul Medikamentöse Therapie

2. Auflage

Version 1.0

Dezember 2011

Langfassung

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

AWMF-Register.Nr.: nvl-004

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

Wichtiger Hinweis:

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

© äzq

Herausgeber der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Kapitel 11: Modul Medikamentöse Therapie



Bundesärztekammer



Kassenärztliche
Bundesvereinigung



Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ)



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und
Familienmedizin (DEGAM)



Deutsche Gesellschaft für
Innere Medizin (DGIM)



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



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



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



Deutsche
Röntgengesellschaft (DRG)



Deutsches Kollegium für
Psychosomatische Medizin
(DKPM)

HERAUSGEBER

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

sowie

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

REDAKTION UND PFLEGE

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



KORRESPONDENZ

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

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Dieses Leitlinien-Modul wurde am 07.12.2011 durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 31.12.2015 gültig.

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

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK wird mit folgenden Komponenten publiziert:

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

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

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, Kapitel 11: Modul Medikamentöse Therapie, 2. Auflage. Version 1.X, [cited: tt.mm.jjjj]. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>

AUTOREN

Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen*

Deutsche Röntgengesellschaft

Prof. Dr. med. Jochen Cremer

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

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff*

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Christian Hamm*

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

Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen*

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs*

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab*

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

Prof. Dr. med. Sigmund Silber

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

Prof. Dr. med. Karl Werdan*

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Zerkowski*

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

BETEILIGTE

PD Dr. med. Hilmar Dörge

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

Prof. Dr. med. Eckart Fleck

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

Jörg Haasenritter

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Dr. med. Claudius Jacobshagen

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Dr. med. Christoph Klein

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

Prof. Dr. med. Brigitte Osswald

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

Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe

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

Prof. Dr. med. Petra Thürmann

Philipp-Klee-Institut für klinische Pharmakologie am HELIOS Klinikum Wuppertal – ad personam

Dr. med. Hans Wille

Institut für Klinische Pharmakologie am Klinikum Bremen-Mitte - ad personam

Prof. Dr. med. Ina Kopp

Moderation – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

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

Thomas Langer, Carmen Khan

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

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

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

* Stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

Besonderer Hinweis:

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung	8
II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich	9
Begründung	9
Zielsetzung und Fragestellung.....	9
Adressaten und Anwendungsbereich.....	10
Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen.....	10
Recherche und Auswahl der Quell-Leitlinien für die 1. Auflage	10
Adaptation der Quell-Leitlinien.....	11
Aktualisierungsverfahren	11
Wartungsverfahren	11
Evidenzklassifizierung und Ableitung der Empfehlungen/Konsensusverfahren	12
Umgang mit Interessenkonflikten	14
III. Verwendete Abkürzungen	15
A. Empfehlungen und Statements	16
11. Medikamentöse Therapie	17
Prognoseverbessernde Therapie	17
Thrombozytenaggregationshemmer	17
Kombinierte Antikoagulation	17
Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“	17
Lipidsenker.....	18
Betarezeptorenblocker.....	18
Hemmer des RAA-Systems	19
Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris	19
Betarezeptorenblocker	19
Kalziumkanalblocker	19
Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung.....	19
Weitere Maßnahmen	20
Gripeschutzimpfung	20
Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis	20
H. Hintergrund und Evidenz	21
H 11. Medikamentöse Therapie	22
H 11.1 Prognoseverbessernde Therapie.....	22
H 11.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer	22
H 11.1.2 Lipidsenker	31
H 11.1.3 Betarezeptorenblocker	39
H 11.1.4 Hemmer des RAA-Systems	42
H 11.2 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris.....	47
H 11.2.1 Betarezeptorenblocker	47
H 11.2.2 Kalziumkanalblocker	47
H 11.2.3. Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung.....	49

H 11.3 Weitere Maßnahmen.....	54
H 11.3.1 Gripeschutzimpfung	54
H 11.3.2 Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis	54
Algorithmusverzeichnis	56
Tabellenverzeichnis	56
Anhang	56
Anhang 1: Thrombozytenaggregationshemmer	57
Anhang 2: Lipidsenker.....	60
Anhang 3: Betarezeptorenblocker	64
Anhang 4: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien	66
Anhang 5: ACE-Hemmer.....	70
Anhang 6: AT1-Rezeptorantagonisten	73
Anhang 7: Kalziumkanalblocker	75
Anhang 8: Nitrate.....	77
Anhang 9: weitere Koronartherapeutika.....	79
Glossar	81
Literatur	84

I. Einführung

Ab der 2. Auflage der NVL KHK erfolgt die Veröffentlichung in Modulen. Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien **NVL** von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften inhaltliche Eckpunkte für das Modul Pharmakotherapie zur 2. Auflage der Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK konsentiert.

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

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

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

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

Grundsätzlich umfassen die Nationalen VersorgungsLeitlinien folgende Komponenten:

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

Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es

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

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

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

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

II. Zielsetzung, Adressaten und Anwendungsbereich

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

Begründung

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

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

Zielsetzung und Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

Adressaten und Anwendungsbereich

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

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

NVL richten sich weiterhin explizit

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

Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

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

Recherche und Auswahl der Quell-Leitlinien für die 1. Auflage

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf der Grundlage einer systematischen Leitlinien-Recherche. Die für den Clearingbericht KHK durchgeführte Recherche wurde analog der Vorgehensweise im Clearingverfahren aktualisiert [9].

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

- ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [10-14];

- Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung (2003) der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) [15];
- Koronare Herzkrankheit - Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit in der Reihe Arzneiverordnungen in der Praxis 2004, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [16].

Adaptation der Quell-Leitlinien

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

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

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

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

Aktualisierungsverfahren

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

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

Wartungsverfahren

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

Unter einem Wartungssignal haben wir folgende Information verstanden:

- neue Erkenntnislage (neue Empfehlung für oder gegen umgehend erforderlich);
- Widerspruch zu einer bestehenden Empfehlung (umgehender Handlungsbedarf - Änderung einer bestehenden Empfehlung).

Die Eingrenzung der zu sichtenden Studienzahl erfolgte durch:

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

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

Aktualisierung der Quell-Leitlinien

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

- 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina [21].

Erfassung des Aktualisierungsbedarfes

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

Evidenzklassifizierung und Ableitung der Empfehlungen/Konsensusverfahren

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

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

Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network zur Graduierung der Evidenz [22] angewendet (<http://www.sign.ac.uk/>).

Tabelle 1: Evidenzklassifizierung der NVL KHK

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

Die in der vorliegenden NVL verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [1], an der Einteilung nach GRADE [23; 24]. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

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

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	soll	positiv
			↑↑↑
		soll nicht	negativ
			↓↓↓
B	Empfehlung	sollte	positiv
			↑
		sollte nicht	negativ
			↓
0	offen	kann	↔

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

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

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

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

Dementsprechend wurde ein mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess [25-27], moderiert von Frau Prof. Kopp (AWMF), Frau Dr. Weinbrenner (ÄZQ) oder Herrn Prof. Ollenschläger (ÄZQ), durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertretungen der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung. Die Ergebnisse der Abstimmungsverfahren wurden unmittelbar nach dem jeweiligen Termin dem gesamten Expertenkreis zur Verfügung gestellt.

Der Ablauf erfolgte in sechs Schritten:

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

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

Die Empfehlungen des Moduls Medikamentöse Therapie/Kapitel 11 der 2. Auflage NVL Chronische KHK wurden im formalen Delphi-Verfahren konsentiert. Ein Delphi-Verfahren umfasst mehrere schriftliche Befragungsrunden, wobei nach jeder Runde die Antworten zusammengefasst und den Teilnehmenden erneut zugesandt werden [26]. Im Vorfeld wurden während einer Telefonkonferenz am 22.12.2010 die Empfehlungsformulierungen für die schriftliche Abstimmung verabschiedet. Der Zeitraum für die schriftliche Abstimmung lag zwischen 14.01. und 08.02.2011. Die Vertretungen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (DKPM) enthielten sich der Stimme, da sie am Entwicklungsprozess des Moduls/Kapitels gar nicht bzw. nur kurz vor Abschluss beteiligt waren. Von 34 Empfehlungen wurden 29 im „starken Konsens“ und fünf im „Konsens“ verabschiedet.

Umgang mit Interessenkonflikten

Die in der Leitlinien-Entwicklungsgruppe tätigen Experten sind gehalten, etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung einer NVL gegenüber den Herausgebern schriftlich zu erklären, dabei soll die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten Anwendung finden (siehe Leitlinienreport zu dieser NVL)[28]. Aufgrund von finanziellen und immateriellen Interessenkonflikten zu der Substanz Ivabradin enthielt sich bei der 2. Auflage einer der Experten beim formalen Konsensusverfahren der Stimme.

III. Verwendete Abkürzungen

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

A. Empfehlungen und Statements

Ersetzt durch Version 1.1

Das Modul Pharmakotherapie ersetzt das Kapitel 11 der 1. Auflage. Die Kapitel 1 bis 10 sowie 12 bis 16 der 1. Auflage sind bis zu deren Aktualisierung gültig – siehe Langfassung der 1. Auflage der NVL Chronische KHK unter <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk>.

11. Medikamentöse Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad	
	positiv	negativ
Prognoseverbessernde Therapie		
Thrombozytenaggregationshemmer		
11-1 Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.	↑↑	
11-2 Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.	↑	
Kombinierte Antikoagulation		
11-3 Bei Patientinnen/Patienten mit chronisch stabiler KHK und einer Indikation zur oralen Antikoagulation ist eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung nicht sinnvoll. Die folgenden Empfehlungen behandeln Ausnahmen, die sich durch koronare Interventionen und/oder das akute Koronarsyndrom (< 12 Monate) ergeben.	Statement	
Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“		
11-4 Bei Patientinnen/Patienten nach koronarer Stentimplantation und Indikation zur oralen Antikoagulation sollte eine Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) durchgeführt werden.	↑	
11-5 Um die Dauer der Triple-Therapie möglichst kurz zu halten und damit die Gefahr schwerwiegender Blutungen zu verringern, sollten bei oral antikoagulierten Patientinnen/Patienten Bare Metal Stents (BMS) eingesetzt werden.	↑	
11-6 Nach koronarer Stentimplantation mit einem BMS sollte mit der Triple-Therapie (ASS + Clopidogrel + Antikoagulation) für 4 Wochen behandelt werden.	↑	
11-7 Bei Patientinnen/Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und Implantation eines BMS ist nach Abschluss der 4-wöchigen Triple-Therapie postinterventionell die alleinige Gabe der oralen Antikoagulation ausreichend.	↔	
11-8 Bei Patientinnen/Patienten unter oraler Antikoagulation kann die Durchführung der Koronarangiographie und der perkutanen Koronarintervention (PCI) über den Radialiszugang Vorteile bieten.	↔	
11-9 Für die Dauer der Triple-Therapie sollte ein INR im unteren therapeutischen Zielbereich gewählt werden (z. B. 2 – 2,5).	↑	

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

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

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

H. Hintergrund und Evidenz

Ersetzt durch Version 1.1

Das Modul Pharmakotherapie ersetzt das Kapitel 11 der 1. Auflage. Die Kapitel 1 bis 10 sowie 12 bis 16 der 1. Auflage sind bis zu deren Aktualisierung gültig – siehe Langfassung der 1. Auflage der NVL Chronische KHK unter <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>.

H 11. Medikamentöse Therapie

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

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

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

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

H 11.1 Prognoseverbessernde Therapie

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

Zur Reduktion von Risikofaktoren bei KHK sind neben der Arzneimitteltherapie Lebensstilveränderungen (siehe Kapitel 10 „Risikofaktoren-Management, Prävention“ der 1. Auflage) notwendig.

H 11.1.1 Thrombozytenaggregationshemmer

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

H 11.1.1.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

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

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

Evidenz: ASS (75-325 mg/Tag) reduziert bei Patientinnen/Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko oder stabiler Angina pectoris das Risiko nichttödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vaskulären und der gesamten Mortalität um etwa ein Drittel [29-36].

Einer Metaanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von ASS (75 – 100 mg/Tag) zur Prävention von Gefäßerkrankungen zufolge, erzielt die Therapie mit ASS verglichen mit Placebo eine absolute Risikoreduktion von 1,5 % pro Jahr für das Auftreten ernsthafter Gefäßereignisse (Herzinfarkt,

Schlaganfall, Tod durch Gefäßerkrankungen) im allgemeinen (6,7 vs. 8,2 % pro Jahr, $p < 0,0001$), sowie von 1,0 % pro Jahr speziell für das Auftreten von Koronareignissen (4,3 vs. 5,3 % pro Jahr, $p < 0,001$). Insgesamt wird das Nutzen-Schaden-Verhältnis bezüglich der Prävention bei Personen nach Myokardinfarkt (sechs Studien) sowie Schlaganfall oder transitorisch-ischämischen Attacken (zehn Studien) als positiv eingeschätzt [37].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der ASS-Wirkung

Obwohl sich in der primärpräventiven Wirkung von ASS (kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, Myokardinfarkt) frappierende Unterschiede bei Frauen und Männern zeigen (keine statistisch signifikante Risikoreduktion bei Frauen) [38], ist die Effektivität von ASS in der Sekundärprävention von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zwischen den Geschlechtern vergleichbar [39; 40].

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

Besonderheiten: Durch eine Erhöhung der Dosis über 100 mg/Tag, lässt sich die präventive Wirkung nicht verbessern; allerdings steigt das Risiko für Nebenwirkungen [41]. ASS ist bei chronisch stabiler KHK ohne vorherigen Herzinfarkt nicht zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). Dennoch ist ASS bei dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).

H 11.1.1.2 Clopidogrel

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

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

Evidenz: Die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS in der Monotherapie zur Sekundärprophylaxe bei stabiler KHK wurde in einer vergleichenden Nutzenbewertung von sechs Studien (1996-2005) untersucht [42]. Dem Bericht zufolge ist für die Anwendung von Clopidogrel bei KHK (ohne gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit) ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen. Weiterhin wurde eine spezielle vergleichende Nutzenbewertung eines Wechsels auf Clopidogrel versus Fortführung einer bestehenden ASS-Therapie zur Sekundärprophylaxe nach unerwünschtem Ereignis (insbesondere ein thromboembolisches Ereignis oder eine schwerwiegende Blutung), unter der Behandlung mit ASS hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele, durchgeführt. Die Umstellung der Behandlung nach beiden Ereignissen ergab keine Nachweise für einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Bei vorausgegangener gastrointestinaler Blutung unter ASS liegen Hinweise dafür vor, dass die Behandlung mit niedrig dosiertem ASS, bei zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers, einen höheren patientenrelevanten Nutzen hat als die Umstellung der Behandlung von ASS auf Clopidogrel [42].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Clopidogrelwirkung

Trotz bekannter Unterschiede der Stärke der clopidogrelinduzierten Plättchenhemmung [43] ergeben sich aus den großen Clopidogrelstudien keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse [44-46].

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

Besonderheiten: Die Indikation für Clopidogrel nach akutem Koronarsyndrom und nach Angioplastie wird im Kapitel 12 „Revaskularisation“ beschrieben. Clopidogrel ist weder bei chronisch stabiler KHK noch nach elektiver Stenteinlage zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). In Empfehlung 11-2 wird es entsprechend nur als Ausweichtherapie in besonderen Situationen (Allergie, Unverträglichkeit, Kontraindikation ASS) empfohlen. Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).

H 11.1.1.3 Clopidogrel-Generika

Substanzbeschreibung: Im Original-Präparat liegt Clopidogrel als Hydrogensulfat-Salz vor. Mittlerweile sind mehrere Präparate verfügbar, die Clopidogrel als Besilat- oder Hydrochlorid-Salz enthalten und die auch für die gleichen Indikationen zugelassen sind wie das Originalpräparat. Die Wirkstoffabsorption der Clopidogrelsalze unterliegt im Gastrointestinaltrakt einem passiven Transfer, der unter anderem durch die Ionisierung und durch die Lipidlöslichkeit des Moleküls bestimmt ist. Grundsätzlich kann der Salztyp eine Rolle bei der Ionisierung und somit der Absorptionsgeschwindigkeit, der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik der Clopidogrelsalze spielen.

Anwendungsgebiete: siehe Abschnitt Clopidogrel.

Evidenz: In einer kleinen Studie an jungen gesunden Menschen fand sich im direkten Vergleich kein Unterschied bei der Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel, wenn es als Hydrogensulfat- oder Besilat-Salz gegeben wurde [47]. Es liegen jedoch keine Untersuchungen mit Bezug auf vaskuläre Surrogatparameter oder klinische Endpunkte sowie bei relevanten Patientengruppen (Frauen, ältere Menschen, Personen mit KHK) für die Besilate und Hydrochloride vor [48; 49]. Daher kann die Austauschbarkeit der verschiedenen Clopidogrelsalze in Bezug auf die Wirksamkeit nicht beurteilt werden.

H 11.1.1.4 Prasugrel

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

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

Evidenz: In einer großen (n=13608) multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie wurde Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne ST-Hebung (siehe Glossar) untersucht [50]. Es konnte eine signifikante Reduktion bezüglich des primären Endpunkts (Kombination von kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) zugunsten von Prasugrel gezeigt werden (Hazard ratio 0.81, 95% KI 0.73-0.90, p<0.001). Es zeigten sich allerdings für Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel signifikant erhöhte Werte für schwere Blutungen sowohl für die Gruppe der Patientinnen/Patienten mit Blutungen, die assoziiert mit koronarer Bypassoperation waren, als auch für Patientinnen/Patienten mit Blutungen, die nicht assoziiert mit koronarer Bypassoperation waren (Hazard ratio 4.73, 95% KI 1.90-11.82, p<0.001 und Hazard ratio 1.32, 95% KI 1.03-1.68, p<0.03).

Besonderheiten: Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden [51]. Personen ≥ 75 Jahre haben eine größere Empfindlichkeit gegenüber Blutungen und eine höhere Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Prasugrel. Daher wird die Anwendung bei Menschen dieser Altersgruppe nicht empfohlen. Bei Personen < 60 kg Körpergewicht ist eine Halbierung der Dosis erforderlich. Die therapeutische Erfahrung mit Prasugrel bei Menschen mit Nierenfunktionsstörung oder

Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Bei Patientinnen/Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte sowie mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert. Es wird einmal täglich eingenommen.

H 11.1.1.5 Ticagrelor

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

Evidenz: In einer großen (n = 18 624) multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie wurde Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne ST-Hebung untersucht [52] und ist seit Januar 2011 zugelassen [53]. In dieser Studie konnte eine signifikante Reduktion bezüglich des primären Endpunkts (Kombination von kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) zugunsten von Ticagrelor gezeigt werden (Hazard ratio 0.84, 95% KI 0.77-0.92, p<0.001). Es zeigte sich bei Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel für den primären Endpunkt schwerer Blutungen kein signifikanter Unterschied (Hazard ratio 1.03, 95% KI 0.93 -1.15, p<0.57), es ergaben sich jedoch nach Ausschluss von Blutungen, die assoziiert mit koronarer Bypassoperation auftraten, signifikant erhöhte Blutungsraten (Hazard ratio 1.25, 95% KI 1.03-1.53, p<0.03). [52]. Vergleichende Studien bei Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK liegen bisher nicht vor.

In der Ende September 2011 veröffentlichten frühen Nutzenbewertung des IQWiG zu Ticagrelor wurden die oben dargestellten Daten so interpretiert, dass es keine Belege dafür gäbe, dass schwere Blutungen unter Ticagrelor häufiger auftraten [54]. Betrachtet man allerdings die Patientengruppe nach Ausschluss von Blutungen, die assoziiert mit koronarer Bypassoperation auftraten, kommt man zu signifikant erhöhten Blutungsraten unter Ticagrelor.

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

H 11.1.1.6 Ticlopidin

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

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

Evidenz: Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit hinsichtlich Senkung von Mortalität und Reinsulthäufigkeit bei Personen mit TIA bzw. Schlaganfall [55; 56]. Vergleichende Studien bei Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK liegen bisher nicht vor.

Besonderheiten: Weil Ticlopidin gegenüber Clopidogrel häufiger Neutropenien bzw. Leukozytenabfälle auslöst (0,1 vs. 0,9 %; Clopidogrel vs. Ticlopidin), weist es nach der derzeitigen Studienlage Nachteile auf [57]. Es ist aufgrund dieser schwerwiegenden unerwünschten Wirkung als Reservemedikament zu betrachten, das nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommt.

H 11.1.1.7 Zusammenfassung

Patientinnen/Patienten mit einer stabilen Angina pectoris sollten lebenslang mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. ASS stellt aufgrund der guten Belege zur Wirksamkeit, der langjährigen Erfahrung und auch hinsichtlich der geringen Kosten die Substanz der ersten Wahl für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse dar. Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit einer ASS-Gabe wird die Behandlung mit Clopidogrel empfohlen. Prasugrel ist nur in Kombination mit ASS bei Personen mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI zugelassen. Bei akutem Koronarsyndrom sollten insbesondere

Prasugrel und Ticagrelor erst nach Vorliegen eines stratifizierten Therapiekonzeptes im Sinne einer PCI oder konservativen Therapie verabreicht werden, d. h. wenn eine chirurgische Koronarrevaskularisation nicht angestrebt wird. Für den Fall einer Bypassoperation wäre sonst mit einem unverträglich hohen Blutungsrisiko zu rechnen oder die Operation müsste um fünf bis sieben Tage verschoben werden.

H 11.1.1.8 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Bei Patientinnen/Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI) mit koronarer Stentimplantation ist zur Verhinderung von akuten, subakuten oder späten Stentthrombosen die kombinierte Gabe von ASS und einem P2Y₁₂-Antagonisten (duale Thrombozytenaggregationshemmung) notwendig [46; 58]. Die Dauer der dualen Therapie ist abhängig vom verwendeten Stenttyp, sowie von der klinischen Manifestation der Erkrankung (s. Kap. 12 „Revaskularisation“). Bei stabiler KHK sollte nach Implantation eines Medikamentenfreisetzenden Stents (DES) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von mindestens 6 bis zu 12 Monaten [59]; [60], bei Implantation eines Metall-Stents (BMS) von 4 Wochen [60; 61] gewährleistet sein.

Beim akuten Koronarsyndrom sollte unabhängig vom verwendeten Stenttyp eine duale Thrombozytenaggregationshemmung von 12 Monaten erfolgen [60; 61]. Die optimale Dauer ist derzeit nicht bekannt. Detailliertere Empfehlungen zum Akuten Koronarsyndrom werden im noch zu erstellenden Modul „Akutes Koronarsyndrom“ zu finden sein.

Interaktion von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren

Die am häufigsten befürchtete Komplikation der dualen Thrombozytenaggregationshemmung sind gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allem Blutungen. Durch PPI als Begleitmedikation zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung verringert sich das Risiko für gastrointestinale Blutungen [62]. Aus den Ergebnissen retrospektiver Studien ergab sich der Verdacht, dass PPI die Wirkung von Clopidogrel schwächen und dadurch die Herzinfarktinzidenz um das Dreifache erhöht ist [63]. Andere Studien und Register haben diesen Verdacht nicht bestätigt. Belastbare prospektive Daten liegen nicht vor [64].

Basierend auf pharmakokinetischen Erwägungen und einigen, z. T. aber widerlegten Analysen, scheint die Anwendung von Pantoprazol mit einem niedrigeren Risiko der Wirkabschwächung der Clopidogrelwirkung verbunden zu sein als Omeprazol [65] [66; 67]. Es fehlen hierzu jedoch belastbare Daten [68; 69]. Die klinische Relevanz ist ebenfalls nicht gesichert. Im Rahmen der Priorisierung im Einzelfall kann ggf. der Protonenpumpeninhibitor durch ein alternatives Medikament ersetzt werden, z. B. Famotidin [70].

In einer aktuellen großen Registerstudie wurde für die kombinierte Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und Acetylsalicylsäure ein signifikant erhöhtes Risiko, sowohl für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall (Hazard ratio 1.61, 95% KI 1.45-1.79; $p < 0.001$) als auch für Herzinfarkt alleine (Hazard ratio 1.33, 95% KI 1.13-1.56; $p < 0.001$) gezeigt [71]. Prospektive Studien sind allerdings noch ausstehend.

H 11.1.1.9 Kombinierte Antikoagulation

Liegt bei Patientinnen/Patienten mit KHK eine Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) vor, müssen der Nutzen und die Gefahren der Kombination von oralen Antikoagulantien und der zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und/oder Clopidogrel abgewogen werden (duale oder Triple-Therapie). Das Blutungsrisiko steigt mit jedem zusätzlichen Wirkstoff, der die Blutgerinnung beeinflusst [72].

Prävention thromboembolischer Ereignisse

Zu der Frage, ob ASS zusätzlich zur OAK im Vergleich zur alleinigen OAK die Prognose bessert, liegen eine Metaanalyse [73] und eine darin nicht berücksichtigte neuere Studie vor. Die Metaanalyse von zehn Studien mit insgesamt 4 180 Patientinnen/Patienten zeigt eine Reduktion arterieller Thromboembolien (offenbar auch Myokardinfarkte eingeschlossen – OR 0,66; 95 % CI 0,52 – 0,84). Eine Subgruppenanalyse konnte diesen Effekt allerdings nur bei Personen mit künstlichen Herzklappen, nicht jedoch bei Vorhofflimmern nachweisen. Unterschiede in der Sterblichkeit fanden sich nicht, Patientinnen/Patienten mit der Kombination erlitten häufiger Blutungen. In der WARIS II-

Studie konnte die Kombination von Warfarin und ASS gegenüber Warfarin alleine den kombinierten Endpunkt (Tod, Reinfarkt, ischämischer Schlaganfall) nicht signifikant vermindern (15 % vs. 16.7 %, RR 0,87 95 % CI 0,71 – 1.08; p = 0,20); pro Studienarm wurden 1 200 Personen nachverfolgt [74].

Ersetzt durch Version 1.1

Chronisch stabile KHK

Die Ergebnisse einer Metaanalyse zeigten für die Kombination einer moderaten bis intensiven OAK (INR 2 – 4.8) mit Aspirin versus Aspirin alleine für den kombinierten Endpunkt Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall einen signifikanten Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie. Bezüglich der separaten Endpunkte Herzinfarkt, Gesamtmortalität und Schlaganfall zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede; allerdings waren die Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen zu klein, um zuverlässige Aussagen ableiten zu können [75]. Auf dieser Metaanalyse basiert das Statement, zusätzlich zur OAK keine Thrombozytenaggregationshemmung durchzuführen.

Empfehlungen für Personen mit KHK und Indikation zur Antikoagulation

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

H 11.1.1.10 Kombinierte Antikoagulation: „Triple-Therapie“

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

KHK nach Stentimplantation

Die Problematik der potentiellen Indikation zur Triple-Therapie betrifft etwa 5 % aller Patientinnen/Patienten nach PCI-Stent [76]. Am häufigsten besteht diese Konstellation bei Personen mit Vorhofflimmern.

Die Beobachtungsergebnisse aus zwölf unabhängigen Kohorten aus den Jahren 2004 bis 2008 sind in eine systematische Übersichtsarbeit mit Einschluss von 3 413 Personen mit oraler Antikoagulation nach PCI-Stent eingeflossen [77]. Während in allen Studien Blutungen erfasst worden sind, wurden Endpunkte zur Wirksamkeit (Vermeidung von Thromboembolien, Stentthrombosen, kardiovaskulären Ereignissen) nur in acht Studien dokumentiert. Die aggregierte Inzidenz für schwere Blutungen unter Triple-Therapie lag nach 30 Tagen Beobachtungszeit bei 4,6 % und stieg nach zwölf Monaten und mehr auf 10,6 % an. Stentthrombosen waren unter Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Plättchenhemmung oder der Kombination von oraler Antikoagulation und ASS am seltensten. Von der Autorengruppe der Übersichtsarbeit [77] ist die Prävention von Thromboembolien und kardiovaskulären Ereignissen unter der Kombination von oraler Antikoagulation und lediglich einem Plättchenhemmer als nicht ausreichend eingeschätzt worden.

Zwei der bis dato publizierten Studien erfüllen die Kriterien einer prospektiv durchgeführten (Register)-Studie: die WAR-STENT- [78] sowie die STENTICO-Studie, wobei nur letztere Nachbeobachtungsdaten zur Fragestellung von Nutzen (Verhinderung thrombembolischer Ereignisse) und Risiko (Blutungen) der Triple-Therapie publiziert hat. In dieser französischen Registerstudie [79] waren 359 Patientinnen/Patienten mit vorbestehender oraler Antikoagulation nach koronarer Stentimplantation eingeschlossen. Das Follow-up betrug zwölf Monate. Bei 234 Personen wurde die orale Antikoagulation periinterventionell ausgesetzt (im Mittel 22 ± 31 Tage), bei 125 Personen die orale Antikoagulation weitergeführt. In der Gruppe mit unterbrochener Antikoagulation traten in 3 % Schlaganfälle auf, in der Gruppe mit fortgesetzter Antikoagulation in 0,8 %; diese Differenz war statistisch nicht signifikant. Schwere und moderate Blutungen (nach GUSTO-Kriterien, siehe Glossar) traten in der Gruppe ohne Unterbrechung der oralen Antikoagulation signifikant häufiger auf (6,4 vs. 2,1 %). Aus den Ergebnissen wird abgeleitet, dass Unterbrechungen der Antikoagulationstherapie das Blutungsrisiko senken, aber das Risiko für thrombembolische Ereignisse steigern können. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass sich beim Vergleich der Angiographiemethoden (A.

femoralis oder A. radialis) ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Blutungsrisiko für die Radialisangiographie darstellte.

Basierend auf der – allerdings unzureichenden – Datenlage scheint die Triple-Therapie den besten Schutz vor Thromboembolien und kardiovaskulären Ereignissen um den Preis eines erhöhten Risikos für schwere Blutungskomplikationen zu bieten. Die kombinierte Anwendung von Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist sowie aller drei Wirkstoffe sollte demnach nur nach gründlicher individueller Erfassung des Blutungs- und Thromboserisikos (siehe auch Kapitel 12 „Revaskularisation“) durchgeführt werden. Die Wahl der Therapiestrategie wird zusätzlich durch das individuelle Stentthromboserisiko beeinflusst. Dieses ist wiederum von klinischen aber auch angiographischen Faktoren abhängig (siehe Tabelle 3: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES).

Tabelle 3: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [80]

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

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

Bei unzureichender Datenlage werden in den jeweiligen Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften unterschiedliche Strategien empfohlen. Aktuelle Empfehlungen sind in einem Konsensdokument der European Society of Cardiology formuliert [76; 81]. Unter Einbeziehung dieses Konsensdokuments können nachfolgende Empfehlungen zur PCI und der assoziierten antikoagulativen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur oralen Antikoagulation (Triple-Therapie)¹ gegeben werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass die empfohlenen INR-Zielbereiche nur für Cumarine, nicht jedoch für neuere Substanzklassen wie z. B. die direkten Thrombininhibitoren (z. B. Dabigatran) gelten.

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

Empfehlungen für Personen mit KHK nach Stentimplantation und Indikation zur Antikoagulation

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

KHK nach akutem Koronarsyndrom

Nach einem akuten Koronarsyndrom besteht für ein Jahr ein erhöhtes Risiko weiterer kardialer Ereignisse. Für diese Zeit lässt sich die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zusätzlich zur OAK rechtfertigen. Eine Metaanalyse zum indirekten Vergleich von ASS und Clopidogrel sowie ASS und Warfarin kommt zu dem Schluss, dass nach einem akuten Koronarsyndrom im Vergleich zu ASS alleine beide Maßnahmen vergleichbar in Bezug auf die Verhütung von Gefäßkomplikationen sind [82].

KHK nach Myokardinfarkt

Im Rahmen einer dänischen Registerstudie konnten die Daten von 40 812 Personen (mindestens 30 Jahre alt), welche aufgrund eines Myokardinfarktes erstmals stationär behandelt worden waren, nachbeobachtet werden. Die Patientinnen/Patienten wurden mit Monotherapie (ASS oder Clopidogrel oder Vitamin-K-Antagonist), dualer Therapie (ASS und Clopidogrel, ASS und Vitamin-K-Antagonist, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist) oder Triple-Therapie behandelt (alle drei Wirkstoffe). Das Blutungsrisiko der Herzinfarktpatienten stieg mit der Anzahl der antithrombotischen Wirkstoffe, insbesondere Clopidogrel. Die „numbers needed to harm“ (NNH) lagen bei 81,2 für ASS und Clopidogrel, bei 45,5 für ASS und Vitamin-K-Antagonist, bei 15,2 für Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist sowie bei 12,5 für die Triple-Therapie [83].

Unter Einbeziehung des Konsensusdokuments der European Society of Cardiology [76; 81] können folgende Empfehlungen für die Situation nach akutem Koronarsyndrom und der assoziierten

antikoagulativen und thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei gleichzeitiger Indikation zur oralen Antikoagulation (Triple-Therapie)¹ gegeben werden:

Empfehlungen für Personen nach akutem Koronarsyndrom und Indikation zur Antikoagulation

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

H 11.1.2 Lipidsenker

Erhöhte LDL-Cholesterin- und erhöhte Triglyzeridspiegel sowie erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel stellen unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar (PROCAM) [84; 85]. Epidemiologische Studien und Register zeigen übereinstimmend ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit steigendem LDL-Cholesterinspiegel. Dabei verhält sich die Beziehung log-linear, d. h. die positive Assoziation ist bei höheren Serumkonzentrationen steiler und flacht bei niedrigeren Konzentrationen (z. B. LDL < 100 mg/dl) ab [86].

Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie sind Lebensstiländerungen (siehe auch Kapitel 10, 1. Auflage). Hier stehen körperliche Aktivität, Tabakkarenz und eine adäquate Kalorienaufnahme im Vordergrund. Bei erhöhten Triglyzeridspiegeln kommt darüber hinaus der Alkoholkarenz eine besondere Bedeutung zu. Während erhöhte Triglyzerid- und niedrige HDL-Serumkonzentrationen in relevantem Ausmaß durch Sport sowie Alkohol- und Kalorienreduktion verbessert werden, wird die LDL-Serumkonzentration nur gering beeinflusst. Hauptsächlich dessen Senkung steht jedoch im stärksten Zusammenhang mit verminderten kardiovaskulären Risiken [87]. Insbesondere bei Patientinnen/Patienten mit familiären Hypercholesterinämien und stark erhöhten LDL-Serumkonzentrationen ist der Einsatz von Lebensstilmaßnahmen allein zur LDL-Spiegelsenkung nicht ausreichend.

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

H 11.1.2.1 Statine

Substanzbeschreibung: Statine hemmen kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase. Im Hepatozyten führt dies zu einer Hochregulation des LDL-Rezeptors und damit zu einer vermehrten LDL-Aufnahme aus dem Blut. Der LDL-Spiegel sinkt dosisabhängig um bis

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

zu 50 %. Der Triglyzeridspiegel kann ebenfalls leicht abfallen. Der HDL-Cholesterinspiegel kann geringgradig (bis zu 10 %) ansteigen. [88]

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

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

Die absolute Risikoreduktion (oder „number needed to treat“) hängt vom Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse ab. Patientinnen/Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit gehören grundsätzlich zur Hochrisikogruppe, bei der substanzelle Effekte zu erwarten sind (absolute Risikoreduktion kardialer Ereignisse von 10 – 15 % in zehn Jahren) [89]. Für jede absolute Absenkung des LDL-Spiegels um 25 mg/dL (0,65 mmol/L) ist eine relative Risikoreduktion kardialer Ereignisse von 10 – 15 % zu erwarten [90]. Durch eine intensiviertere Therapie (höhere Dosierungen) kann eine erweiterte absolute Absenkung des LDL-Spiegels erreicht werden. Diese geht mit einer weiteren relativen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse einher [91].

Während die Lipidsenkung den wichtigsten Wirkmechanismus darstellt, sind davon unabhängige sogenannte „pleiotrope“ Effekte nachgewiesen. Hierzu zählen insbesondere die Verbesserung der stickstoffmonoxidabhängigen Endothelfunktion, antioxidative und antiinflammatorische Effekte (CRP-Senkung). Die Untersuchung cholesterinunabhängiger Effekte bei Menschen ist jedoch durch die Tatsache erschwert, dass Statine auch bei niedrigen LDL-Ausgangswerten den Cholesterinspiegel weiter senken. Die „pleiotropen“ Effekte der Statine im Tierversuch sind dosisabhängig. Da sie genau wie die Hemmung der Cholesterinbildung durch die Hemmung der Mevalonatsynthese vermittelt werden, ist eine stärkere Lipidsenkung auch mit einer vermehrten „pleiotropen“ Wirkung assoziiert. Für die klinische Praxis bedeutet dies: die beobachteten „pleiotropen“ Effekte unterstützen die Empfehlung, Statine als Lipidsenker der ersten Wahl einzusetzen. (z. B. [92])

Eine lipidsenkende Therapie mit Statinen senkt bei stabiler KHK sowohl die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als auch die Gesamtmortalität. Statine vermindern Komplikationen der Arteriosklerose wie Schlaganfall [93; 94] und pAVK [95-97]. Hierbei handelt es sich um einen Klasseneffekt der Statine [98]. Folgende Statine haben sich in kontrollierten Langzeitstudien mit relevanten Zielkriterien als wirksam erwiesen: Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin.

Die relative Risikoreduktion von 25-30% gilt auch bei alten Menschen [99; 100]. Da hier das Ausgangsrisiko besonders hoch ist, sind entsprechend hohe absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Allerdings ist im Einzelfall zu überlegen, wie weit die Prognose durch die Progression der Arteriosklerose bestimmt ist. Wenn hier andere Erkrankungen im Vordergrund stehen, sollte die Indikation für Statine und andere Medikamente zur Verbesserung der Prognose überdacht werden.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Statinwirkung

Statine zeigen bei Frauen genauso gute sekundärpräventive Wirkungen (relative als auch absolute Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse) wie bei Männern [101; 102]. Im Gegensatz zum primärpräventiven Ansatz [103; 104] fehlt der Nachweis der Reduktion der Gesamtmortalität bei Frauen mit bereits bestehender KHK. Die Gesamtzahl der in RCTs untersuchten Frauen ist jedoch auch weitaus geringer als die der Männer. Befürchtungen bezüglich einer erhöhten nichtkardialen Mortalität unter Lipidsenkern, insbesondere durch Karzinome, haben sich nicht bestätigt [101].

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

Bedeutung der Einnahmetreue von Statinen

Mehrere Registerstudien zeigen ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patientinnen/Patienten mit KHK mit einer reduzierten Einnahmetreue für Statine im Vergleich zu denen, die regelmäßig ein Statin einnehmen [105-108]

Wirksame Massnahmen zur Verbesserung der Einnahmetreue sind regelmäßiges Ansprechen der Einnahmetreue durch Ärztinnen/Ärzte, Apothekerinnen/Apotheker und versorgende Personen sowie Hilfsmittel zu Erleichterung der Medikamenten-Einnahme wie z. B. Wochenblister [109; 110].

Ausnahmen von der allgemeinen Indikation für Statine bei stabiler KHK

Alte Patientinnen/Patienten (> 73 Jahre) mit KHK und ischämischer Kardiomyopathie und Patientinnen/Patienten mit Typ-2-Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz profitieren hinsichtlich ihrer Gesamtsterblichkeit nicht mehr von dem Neubeginn einer Statintherapie [111-114].

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

Unverträglichkeit von Statinen

Die am meisten diskutierte unerwünschte Statinwirkung ist die Myopathie, unter die vor allem Myalgie ohne CK-Erhöhung und Myopathie mit CK-Erhöhung bis zur Rhabdomyolyseentwicklung subsumiert werden. In einem systematischen Review wurden die Inzidenzen der Myopathie mit 11, der Rhabdomyolyse mit 3,4 und der peripheren Neuropathie mit 12 jeweils pro 100.000 Patientenjahre angegeben [115; 116]. Die Häufigkeit einer Rhabdomyolyse erhöht sich bei Statinen, die über das CYP3A4 metabolisiert werden durch Komedikation mit konkurrierenden Substanzen, bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil sogar um das zehnfache [115; 116]. Da die muskulären Effekte dosisabhängig sind, können erhöhte und hohe Statindosierungen das Auftreten von muskulären Nebenwirkungen begünstigen und gegebenenfalls deutliche muskuläre Beeinträchtigungen nach sich ziehen [117-119]. Die FDA hat explizit auf das erhöhte Myopathierisiko unter hohen Simvastatindosen (80 mg) im Vergleich zu niedrigerer Dosierung und möglicherweise auch im Vergleich zu anderen Statinen aufmerksam gemacht, das sich in verschiedenen Studien gezeigt hat [91; 120-122]. Dabei schränkt die FDA eine hochdosierte Gabe von Simvastatin (80 mg/Tag) auf Patienten ein, die dies bereits mindestens ein Jahr ohne Myopathiesymptome tolerieren und rät von einer Neueinstellung auf diese Tagesdosis ab [123]. Folgende Medikamente hält die FDA in Kombination mit Simvastatin aufgrund des Interaktionspotentials für kontraindiziert: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Gemfibrozil, Ciclosporin. Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Dosis 10 mg nicht überschreiten: Amiodaron, Verapamil, Diltiazem. Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Dosis 20 mg nicht überschreiten: Amlodipin, Ranolazin [123]. Gemäß Fachinformation sollten prädisponierende Faktoren

für eine Rhabdomyolyse vor der Indikationsstellung erhoben werden: Reduzierte Nierenfunktion, Hypothyreose, erbliche Myopathien, muskuläres Ereignis nach Gabe von Statinen oder Fibraten, Lebererkrankungen, Alkoholabusus, ältere Patienten (> 70 Jahre) [117; 124-128].

Die Creatinkinase (CK) sollte bei zusätzlichen Risiken (Interaktionen, Kombinationstherapie, Begleiterkrankungen wie z. B. Myopathien) vor Therapiebeginn oder beim Auftreten von Symptomen unter Therapie geprüft werden. Bei CK-Erhöhungen um das zehnfache des Ausgangswertes muss die Statin-Medikation abgebrochen werden. Bei Erhöhungen um das fünffache ist das Absetzen zu erwägen und eine sorgfältige Kontrolle indiziert (für praktische Empfehlungen zur Umsetzung siehe S. 35).

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

H 11.1.2.2 Umsetzung in der Praxis

Bzüglich des konkreten Vorgehens in der Versorgung werden zwei Strategien zwischen den beteiligten Fachgesellschaften diskutiert:

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

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

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

Zielwertstrategie

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

- dem globalen Risiko einer Patientin/eines Patienten;
- der Höhe des LDL-Cholesterinausgangswertes;
- der absoluten LDL-Cholesterinsenkung;
- dem verwendeten Medikament.

Die zugrundeliegende Evidenz dieser vier Einflussfaktoren ist unumstritten. Entsprechend profitieren z. B. Personen mit KHK und familiärer LDL-Hypercholesterinämie von einer LDL-Senkung über die sogenannte „Standarddosis“ eines Statins hinaus [91]. Im Extremfall sind Maßnahmen bis hin zur Lipidapherese notwendig, um einen rapiden Progress der malignen Arteriosklerose zu kontrollieren. Andererseits ist für Personen mit KHK und niedrigen LDL-Serumkonzentrationen eine niedrige Statindosis ausreichend und vermindert das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu einer hohen Dosis. Um bei der individuellen Patientenbetreuung sowohl Unter- als auch

Übertherapien zu vermeiden, empfehlen die nationalen und internationalen kardiovaskulären Fachgesellschaften (z. B. DGK, DGIM, ESC, AHA, NCEP) nach Risiko abgestufte LDL-Zielwerte. Für Patientinnen/Patienten mit KHK oder äquivalentem kardiovaskulären Risiko (z. B. Diabetes mellitus, ischämischer Schlaganfall, symptomatische pAVK) wird eine Senkung des LDL-Spiegels < 100 mg/dl empfohlen [129-132].

Ein prospektiver Vergleich der beiden Strategien liegt nicht vor und ist aufgrund des Aufwandes einer solchen Studie auch nicht zu erwarten. Der LDL-Zielwert < 100 mg/dl stellt daher eine Expertenempfehlung dar. Der Wert „100 mg/dl“ wird aus den großen Metaanalysen und den großen Registern abgeleitet, die übereinstimmend eine eindeutige Korrelation einer stärkeren LDL-Cholesterinsenkung mit einer größeren Risikoreduktion zeigen. Diese Beziehung gilt für alle Altersgruppen einschließlich Personen > 75 Jahre [89; 105; 133]

Es liegen mehrere Studien vor, die Statine mit einer geringeren und mit einer stärkeren LDL-Senkung vergleichen (z. B. PROVE-IT [134], A-to-Z [122], TNT [135], ALLIANCE [136], REVERSAL [137], IDEAL [138]). Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass eine stärkere LDL-Cholesterinspiegel-senkung prinzipiell zu einer stärkeren Risikoreduktion führt. Allerdings vergleichen diese Studien LDL-Cholesterinwerte im Bereich < 80 mg mit Werten um 100 mg/dl, d. h. weit unterhalb des Zielwertes von 100 mg/dl. Aufgrund der log-linearen Bedeutung des Cholesterins für das kardiovaskuläre Risiko ist der absolute Gewinn einer LDL-Cholesterinspiegel-senkung z. B. von 100 auf 80 mg/dl kleiner als z. B. von 150 auf 130 mg/dl. Daher werden LDL-Cholesterinwerte < 80 mg/dl oder gar < 70 mg/dl ausdrücklich nicht als generelles Therapieziel für Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK empfohlen. Für die große Gruppe der Menschen mit stabiler KHK ist der absolute Vorteil einer aggressiveren Therapie im Vergleich zu einer „moderaten“ LDL-Cholesterinspiegel-senkung auf 100 mg/dl nur gering ausgeprägt und bisher nicht eindeutig belegt. Einzelne Personen mit hohem vaskulärem Risiko, insbesondere unter denen mit einem akuten Koronarsyndrom, können von einer früheren und aggressiveren LDL-Cholesterinspiegel-senkung auf < 80 mg/dl profitieren. Bei der Identifizierung von einzelnen Hochrisikopatienten besteht ein ärztlicher Ermessensspielraum. In Frage kommen zum Beispiel Personen mit rascher Progression einer symptomatischen Koronarsklerose unter Therapie oder hohem lipidbezogenem familiärem Risiko.

Die Strategie einer individuellen Statintherapie stellt in der Abwägung der Therapieziele das Prinzip einer optimalen Behandlung Einzelner über das Ziel einer kostengünstigen „Versorgung“ einer „Bevölkerung“. Aus dieser unterschiedlichen Gewichtung ergibt sich die unterschiedliche Interpretation der praktischen Umsetzung der vorliegenden Daten. Ein weiteres Grundprinzip der individuellen LDL-Cholesterinspiegelbehandlung ist die Betonung von Lebensstilmaßnahmen als obligate Basis jeder lipidsenkenden Pharmakotherapie, d. h. gemeinsam mit den Patientinnen/Patienten wird eine Reduktion der Medikamentendosis durch multimodale Lebensstiländerungen angestrebt. Entsprechend unterscheiden sich das prozedurale Prinzip und das ärztliche Grundverständnis der individuellen Titration fundamental von der Strategie der festen Dosis. Eine große Registerstudie zeigt, dass eine feste Dosis im Vergleich zur Titration zu einer deutlichen Reduktion der Einnahmetreue und vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führt [139]. Die individuelle Lipidtherapie hat sich im Alltag der hausärztlichen Versorgung bewährt und ist in der Regel unkomplizierter als das Erreichen von Blutdruck- oder Glukosezielen.

Praktische Empfehlungen zur Umsetzung der Titrationsstrategie

1. Basistherapie bei KHK sind intensive Lebensstilmaßnahmen (siehe Kapitel 10 der 1. Auflage) und die Gabe eines Statins, begründet durch eine überlegene Datenlage. Für Simvastatin liegen aus der HCS und der 4S-Studie [140; 141] gute Endpunktdaten vor, daher ist in Deutschland derzeit der Einsatz von generischem Simvastatin als lipidsenkende Substanz der ersten Wahl sinnvoll.
2. Hilfestellungen zu einer verbesserten Einnahmetreue (siehe [142]) führen in vielen Fällen zu einer stärkeren LDL-Cholesterinspiegel-senkung als eine Erhöhung der Dosis.
3. Bei unzureichender LDL-Cholesterinspiegel-senkung unter Simvastatin in voller Dosierung oder Unverträglichkeit der hohen Simvastatindosis kommt die Umstellung auf ein stärker LDL-Spiegel-senkendes Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin) in Frage. Für beide Substanzen ist eine Reduktion von klinischen Endpunkten nachgewiesen.
4. Bei unzureichender LDL-Cholesterinspiegel-senkung auch mit einem Statin in voller Dosierung oder bei Unverträglichkeit der hohen Statindosen kommt als dritte Stufe die Kombinationstherapie

in Frage. Die Kombination Statin und Ezetimib führt zu einer starken synergistischen LDL-Cholesterinspiegelsenkung. Es ist jedoch unbekannt, ob diese Kombination klinische Ereignisse reduzieren kann. Nikotinsäurederivate oder Fibrate kommen als Kombinationspartner der Statine insbesondere in Frage, wenn eine HDL-Cholesterinspiegelerhöhung und/oder eine Triglyzeridsenkung angestrebt werden.

In der Kombinationstherapie sind spezifische unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen sorgfältig zu beachten. Das individuelle Ausschöpfen der medikamentösen Therapiemöglichkeiten ermöglicht in vielen Fällen auch bei schwerer LDL-Hypercholesterinämie die Vermeidung einer Lipidapherese. Ebenso wie für Mehrfachkombinationen existieren auch für die Lipidapherese keine suffizienten Studien mit klinischen Endpunkten. Insbesondere bei komplizierenden Begleiterkrankungen oder -medikationen kann eine Vorstellung der Betroffenen in einer spezialisierten Lipidambulanz sinnvoll sein.

Strategie der festen Dosis

Die bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit der Statine setzten überwiegend eine feste Dosis ein [91]. Bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Eine Titration mit Dosiserhöhung und Einsatz von zusätzlichen Medikamenten wurde lediglich in der CARE-Studie [143] geprüft. Interessanterweise wurde auch in den Hochdosisstudien jeweils eine feste Dosis (meist Atorvastation 80 mg/d) verabreicht. Eine Titrierung auf die heute propagierten Zielwerte wurde in keiner der kontrollierten Studien evaluiert. Damit ist die Evidenzbasierung der „Strategie der festen Dosis“ wesentlich stabiler.

Zahlreiche Untersuchungen haben eine Assoziation zwischen einem Absinken des Lipidspiegels und koronarpräventiver Wirkung unter der Behandlung gezeigt. Dabei dürften neben der biologischen Wirkung die Einnahmetreue der Patientinnen/Patienten und andere Störgrößen eine Rolle spielen. Diese konnten in der Heart Protection Study [144], in welcher die Wirkung von Simvastatin auf ein Hochrisikokollektiv nachgewiesen wurde, kontrolliert werden. Alle Teilnehmenden haben vor der Randomisierung für 4-6 Wochen Simvastatin (40 mg/d) eingenommen, so dass ihr „Ansprechen“ auf die Behandlung im Sinne einer LDL-Cholesterinspiegelsenkung bestimmt werden konnte. In der späteren Behandlungsphase unterschied sich die Gruppe mit deutlicher LDL-Cholesterinspiegelsenkung jedoch nicht von der ohne bzw. mit einem geringen Abfall in Bezug auf die relative Reduktion klinisch relevanter Endpunkte. Entsprechend schlagen die Autoren einer Metaanalyse die Revision von Leitlinien in Bezug auf die Zielwertstrategie vor [145].

Während für die früheren Studien Personen mit erhöhten Cholesterinwerten rekrutiert wurden (z. B. 4S initial > 213 mg/dl [140] oder WOS > 252 mg/dl [146]), waren bei den folgenden Studien immer niedrigere Schwellenwerte als Einschlusskriterium festgelegt. Bei der ASCOT-LLA-Studie schließlich galt für die Rekrutierung ausschließlich eine Obergrenze von 250 mg/dl Gesamtcholesterin [147]. Trotzdem ergaben sich überall vergleichbare relative Effekte (relative Risikoreduktion). Auch in der skandinavischen 4S-Studie war der relative Therapieeffekt unabhängig vom LDL- und Gesamtcholesterinspiegel [141].

Die heute empfohlenen Zielwerte sind für einen großen Teil der Betroffenen nicht erreichbar. Selbst in den Hochdosisstudienarmen erreichen weniger als die Hälfte der Teilnehmenden den heute vielfach empfohlenen LDL-Cholesterinspiegel von 70 mg/dL [135]. Noch problematischer ist die Situation in der Routineversorgung. Entsprechende Untersuchungen zeigen, dass selbst Hochrisikopatienten mit KHK in den USA nur zu 18 % [148] bzw. 14 % [149] das Ziel von einem LDL-Cholesterinspiegel < 100 mg/dL erreichen.

Die Titrationsstrategie ist komplex und aufwändig. Nicht nur müssen regelmäßig Laborwerte bestimmt, verschiedene Zielwerte berücksichtigt, die Dosierung angepasst und zusätzliche Medikamente verschrieben werden, es besteht auch eine große Zahl von Fehlermöglichkeiten, wie z. B. das Absetzen des Statins wenn der LDL-Cholesterinspiegel „nicht anspricht“. Es gibt außerdem Hinweise, dass die Vermarktung des cholesterinsenkenden Ezetimib zu einer Substitution von Statinen geführt hat [150]. Die negativen Ergebnisse aktueller Studien zum Ezetimib lassen befürchten, dass Patientinnen/Patienten dadurch ein wirksames Medikament vorenthalten worden ist.

Die Studienlage zur Hochdosisbehandlung, die zur Unterstützung der Zielwertstrategie immer wieder erwähnt wird, ist uneinheitlich. In Bezug auf koronare Sterblichkeit und Myokardinfarkt zeigte die TNT-

Studie [135] eine signifikante Überlegenheit der Hochdosis, nicht jedoch die IDEAL-Studie [138] und die PROVE-IT-Studie [134]. Durch eng gefasste Einschlusskriterien hat das Design vor allem der TNT-Studie explanatorischen (anschaulichen) Charakter [151; 152]. Dieses an einem eng begrenzten Patientensegment dargestellte Ergebnis (NNT von 50 Personen über 5 Jahre) gibt deshalb keinen Hinweis über die Wirksamkeit der Zielwertstrategie insgesamt.

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

Praktische Empfehlungen zur Umsetzung der Strategie der festen Dosis

Folgende in großen Endpunktstudien auf ihre Wirksamkeit untersuchten Substanzen stehen in jeweiliger Tagesdosis zur Verfügung: Simvastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Lovastatin 40 mg. Wenn zusätzliche Substanzen (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, Omega-3-Fettsäuren) zum Einsatz kommen, sollte entsprechend den Dosierungen in den Studien therapiert werden.

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

H 11.1.2.3 Weitere Lipidsenker ohne ausreichend nachgewiesene Prognoseverbesserung

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

Fibrate

Substanzbeschreibung: Fibrate wirken als Agonisten am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor; damit bewirken sie einen intrazellulären Abbau des LDL-Cholesterinspiegels und verringern die VLDL-Synthese. Fibrate vermindern die LDL-Konzentration nur gering, während sie den HDL-Cholesterinspiegel steigern und die Triglyzeridwerte deutlich verringern.

Anwendungsgebiete: Fibrate stehen als unterstützende Behandlung bei einer Diät oder anderen nichtmedikamentösen Therapien (z. B. sportliche Betätigung, Gewichtsabnahme) bei schwerer Hypertriglyzeridämie und gemischter Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, zur Verfügung.

Evidenz: Die Studienlage in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte ist heterogen. Eine Metaanalyse [153] kommt zu dem Ergebnis, dass Fibrate koronare Ereignisse um 13 % vermindern. Allerdings konnte in zwei Studien (jeweils ohne [154] oder mit [155] gleichzeitiger Statineinnahme der Teilnehmenden) eine Überlegenheit von Fenofibrat über Placebo nicht nachgewiesen werden. Die älteren eingeschlossenen Studien weisen methodische Mängel auf.

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

Nikotinsäurederivate

Substanzbeschreibung: Nikotinsäure (Niacin, Vitamin B3) wirkt vermutlich über eine Hemmung der Freisetzung freier Fettsäuren und der hepatischen Triglyzeridsynthese. Sie zeichnet sich im Vergleich zu Statinen durch eine stärkere Anhebung des HDL-Cholesterinspiegels und Senkung der Triglyzeridwerte bei geringerer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels aus. Nikotinsäure ist derzeit die

einzige medikamentöse Möglichkeit, Lipoprotein (a)-Werte (siehe Glossar) im Serum zu senken, es ist jedoch unbekannt, ob dies mit einem prognostischen Vorteil assoziiert ist.

Anwendungsgebiete: Substanzen dieser Gruppe stehen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Personen mit kombinierter Dyslipidämie (erhöhtem LDL-Cholesterinspiegel und erhöhten Triglyzeridwerten sowie niedrigen HDL-Cholesterinwerten) und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zur Verfügung. Ausser bei Statinunverträglichkeit sind sie nur in Kombination mit Statinen anzuwenden, wenn die cholesterinsenkende Wirkung einer Statinmonotherapie unzureichend ist.

Evidenz: Nachweise für die primärpräventive Wirksamkeit von Nikotinsäure fehlen. In der Sekundärprävention wurde im Rahmen des Coronary Drug Project (placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Wirksamkeit von Lipidsenkern in der Sekundärprävention der KHK) eine Senkung nichttödlicher Myokardinfarkte (Niacin 8,9 %, Placebo 12,2 %, ARR 3,3 %, NNT 30 für 6,5 Jahre) beobachtet [156; 157]. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität fand sich auch in anderen Studien, wobei allerdings weitere Lipidsenker als Kombinationspartner gegeben wurden [158; 159]. Neuere publizierte klinische Studien untersuchten laborchemische oder andere Surrogatparameter [160-164]. Eindeutige Belege für eine günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität oder Gesamtmortalität anhand placebokontrollierter klinischer Studien liegen nicht vor. Auch die positiven Ergebnisse einer Metaanalyse sind aufgrund methodischer Mängel (Heterogenität der eingeschlossenen Studien bzgl. der Endpunkte, Begleitmedikation, Kontrollinterventionen) nicht für den Beleg der prognostischen Wirksamkeit von Nikotinsäure geeignet [165].

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

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

Anionenaustauscher

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

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

Evidenz: In kleineren Studien, die überdies zum Teil in Kombination der Anionenaustauscher Colestyramin oder Colestipol (in Deutschland seit 2007 nicht mehr im Handel) mit anderen Lipidsenkern durchgeführt wurden, fanden sich Verbesserungen angiographischer und laborchemischer Befunde, jedoch keine konsistenten Ergebnisse zur Reduktion klinischer Ereignisse als primärem Endpunkt [158; 159; 166-168]. Eine ältere, einfach verblindete Studie mit über 2.000 Patientinnen/Patienten und teils primär-, teils sekundärpräventiver Colestipolapplikation erbrachte Hinweise auf eine Senkung der koronaren Sterblichkeit unter Verum [169]. Für Colesevelam liegen placebokontrollierte Studien mit Endpunkten zu Surrogatparametern, nicht jedoch zu relevanten kardiovaskulären Endpunkten bei Personen mit Hypercholesterinämie vor [170-173].

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

Cholesterinresorptionshemmer

Substanzbeschreibung: Ezetimib hemmt die enterale Resorption sowohl des alimentären als auch des biliären Cholesterins und senkt den LDL-Cholesterinspiegel. HDL-Cholesterinspiegel und Triglyzeridwerte bleiben unbeeinflusst [174-179].

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

Evidenz: Während die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels durch Ezetimib in Kombination mit Statinen gut belegt ist, liegen bislang keine belastbaren Daten über die klinische Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vor [180; 181].

Besonderheiten: Eine Dosierung > 10 mg führt nicht zu einer stärkeren Cholesterinspiegelsenkung, da die hepatische Cholesterinsynthese aktiviert wird. Diese wiederum wird durch Statine gehemmt, hieraus ergibt sich in der Kombination beider Prinzipien ein synergistischer cholesterinsenkender Effekt [175; 178; 182; 182-188].

Omega-3-Fettsäuren

Substanzbeschreibung: Omega-3-Fettsäuren senken insbesondere die Triglyzeridkonzentration. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden [189].

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

Evidenz: Für Omega-3-Fettsäuren liegen mehrere publizierte klinische Studien sowie Metaanalysen und systematische Übersichten vor, die hinsichtlich der Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte einschließlich der Mortalität und Gesamtmortalität zu widersprüchlichen Ergebnissen gelangten [190-192]. Umfassende Analysen der Cochrane Collaboration, aber auch des englischen National Collaborating Centre for Primary Care kommen zu dem Schluss, dass die Datenlage eine Empfehlung zur Behandlung von Patientinnen/Patienten mit oder ohne Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht rechtfertigt [116; 193; 194]. In hoher Dosierung (2 – 4 g) kommen Omega-3-Fettsäuren als Reserve-Medikament zur Senkung der Triglyzeridwerte in Frage.

Dosierung: In den Studien wurden Omega-3-Fettsäuren in Tagesdosierungen zwischen 0,4 und 7,0 g auf ihre Wirksamkeit untersucht [192].

H 11.1.3 Betarezeptorenblocker

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

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

Evidenz für die Therapie von KHK mit Hypertonie: Betarezeptorenblocker reduzieren bei Patientinnen/Patienten mit Hypertonie nachweislich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. [195-201].

Eine Metaanalyse [202] vereint die Ergebnisse aus 147 randomisierten, kontrollierten Studien zu Antihypertensiva (Thiaziddiuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Kalziumkanalblocker) zur Prävention der KHK. Untersucht wurde unter anderem die Frage, ob Betarezeptorenblocker ihre präventive Wirksamkeit bei Personen mit bereits bestehender KHK über eine Wirkung erreichen, welche über den blutdrucksenkenden Effekt hinausgeht. In 37 der eingeschlossenen Studien wurde die Wirksamkeit verschiedener Betarezeptorenblocker gegen Placebo oder gar keine Behandlung (fünf Studien) bei Personen mit KHK verglichen. In vier eingeschlossenen Studien wurde die Wirksamkeit der Betarezeptorenblocker im Vergleich zu anderen Antihypertensiva verglichen, wobei in den Kontrollgruppen jeweils ein anderer als der zu untersuchende Wirkstoff zur Blutdrucksenkung verwendet werden konnte. Insgesamt können durch den Einsatz von Betarezeptorenblockern, insbesondere ein bis zwei Jahre nach einem Herzinfarkt, im

Vergleich zu anderen Antihypertensiva erneute kardiovaskuläre Ereignisse doppelt so häufig verhindert werden. Nach diesem Zeitraum ist die erzielte Risikoreduktion durch Hypertonieprophylaxe für alle Wirkstoffe ähnlich.

Evidenz für die Therapie von KHK nach Herzinfarkt: Unabhängig vom Blutdruck verbessern Betablocker die Prognose von Patientinnen/Patienten nach einem Myokardinfarkt, und zwar sowohl in Bezug auf Mortalität als auch auf kardiovaskuläre Morbidität [203-208]. Dies gilt vor allem für den Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach einem Herzinfarkt [202].

Für die Prävention bei Personen mit KHK nach akutem Myokardinfarkt wurden in den Studien die Substanzen Acebutolol, Alprenolol, Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol, Oxprenolol, Pindolol, Practolol, Propranolol, Sotalol und Timolol untersucht. Eine signifikante Reduktion der Mortalität ist allerdings nur für Propranolol (OR 0,71), Timolol (OR 0,59), Acebutolol (OR 0,49) und Metoprolol (OR 0,80) beschrieben worden [205]. Die Wirkstoffe Timolol und Acebutolol sind als Monopräparate für diese Indikation nicht mehr im Handel.

Evidenz für die Therapie von KHK mit Herzinsuffizienz: Betarezeptorenblocker senken die Mortalität von Patientinnen/Patienten mit Herzinsuffizienz [209; 210]. Bei diesen ist eine einschleichende Dosierung notwendig [211; 212]. Zum Einsatz sollten diejenigen Betarezeptorenblocker kommen, welche in randomisierten kontrollierten Studien hoher Qualität eine mortalitätssenkende Wirkung erzielt haben [209]. In diesen Studien wurden folgende Wirkstoffe in den jeweiligen Tagesdosierungen verwendet: Metoprolol Succinat „ZOK-Galenik“ (initial: 12,5 – 25,0 mg, maximal: 200 mg), Bisoprolol (initial: 1,25 mg, maximal: 10 mg), Carvedilol (initial: 2 mal 3,125 mg, maximal: 2 mal 25 mg).

Evidenz für die antianginöse Therapie: Betarezeptorenblocker sind auch wirksam in der Prophylaxe der Angina pectoris (siehe Abschnitt H 11.2.1) und werden daher bei stabiler KHK und Hypertonie als Therapie der ersten Wahl angesehen [213].

Welcher Betarezeptorenblocker?

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

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

Für die Prävention bei Personen mit *KHK ohne akuten Myokardinfarkt* wurden die Substanzen Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol und Oxprenolol untersucht. Daten aus systematischen Auswertungen weisen jedoch darauf hin, dass die Hochdrucktherapie mit dem Betablocker Atenolol schlechter vor kardiovaskulären Komplikationen schützt als mit anderen Antihypertensiva [214]. In die Metaanalyse wurden vier Studien (n = 6 825) eingeschlossen, welche die Wirksamkeit von Atenolol im Vergleich zu Placebo untersuchten und fünf Studien (n = 17 671) zum Vergleich der Wirksamkeit von Atenolol mit anderen Antihypertensiva. Im Vergleich zu Placebo ergab sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren keine unterschiedliche Wirksamkeit in Bezug auf allgemeine Sterblichkeit, kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Myokardinfarkt. Im Vergleich mit anderen Antihypertensiva ergab sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren eine signifikant höhere Sterblichkeit unter der Atenololbehandlung. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit war tendenziell erhöht. Für die Blutdruckveränderungen in den Behandlungsarmen ergaben sich keine Unterschiede.

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

Beta-1-selektive Rezeptorenblocker sind bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder COPD nicht kontraindiziert, sondern für die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil [207; 212; 215-218].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Betarezeptorenblockerwirkung

Geschlechterunterschiede in der Pharmakokinetik von Betarezeptorenblockern führen häufig zu einer höheren Arzneimittlexposition bei Frauen. Der beta-1-selektive Blocker Metoprolol wird überwiegend über CYP2D6 abgebaut. Da die Aktivität dieses Isoenzym bei Frauen niedriger ist als bei Männern, baut sich Metoprolol langsamer ab [219]. Darüber hinaus haben Frauen ein niedrigeres Verteilungsvolumen für Metoprolol. Nach einer standardisierten Tagesdosis von 100 mg weisen Frauen etwa 40 % höhere maximale Metoprololplasmakonzentrationen und eine etwa doppelt so hohe Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve auf als Männer [220]. Auch für andere nichtselektive Betarezeptorenblocker wie Propranolol (Abbau über CYP2D6 und CYP2C19) sind die Plasmaspiegel bei Frauen um etwa 80 % höher als bei Männern [221]. Dies bedeutet für Frauen deutlich stärkere Wirkungen in Bezug auf die Herzfrequenz- und Blutdrucksenkung. Gleichzeitig leiden Frauen bei der Therapie mit CYP2D6-metabolisierten Betarezeptorenblockern (Metoprolol, Propranolol, Carvedilol, Nebivolol) häufiger unter schwerwiegenden UAW. Für Betarezeptorenblocker, die unabhängig von CYP2D6 abgebaut werden, konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet werden [222].

Große Endpunktstudien zur Wirksamkeit von Betarezeptorenblockern nach Myokardinfarkt schlossen insgesamt zu wenige Frauen ein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen [223]. Den Ergebnissen einer Metaanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von Metoprolol nach Myokardinfarkt zufolge, wurden in Bezug auf die Sterblichkeit keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden [206].

Bei herzinsuffizienten Frauen ist die Untersuchungssituation - im Vergleich zu den Männern - zusätzlich durch den Einschluss älterer und kränkerer Frauen erschwert [223]. Aus einer gemeinsamen Analyse der Mortalitätsdaten von MERIT-HF, CIBIS II und COPERNICUS ergibt sich eine signifikante Reduktion bei den Frauen [224].

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

Dosierung nach Herzfrequenz

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

In einer Subgruppe von Personen mit einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 Schläge/min ($n = 5\,392$) der BEAUTIFUL-Studie (siehe Abschnitt H 11.2.3.2 If-Ionenkanalblocker) ließ sich in zwei Jahren zwar nicht der primäre Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Rehospitalisierung wegen Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz) senken, wohl aber die Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt (HR 0,64; $p = 0,001$) und die Notwendigkeit zur Koronarrevaskularisation (HR 0,70; $p = 0,016$) [225]. In

einer weiteren Subgruppe dieser Studie – Personen mit limitierender Angina pectoris (geringe/spürbare Einschränkung der körperlichen Aktivität, angenehm in Ruhe, aber alltägliche körperliche Aktivität endet in Fatigue, Herzrasen oder Dyspnoe), n = 1 507 – fand sich eine 24 %ige Senkung des primären Endpunktes von 12,0 vs. 15,5 % (p = 0,05) und eine 42 %ige Reduktion der Hospitalisationen wegen Herzinfarkt (HR 0,58; p = 0,021). Die Reduktion der Hospitalisationen wegen letaler und nichtletaler Herzinfarkte war für die Patientinnen/Patienten mit limitierender Angina pectoris und einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 Schläge/min mit 73 % besonders ausgeprägt (HR 0,27; p = 0,002) [226]. Ob sich mit Ivabradin in einer Subgruppe von Patientinnen/Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 70 Schläge/min eine Verbesserung der Prognose erzielen lässt, ist Gegenstand einer laufenden Studie.

In der SHIFT-Studie (RCT: Therapie der Herzinsuffizienz mit Ivabradin; 68 % ischämische Herzinsuffizienzursache; EF ≤ 35 %; [227]) konnte bei 6 558 Personen mit Herzinsuffizienz und einer Ruheherzfrequenz ≥ 70 /min eine klare Korrelation von Ruheherzfrequenz und 2-Jahres-Letalität aufgezeigt werden [228]. In der Placebogruppe (n = 3 290) fand sich in der Quintile mit der höchsten Herzfrequenz (≥ 87 /min) eine 2,34-fach höhere Sterblichkeit als in der Quintile mit der niedrigsten Herzfrequenz (70 - < 72/min) (HR 2,34; 95% KI 1,84 – 2,98; p < 0,0001). Das Risiko, den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod und Rehospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) zu erreichen, nahm für jede Zunahme einer Herzschlagrate um einen Schlag um 3 % und um 16 % für eine Zunahme der Herzschlagrate um fünf Schläge zu. In der Ivabradin-Gruppe gab es eine direkte Korrelation von erzielter Herzfrequenzsenkung an Tag 28 und nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen: unter 60 Schlägen/min lag die Ereignisrate des primären Endpunktes um 17,4 % (95% KI 15,3 – 19,6) niedriger als bei höheren Herzfrequenzen. Die Wirkung des Ivabradin war dabei auf die Senkung der Herzfrequenz zurückzuführen, da nach Adjustierung auf die Herzfrequenzrate an Tag 28 der Behandlungseffekt neutralisiert wurde (HR 0,95; 95% KI 0,85 – 1,06; p = 0,352).

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

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

H 11.1.4 Hemmer des RAA-Systems

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

H 11.1.4.1 ACE-Hemmer

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

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

Evidenz: Die Evidenz zu diesen häufigen Indikationen ist unumstritten [199; 229-235]. Lediglich zur Detailfrage, ob bei der kleinen Patientengruppe mit hohem Risiko (z. B. Personen mit KHK) OHNE eine Hypertonie bzw. eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion durch ACE-Hemmer eine prognoseverbessernde Wirkung gegeben ist, besteht eine Diskussion. Dazu liegen insgesamt fünf placebokontrollierte Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten vor.

Der ACE-Hemmer Ramipril senkte in der HOPE-Studie (n = 9 297) die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patientinnen/Patienten mit vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus und einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Eine Herzinsuffizienz oder früher nachgewiesene

Einschränkung der LV-Funktion war ein Ausschlusskriterium; eine systematische Messung der LV-Funktion erfolgte jedoch nicht (z. B. durch Echokardiografie). Die Ausgangsblutdruckwerte betragen 139/79 mmHg [236].

Diese Ergebnisse wurden von der EUROPA-Studie (n = 13 655) bei Menschen mit geringerem Risiko unterstützt. Durch die Behandlung mit Perindopril konnte die Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Herzstillstand) signifikant gesenkt werden. Die Anteile älterer Patientinnen/Patienten, derer mit Diabetes mellitus, Hypertonie oder Schlaganfall in der Vorgeschichte waren geringer als in der HOPE-Studie; der Ausgangsblutdruck betrug 137/82 mmHg. Auch fand kein systematischer Ausschluss von LV-Funktionsstörungen statt [237].

Patientinnen/Patienten mit noch geringerem Risiko wurden in der PEACE-Studie [238] untersucht (n = 8 290), das Risiko der Interventionsgruppe lag niedriger als das Risiko der Placebogruppe in EUROPA und HOPE. Die Anwendung des ACE-Hemmers Trandolapril zeigte im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Inzidenz der primären Endpunkte (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation). Hier wurden nur Personen mit nachgewiesener KHK rekrutiert, bei denen zuvor eine LV-Funktionsstörung ausgeschlossen worden war. Der Ausgangsblutdruck betrug 133/78 mmHg.

Auch in der CAMELOT-Studie [239], (n = 1 991) wurden Personen mit koronarangiografisch dokumentierter KHK rekrutiert, bei denen zuvor eine linksventrikuläre Funktionsstörung ausgeschlossen worden war. Der Ausgangsblutdruck betrug 129/77. Enalapril (n = 673) zeigte einen Trend jedoch keine klinisch signifikanten Wirkungsunterschiede in Bezug auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo.

Ebenfalls negativ verlief die QUIET-Studie (n = 1 750), welche die Wirkung von Quinapril an Personen mit koronarangiografisch nachgewiesener KHK untersuchte [240]. Auch hier führte eine LV-Funktionsstörung zum Ausschluss; der Ausgangsblutdruck betrug 123/74 mmHg. Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht in Bezug auf ischämische Ereignisse.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der ACE-Hemmer-Wirkung

In einem HTA-Bericht zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit ACE-Hemmern und der Gesamtmortalität, sowie zur Frage, ob sich für diesen Zusammenhang statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Geschlechts ergeben, wurden geschlechtsbezogene Daten aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien (CONSENSUS, SAVE, zwei SOLVD-Studien, SMILE, TRACE, AIRE) eingeschlossen [234]. Für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ergibt sich ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil im Vergleich zu Männern. Im Unterschied dazu scheinen Frauen mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (n = 1 294) nicht von einer Therapie mit ACE-Hemmern zu profitieren, obwohl dies für die Männer belegt werden konnte. Eine spätere ACE-Hemmer-Studie, die Personen mit linksventrikulären Funktionsstörungen einschloss (EUROPA), zeigte für Frauen (14.5 % der Stichprobe) ebenfalls keinen signifikanten Nutzen in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse im Gegensatz zu Männern [237]. Bei den Studien zur Untersuchung der Effekte bei Personen ohne linksventrikuläre Funktionsstörungen zeigten sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern keine signifikanten Vorteile im Vergleich zu Placebo (PEACE, CAMELOT, QUIET). Im Gegenzug zeigte eine australische Blutdruckstudie eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei Männern, aber nicht bei Frauen, trotz vergleichbarer Blutdrucksenkungen [233]. Eingeschlossen waren Personen mit Hypertonie und einem mittleren Alter von 72 Jahren.

Da Östrogene ACE hemmen, können sie eine endogene Bremse des Systems darstellen [241-244]. Die bisherigen Studien sind jedoch nicht geeignet, die klinische Relevanz dieses Effektes definitiv zu beantworten [245]. Der häufigste Nebeneffekt der ACE-Hemmer - Husten - war jedoch in allen Studien bei Frauen häufiger als bei Männern [246-248].

Evidenzbewertung: Auf der Basis der HOPE- und EUROPA-Studien ist ein Effekt der ACE-Hemmer unabhängig von ihrer blutdruck- und nachlastsenkenden Wirkung postuliert worden. Dass dieses Ergebnis in den übrigen Studien nicht repliziert werden konnte, kann mit dem systematischen Ausschluss von Personen mit LV-Funktionsstörungen in PEACE, CAMELOT und QUIET zusammenhängen. Außerdem waren bei den letztgenannten Studien die Ausgangsblutdruckwerte

höher. Eine HOPE-Substudie konnte mit Langzeitblutdruckmessungen zeigen, dass sich unter Ramipril das 24-h-Blutdruckprofil deutlicher änderte als dies durch konventionelle Blutdruckmessungen nahegelegt worden war [249].

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

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

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

Bei systolischer Herzinsuffizienz wird zunächst die Titration von ACE-Hemmern und ergänzend die Gabe von Betarezeptorenblockern empfohlen. Es empfiehlt sich jedoch - wegen initial nicht unerheblicher Nebenwirkungen - bei tachykarden Patientinnen/Patienten mit einem Betarezeptorenblocker vor einem ACE-Hemmer zu beginnen [212].

H 11.1.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten

Substanzbeschreibung: AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane) sind Hemmstoffe, welche spezifisch am Subtyp 1 des Angiotensin-II-Rezeptors wirken. Sie entfalten die gleichen Effekte wie ACE-Hemmer, lösen jedoch weniger UAW aus, weil sie den Abbau von Kininen nicht hemmen [88].

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

Evidenz: In der ONTARGET-Studie [250] wurde an insgesamt 25 620 Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko ohne hypertensive Ausgangsblutdruckwerte untersucht, ob der AT1-Rezeptorantagonist Telmisartan hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz dem ACE-Hemmer Ramipril nicht unterlegen oder sogar überlegen ist. Außerdem wurde die Wirksamkeit einer Kombination von Ramipril und Telmisartan gegenüber der Therapie mit Ramipril geprüft. Die untersuchten Personen waren entweder vaskulär erkrankt oder hatten Diabetes mellitus mit Endorganschäden aber ohne Herzinsuffizienz. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten zeigte sich Telmisartan gegenüber Ramipril nicht unterlegen. Die Kriterien für eine Überlegenheit von Telmisartan wurden jedoch nicht erfüllt (RR 1,01; 95 % KI 0,94 bis 1,09). Daher kann Telmisartan bei Unverträglichkeit von Ramipril zur Verbesserung der Prognose eingesetzt werden. Die Analyse der Nebenwirkungen ergab Hinweise auf einen Vorteil von Telmisartan hinsichtlich des Auftretens von Husten (ARR 3,1 %), hypotensiven Symptomen ohne Synkopen (ARR 1 %) und Angioödemem (ARR 0,2 %). Die Kombination von Telmisartan und Ramipril führte zu keinen Vorteilen gegenüber der Therapie mit Ramipril, jedoch zu Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen: hypotensive Symptome und Synkopen (ARR 3,1 % und 0,1 %), Diarrhoe (ARR 0,4 %) und Nierenfunktionseinschränkung (ARR 0,4 %). Bei Personen mit hohem vaskulärem Risiko sollten ACE-Hemmer daher nicht mit AT1-Rezeptorantagonisten kombiniert werden. Etwa 27 % der untersuchten Personen waren Frauen. Hinweise auf eine geschlechterabhängige Wirksamkeit ergaben sich im Rahmen von Subgruppenanalysen nicht.

In der HIJ-CREATE-Studie [251] wurde die Effektivität der Langzeitanwendung (4,2 Jahre) des AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan (n = 1 024) im Vergleich zu ACE-Hemmern (n = 1 025) im Rahmen einer medikamentösen Standardtherapie (zusätzlich Diuretika, Kalziumkanalblocker, Betarezeptorenblocker möglich) in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, kardial bedingte Krankenhausbetreuung/Revaskularisation) bei Personen mit KHK und Hypertonie untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Der Nutzen von AT1-Rezeptorantagonisten für Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, ist belegt für Valsartan, Candesartan und Losartan [252; 253] [254].

Evidenzbewertung: Es liegen für AT1-Rezeptorantagonisten keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit vor [212]. Da der Wirksamkeitsbeleg für ACE-Hemmer besser ist und die aktuellen Tagestherapiekosten für AT1-Rezeptorantagonisten deutlich über denen der ACE-Hemmer liegen, gehören die AT1-Rezeptorantagonisten bei stabiler KHK nicht zu den Arzneimitteln der ersten Wahl.

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

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

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

Renininhibitoren

Substanzbeschreibung: Aliskiren ist ein oraler Renininhibitor [88]. Durch die Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt und verhindert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I. Die Spiegel von Angiotensin II und Aldosteron fallen ab. Kompensatorisch nimmt die Reninkonzentration zu, die Reninaktivität sinkt jedoch im Gegensatz zur Behandlung mit ACE-Hemmern und AT-II-Blockern. Ob dies mehr ist, als ein theoretischer Vorteil, ist bislang nicht belegt. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Aliskiren ist mit 24 Stunden relativ lang.

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

Evidenz: Die Wirksamkeit von Aliskiren wurde in einer Reihe von doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien bei Personen mit Hypertonie untersucht [255-266].

Der direkte Vergleich mit anderen Antihypertensiva zeigte, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in der Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie mit demjenigen von Sartanen [260], ACE-Hemmern [256; 257; 261; 263], Betablockern [258] oder Hydrochlorothiazid-Diuretika (HCTZ) [259; 262] vergleichbar ist.

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

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

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

Ersetzt durch Version 1.1

H 11.2 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina Pectoris

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

H 11.2.1 Betarezeptorenblocker

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

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

Evidenz: Sie haben sich in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt als prognostisch günstig erwiesen (siehe Abschnitt H 11.1.3. Betarezeptorenblocker).

Evidenzbewertung: Obwohl speziell für Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris keine entsprechenden Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei KHK akzeptiert [195-201; 203; 206; 207; 215; 216; 267-271].

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

Besonderheiten: Beta-1-selektive Rezeptorenblocker ohne partielle antagonistische (paA) bzw. intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) sollten bei dieser Indikation bevorzugt eingesetzt werden (z. B. Bisoprolol, Metoprolol). Diese sind auch bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder COPD nicht kontraindiziert, sondern für die Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil [207; 212; 215-218].

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

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

H 11.2.2 Kalziumkanalblocker

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

Anwendungsgebiete: Sie dienen daher der Hypertoniebehandlung und gleichzeitig der langfristigen Besserung der Symptomatik (siehe auch Kapitel 10 „Risikofaktoren-Management, Prävention“ Abschnitt Hypertonie der 1. Auflage).

Evidenz: Zur Frage der Wirksamkeit und Sicherheit lang wirksamer Kalziumkanalblocker liegen mehrere Metaanalysen vor [202; 272; 273]. In eine Metaanalyse wurden 15 Studien mit Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen [273]. Insgesamt wurden die Effekte der Behandlung von 23 451 Personen unter KKB gegen die von 7 992 Personen unter

Placebo und 16 251 Personen unter anderen Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker) über einen Zeitraum von 1 – 4,9 Jahre verglichen. In zwölf Studien wurde die Wirksamkeit von Dihydropyridin-KKBs (Nifedipin retard, Amlodipin, Nisoldipin, Felodipin) und in fünf Studien die von Nichtdihydropyridinen (Verapamil, Mibefradil) untersucht. Mibefradil ist zwischenzeitlich vom Markt genommen.

Aus dieser Metaanalyse können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

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

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kalziumkanalblockerwirkung

Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine erhöhte „in-vivo-clearance“ für Verapamil [274] aber auch für Nifedipin [275], welche CYP3A4-Substrate sind, festgestellt. Ob diese pharmakokinetischen Unterschiede einen relevanten Einfluss auf die klinischen Effekte hat, kann anhand der Endpunktstudien nicht abschließend geklärt werden. Während Frauen im Vergleich zu Männern in einigen Studien signifikant größere Vorteile in Bezug auf die Blutdrucksenkung [276] und auch die Infarktraten hatten [277], zeigte sich in anderen Studien kein geschlechtsbezogener Unterschied [278-282].

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

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

Bei koronarer Herzkrankheit und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz sollten Kalziumkanalblocker vermieden werden [283-289]. Kalziumkanalblocker mit kurzer und mittellanger Wirksamkeit (Nifedipin-Typ, Verapamil-Typ, Diltiazem) sind bei Herzinsuffizienz kontraindiziert, da sie mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind. Nur bei Amlodipin zeigten sich keine negativen Effekte unter dieser Therapie, allerdings bei Personen die größtenteils keine Betarezeptorenblocker einnahmen [290] (zitiert nach [285]). Bestehende Therapien mit diesen Kalziumkanalblockern sollten bei Diagnostizierung einer chronischen Herzinsuffizienz beendet werden. In Ausnahmen können Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz sowie einer begleitenden arteriellen Hypertonie langsam anflutende Dihydropyridine (z. B. Amlodipin) zur Blutdruckeinstellung bzw. zur Therapie der Angina-pectoris-Beschwerden erhalten.

Kalziumantagonisten sind wirksam bei der symptomatischen Behandlung einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina) [291]. Hier können als einzige Ausnahme auch einmal rasch freisetzende Arzneiformen von Nifedipin eingesetzt werden [88].

H 11.2.3. Weitere Substanzen ohne ausreichend belegte Prognoseverbesserung

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

H 11.2.3.1 Nitrate

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

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

Evidenz: In sublingualer Applikation haben sich Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat als wirksam zur Kupierung eines Angina-pectoris-Anfalls erwiesen. Langwirkende Nitrate verbessern die Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris [292-303]. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Nitrate liegen nicht vor.

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

Besonderheiten: Schnellwirkende Nitrate sind Mittel der ersten Wahl zur Anfallskupierung. Langwirkende Nitrate sind für die Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen wie Kalziumantagonisten als Therapeutika der zweiten Wahl anzusehen. Sie können bei Kontraindikationen für Betarezeptorenblocker sowie bei unzureichender antianginöser Wirkung einer Monotherapie mit Betarezeptorenblockern in Kombination mit diesen eingesetzt werden. Es besteht eine synergistische antianginöse Wirkung in Kombination mit Betarezeptorenblockern. Der Effekt von Nitratpflastern ist nur für eine intermittierende Applikation belegt. Der Nitratoleranz muss durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem nitratfreien Intervall von 8-12 Stunden begegnet werden. In der Nitratpause bleiben kurzwirkende Nitrate wirksam [298; 299; 304-310].

Trotz vieler Studien älteren Datums gibt es einige Vorteile in der symptomatischen Anwendung von Nitraten. Die Vorteile liegen in der jahrzehntelangen ärztlichen Erfahrung und der Verfügbarkeit einer großen Auswahl verschiedener Präparate mit unterschiedlicher Pharmakokinetik begründet.

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

Aufgrund der gemeinsamen Pathogenese besteht bei vielen Patienten mit erektiler Dysfunktion eine KHK. Hier sollte eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos erfolgen (Anamnese, ggf. Belastungsuntersuchung). Umgekehrt sollte die Anamnese von Patienten mit v. a. KHK die Abklärung einer erektilen Dysfunktion einschließen [311]. Die Interaktion von Nitraten mit Phosphodiesterase-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen.

Molsidomin (Stickstoffmonoxid-donator) hat eine den Nitraten vergleichbare antianginöse Wirkung, ist jedoch nicht zur Kupierung eines akuten Angina-pectoris-Anfalls geeignet. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Molsidomin liegen nicht vor [88].

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

H 11.2.3.2 If-Ionenkanalblocker (Ivabradin)

Substanzbeschreibung: Ivabradin hemmt den so genannten Schrittmacherkanal (If-Kanal, siehe Glossar). Die antiischämische Wirkung von Ivabradin wird mit der Senkung der Herzfrequenz erklärt: Der Sauerstoffverbrauch des Myokards wird reduziert, die diastolische Koronarperfusion verlängert [312-315].

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

Studien zum Vergleich mit Placebo: Bei 360 Patientinnen/Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie [316] untersucht, ob die Anwendung von Ivabradin (2,5, 5, 10 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo effektiv ist in Bezug auf die Dauer bis zum Beginn der ST-Senkung (1 mm) sowie auf die belastungsinduzierten Angina-pectoris-Symptome am Fahrradergometer zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration. Nach 14 Tagen verlängerte sich die Dauer bis zum Beginn der ST-Senkung (1 mm) in den Gruppen mit 5 und 10 mg Ivabradin signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. Die Dauer bis zum Beginn der belastungsinduzierten Angina-pectoris-Symptome war in der Gruppe mit 10 mg Ivabradin signifikant verlängert. Es liegen aus der Studie lediglich Ergebnisse aus der „per protocol“-Analyse vor (n = 257). Enthalten sind Personen, welche bis zum Ende der Studie ohne bedeutende Verstöße gegen das Studienprotokoll teilgenommen haben.

Studien zum Vergleich mit anderen antianginös wirksamen Medikamenten: In einer doppelblinden Studie wurden 939 Patientinnen/Patienten randomisiert zur Untersuchung der Effektivität von 7,5 mg bzw. 10 mg Ivabradin zweimal täglich im Vergleich zu 100 mg Atenolol. Gemessen wurden Veränderungen der Belastungstestdauer am Laufband (Bruce Protokoll) zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration [317]. Nach 16 Wochen Therapie verlängerte sich die Dauer der Belastungstests unter beiden Wirkstoffen. Im Vergleich mit Atenolol ergab sich eine signifikante Nichtunterlegenheit von Ivabradin (Verlängerung um 10,3 sek bei 7,5 mg bzw. 15,7 sek bei 10 mg). Angina-pectoris-Anfälle waren unter beiden Wirkstoffen reduziert. Die antianginöse Wirksamkeit von Ivabradin ist vergleichbar mit der des Betarezeptorenblockers Atenolol.

Studien mit Ivabradin als Zusatz zu anderen antianginös wirksamen Medikamenten: Bei 10 917 Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 40 %) wurde Ivabradin zusätzlich zur optimalen Basistherapie (94 % ASS oder Antikoagulanzen, 74 % Statine, 90 % ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten) eingesetzt, wobei 86,9% der Gruppe Betablocker erhielten. Primäres Studienziel (BEAUTIFUL) war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen akuten Myokardinfarktes oder Hospitalisierung wegen neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der Ivabradin-Gruppe gegenüber Placebo im primären kombinierten Endpunkt (RR Ivabradin vs. Placebo: 1,00; p = 0,945) [225].

In einer weiteren Studie an 889 Patientinnen/Patienten (ASSOCIATE) mit chronischer, stabiler Angina pectoris wurde Ivabradin (7,5 mg) zusätzlich zu einmal täglich Atenolol 50 mg im Vergleich zu Placebo eingesetzt [318]. Primäres Studienziel waren Veränderungen der Belastungstestdauer am Laufband (Bruce Protokoll). Ivabradin zeigte zusätzliche Wirksamkeit bei der Dauer (Verlängerung Ivabradin vs Placebo: 24,3 sek vs. 7,7 sek; p = 0,001) und allen weiteren Belastungstestparametern (p = 0,001 für alle) zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration (12 Stunden nach der Einnahme). Für die Reduktion von Angina pectoris-Anfällen ergaben sich keine Vorteile zugunsten von Ivabradin. Sie waren in beiden Gruppen reduziert.

Studien zur prognoseverbessernden Therapie: In der BEAUTIFUL-Studie konnte an 11 000 Personen mit KHK, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer Herzfrequenz ≥ 60 /min für Ivabradin gegenüber Placebo keine Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden [225].

Evidenzbewertung: Für Ivabradin konnte kein Zusatznutzen gegenüber Betarezeptorenblockern belegt werden. Es handelt sich um ein Reservepräparat, das zur Senkung der Herzfrequenz (siehe Kapitel H 11.1.3 Abschnitt „Dosierung nach Herzfrequenz“) nur eingesetzt werden sollte, wenn

Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker nicht in Frage kommen [88]. Der Nachweis positiver Langzeiteffekte in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität steht jedoch für Ivabradin noch aus.

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

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

H 11.2.3.3 Piperazinderivate (Ranolazin)

Substanzbeschreibung: Ranolazin hemmt den späten Natriumeinstrom in die kardialen Zellen. Dadurch wird die intrazelluläre Natriumakkumulation reduziert und infolge dessen die intrazelluläre Calciumüberladung verringert. Die Wirkung ähnelt der von Kalziumkanalblockern, ohne jedoch auf Blutdruck und Herzfrequenz einen Einfluss zu haben. Es übt keinen direkten Effekt auf den Vasotonus der Koronargefäße aus [319].

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

Studien mit Ranolazin als Monotherapie im Vergleich mit Placebo: In einer vierarmigen randomisiert-kontrollierten Studie (MARISA, n = 191) wurde der Nutzen von Ranolazin in den Dosen 500 mg/2 x Tag, 1000 mg/2 x Tag und 1500 mg/2 x Tag gegenüber Placebo hinsichtlich der Belastungsdauer (Laufband) in einem 4 x 1 Woche „cross-over“-Design untersucht. Für alle Dosierungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Ranolazin gegenüber Placebo (23,8 s, 33,7 s, 45,9s für 500, 1000, bzw. 1500 mg), wobei sich ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zeigte. Die Untersuchung sekundärer Endpunkte ergab Hinweise auf einen Vorteil von Ranolazin in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris und die Zeit bis zur Senkung des 1 mm ST-Segmentes [320; 321].

Studien mit Ranolazin als Monotherapie im Vergleich mit anderen antianginös wirksamen Medikamenten: Zu dieser Fragestellung konnten keine Studien indentifiziert werden.

Studien mit Ranolazin als Zusatz zu anderen antianginös wirksamen Medikamenten („add-on“) im Vergleich zu Placebo: Im Rahmen einer dreiarmligen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (CARISA, n = 823) wurde der Nutzen von Ranolazin als „add-on“ zu Atenolol (50 g), Amlodipin (5 mg) oder Diltiazem (180 mg) untersucht. Weitere Koronarmittel wie Nitrate, Betarezeptorenblocker und Kalziumantagonisten durften nicht eingesetzt werden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 16 Wochen zeigte sich für die Dosierungen 750 mg/2 x Tag und 1000 mg/2 x Tag ein signifikanter Vorteil für Ranolazin in Bezug auf die Belastungsdauer auf dem Laufband (primärer Endpunkt) von 23,7 s (750 mg/2 x Tag) bzw. 24 s (1000 mg/2 x Tag) [320; 322].

In einer weiteren Studie (ERIKA, n=565) wurde der Nutzen von Ranolazin (1000 mg/2 x Tag) als „add-on“ zu einer Therapie mit Amlodipin 10 mg und Nitraten in einer zweiarmligen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht [320; 323]. Andere Koronarmittel waren nicht erlaubt. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von sechs Wochen zeigte sich gegenüber Placebo ein signifikanter Vorteil von 0,4 Angina-Episoden/Woche (primärer Endpunkt) zugunsten von Ranolazin.

Studien mit Ranolazin zur prognoseverbessernden Therapie: Ranolazin zeigte im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Studie (n = 6.560) bei Personen mit akutem Koronarsyndrom nach 348 Tagen Nachbeobachtung keinen Vorteil in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder wiederkehrende Ischämie (primärer Endpunkt) [320; 324]. Bei den sekundären Sicherheitsendpunkten (Tod, Hospitalisierung und symptomatische Arrhythmien) zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede.

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

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

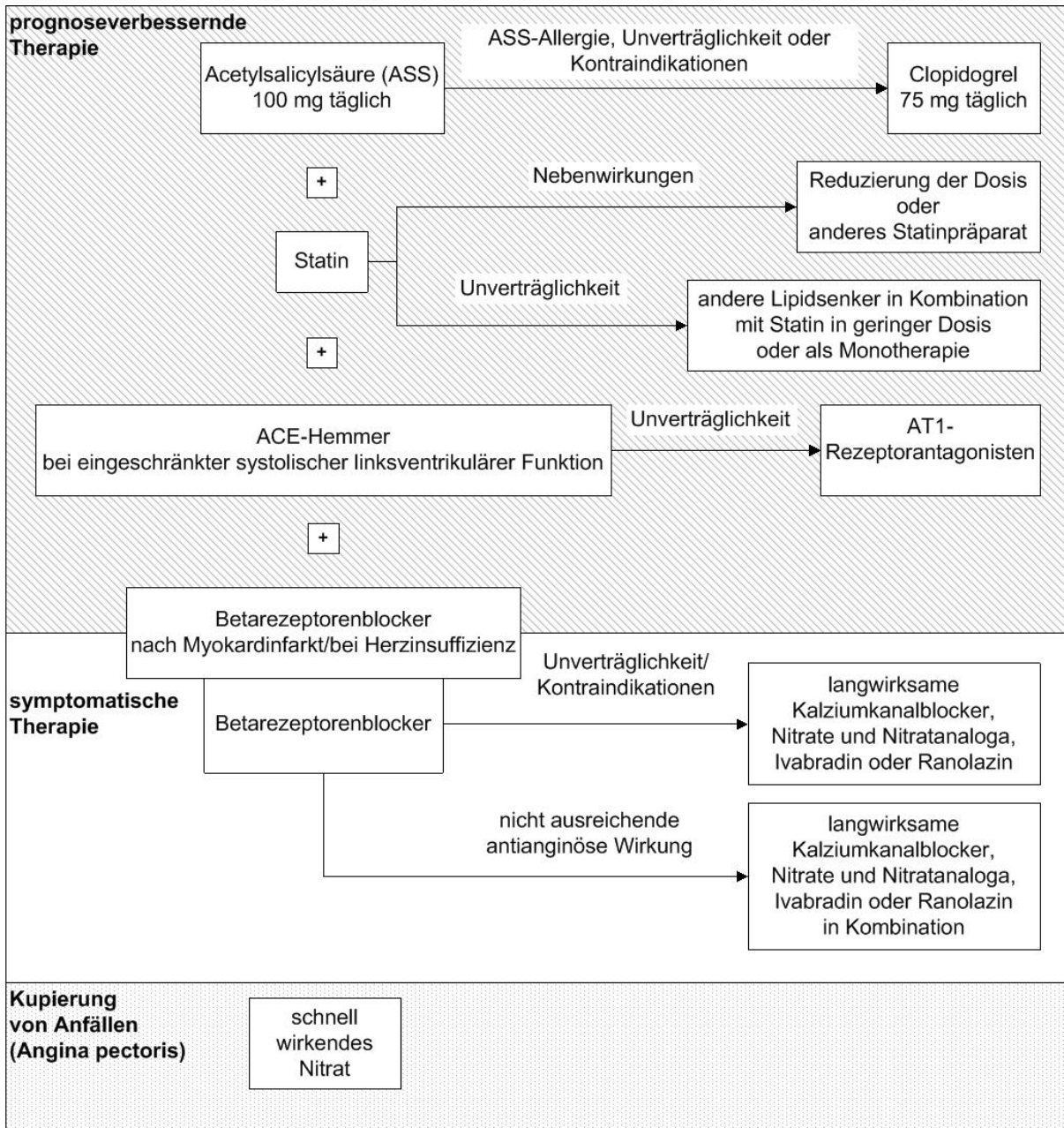
Besonderheiten: Ranolazin ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz und signifikanter Leberfunktionsstörung. Personen mit Untergewicht und Herzinsuffizienz bedürfen einer sorgfältigen Überwachung [319]. Eine Auswertung aller vier Ranolazinstudien hinsichtlich einer unterschiedlichen Wirksamkeit zwischen den Geschlechtern kommt zu dem Schluss, dass Frauen in den Studien zwar unterrepräsentiert sind, es aber keinen Hinweis auf eine generelle Unwirksamkeit von Ranolazin bei Frauen gibt [325].

H 11.2.3.4 Zusammenfassung

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

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

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



Algorithmus 1: Medikamentöse Therapie bei stabiler KHK

H 11.3 Weitere Maßnahmen

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

H 11.3.1 Gripeschutzimpfung

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

Die Cochrane-Recherchen bis zum Jahr 2008 ergaben zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Gripeschutzimpfung im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung in Bezug auf die Prävention koronarer Ereignisse [326]. Von insgesamt 778 Personen sind insgesamt 39 aus kardiovaskulärer Ursache verstorben und 35 erlitten einen Herzinfarkt. Die Arbeitsgruppe zieht den Schluss, dass trotz der signifikanten Ergebnisse zugunsten der Gruppe mit Gripeschutzimpfung die Daten der Studien zu gering sind, um als Wirksamkeitsnachweis zu gelten.

Die STIKO empfiehlt die Influenzaimmunisierung für Personen ≥ 60 Jahre und für Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge chronischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen [327].

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

H 11.3.2 Arzneimittel mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis

Berichte über kardioprotektive Wirkungen der Hormontherapie entstammen nicht-intervenierenden Studien. Kontrollierte Studien sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention erbrachten einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Für eine Hormontherapie mit Östrogenen als Monotherapie ist die Women's Health Initiative (WHI) die umfangreichste kontrollierte Studie, die daher auch im Wesentlichen die Ergebnisse der Metaanalysen bestimmt. Hier konnte kein positiver Einfluss gezeigt werden. Die Studie wurde wegen erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen. Daher wird die Hormontherapie zur Prävention der KHK nicht empfohlen [328].

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

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

- Chelattherapie [329];
- Phytotherapie [330];
- Vitaminsupplementierung [331; 332].

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

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

- Homöopathie;
- Sauerstofftherapie.

Ersetzt durch Version 1.1

Algorithmusverzeichnis

Algorithmus 1: Medikamentöse Therapie bei stabiler KHK.....	53
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzklassifizierung der NVL KHK	13
Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation).....	13
Tabelle 3: Risikofaktoren für Stentthrombose bei DES [79].....	29
Tabelle 4: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien je nach klinischer Situation (nach [202; 203; 205] und eigene Berechnungen)	66

Ersetzt durch Version 1.1

Anhang

Anhang 1: Thrombozytenaggregationshemmer

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

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

Übelkeit, Dyspepsie, Hautausschlag, Juckreiz, Harnwegsblutungen, vaginale Blutungen, Blutungen (nach Eingriffen);

- Ticlopidin:
 - häufig: gastrointestinale Störungen (wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen),
 - gelegentlich: hämorrhagische Nebenwirkungen (wie Ekchymosen, Epistaxis, Hämaturie, sowie gastrointestinale Blutungen), Schwindel, Kopfschmerzen bzw. Schmerzen anderer Lokalisation sowie Asthenie oder Anorexie, allergischen Hautreaktionen (wie Exantheme, Pruritus oder Urtikaria).




Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).

Praktischer Rat



- Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.
- Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.
- Bei Thrombolysebehandlung ist aufmerksam auf Zeichen äußerer oder innerer Blutungen zu achten.
- Bei der Notwendigkeit gleichzeitiger Anwendung von Ibuprofen und ASS, sollte die ASS-Einnahme mindestens 30 min vor oder 8 Std. nach der Ibuprofen-Einnahme erfolgen.
- Zur Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen (vor allen Dingen Blutungen) sind PPI wirksam, H₂-Rezeptorenblocker weniger, Antazida sind nicht effektiv.
 - Hinweise auf Interaktionen liegen vor. Es fehlen hierzu jedoch belastbare Daten.
- Prasugrel und Ticagrelor sind nur in Kombination mit ASS zugelassen.
- Wenn Digoxin zusammen mit Ticagrelor gegeben wird, ist eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung empfohlen.
- Unter Clopidogrel und Ticlopidin sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig.
- Ticlopidin ist ein Reservemedikament bei Unverträglichkeit gegenüber ASS.
- ASS ist bei chronisch stabiler KHK ohne vorherigen Herzinfarkt nicht zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). Dennoch ist ASS bei dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Für „Off-Label-Use“ sind die entsprechenden Kriterien zu beachten (s. Glossar).
- Clopidogrel ist weder bei chronisch stabiler KHK noch nach elektiver Stenteinlage zugelassen, entspricht also einem „Off-Label-Use“ (siehe Arzneimittelinformation). Für „Off-

Anhang 2: Lipidsenker

Wirksamkeitsnachweis 	Kontraindikationen 
<ul style="list-style-type: none"> • positiver Effekt der <u>Statine</u> auf Morbidität und Mortalität in zahlreichen randomisierten kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen; <ul style="list-style-type: none"> ○ konstante relative Risikoreduktion in verschiedenen Subgruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, anderen Risikofaktoren und Vorerkrankungen sowie Cholesterinausgangswerten; • Studienlage für die Effektivität der <u>Fibrate</u> in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte heterogen; • keine eindeutigen Belege für die günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch <u>Nikotinsäurederivate</u>; • keine eindeutigen Belege für die günstige Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch <u>Anionenaustauscher</u>; • gute Belege für die Senkung von LDL-Cholesterinspiegel durch <u>Cholesterinresorptionshemmer</u> (Ezetimib) in Kombination mit Statin, keine belastbaren Daten zur klinischen Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität; • Studienlage für die Effektivität der <u>Omega-3-Fettsäuren</u> in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte widersprüchlich. 	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einem der sonstigen Bestandteile; • Schwangerschaft, Stillzeit. • Statine: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktive Lebererkrankungen, persistierend erhöhte Transaminasen, cholestatische Störungen, bekannte Myopathien; • Fibrate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheiten der Gallenblase, Gallenwege, Pankreas, Lebererkrankungen, nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Stoffwechselstörungen, photoallergische/-toxische Reaktionen unter Fibraten in Anamnese, gleichzeitige Gabe von Repaglinid, nicht mit Statinen kombinieren (Muskelschädigung); • Nikotinsäure, Xantinolnicotinat: <ul style="list-style-type: none"> ○ bedeutsame Leberfunktionsstörungen, akute Magengeschwüre, arterielle Blutungen, Geschwür im Magen-Darm-Bereich (gastrointestinales Ulcus), Herz-Kreislauf-Insuffizienz (nach frischem Herzinfarkt, bei dekompensierter Herzinsuffizienz, akuten Blutungen, schwerer Hypotonie), ○ nicht mit Substanzen, die eine Gefäßerweiterung bewirken; • Anionenaustauscher: <ul style="list-style-type: none"> ○ Darmverschluss, Gallengangverlegung; • Cholesterinresorptionshemmer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebererkrankungen, Myopathie, Stoffwechselstörungen, unklare Transaminasenerhöhung; • Omega-3-Fettsäuren: <ul style="list-style-type: none"> ○ akute und subakute Pankreatitis, akute Pankreasnekrose, akute bis chronische Leberintoxikationen, Leberzirrhose jeder Herkunft, akute bis chronische Gallenblasenentzündung, Gallenblasenempyem, Störungen der Fettverdauung bzw. Fettemulgierung im Dünndarm durch Erkrankung der Gallenblase und/oder der Bauchspeicheldrüse, Gerinnungsstörungen.
Kommunikation mit Patientinnen/Patienten 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ziele und Nutzen der Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ geringe Einnahmetreue mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verbunden; • bei Muskelschmerzen und dunkel verfärbtem Urin: Ärztin/Arzt informieren und weiteres Procedere mit Arzt/Ärztin abstimmen; • Lovastatin/Simvastatin/Nikotinsäure möglichst abends einnehmen; • Simvastatin nicht zusammen mit Grapefruitsaft; • Nikotinsäure nicht zusammen mit Alkohol oder heißen Getränken einnehmen: kann Nebenwirkungen (Flush, Juckreiz) verstärken; • Anionenaustauscher mit einer Mahlzeit und mit Flüssigkeit einnehmen; • Omega-3-Fettsäuren unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise Trinkwasser) unmittelbar vor den Mahlzeiten einnehmen. 	

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

Interaktionen	
<ul style="list-style-type: none"> • Pravastatin: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medikamente, die ebenfalls über CYP450-System verstoffwechselt werden: Vorteile für Pravastatin, ○ Ciclosporin, Erythromycin, Gemfibrozil: Myopathie; • Atorvastatin/Lovastatin/Simvastatin: <ul style="list-style-type: none"> ○ CYP3A4-Hemmer: Abbau von Simvastatin als auch anderer CYP3A4-Nutzer (z. B. Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, SSRI-Antidepressiva, Verapamil, Diltiazem, Phenprocoumon, Digoxin) verzögert, ○ CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Barbiturate): Wirkungsabschwächung; • Fibrate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Antikoagulanzen (oral), Antidiabetika (auch Insulin): Wirkung verstärkt, ○ Bezafibrat/Gemfibrozil und Colestyramin: Resorption von Bezafibrat beeinträchtigt, ○ Fenofibrat und Ciclosporin: Einschränkung der Nierenfunktion, ○ Gemfibrozil und Rosiglitazon: erhöhte Rosiglitazonexposition, ○ Gemfibrozil und Bexaroten: erhebliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Bexaroten (Kombination vermeiden!); • Nikotinsäure(derivate): <ul style="list-style-type: none"> ○ Antikoagulanzen: Abnahme der Thrombozytenzahl, Anstieg der Prothrombinzeit, ○ Ganglienblocker (z. B. transdermales Nikotin, Nitrate, Kalziumkanalblocker, antiadrenerge Substanzen): bltdrucksenkende Wirkung verstärkt, ○ falsch positive Ergebnisse bei einigen fluorometrischen Katecholamin-Bestimmungen in Plasma oder Urin und auf kupfersaure Sulfatlösung (Benedict'sches Reagenz) bei Glukose-Tests im Urin, ○ Statin: Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse erhöht; • Anionenaustauscher: <ul style="list-style-type: none"> ○ orale Antikoagulation, Levothyroxin, orale Kontrazeptiva, Ciclosporin, Glibenclamid/Repaglinid, Ursodeoxycholsäure: Konzentration verringert; ○ Arzneimittel, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (z. B. Digitoxin, orale Antikoagulanzen, Östrogene), stark beeinflusst; • Cholesterinresorptionshemmer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Colestyramin: mittlere AUC von Gesamt-Ezetimib verkleinert, ○ Ciclosporin: mittlere AUC von Gesamt- 	

- Ezetimib vergrößert,
- Cumarin-Antikoagulanzen/Fluindion: INR-Erhöpfung möglich,
- Fenofibrat: Risiko einer Gallenerkrankung/Cholelithiasis;
- Omega-3-Fettsäuren:
 - Antikoagulanzenwirkung verstärkt.

Nebenwirkungen¹



- Statine:
 - leichtere gastrointestinale Störungen,
 - (reversibler) Anstieg der Transaminasen und Kreatinkinase,
 - Muskelschmerzen, Myopathie mit Rhabdomyolyse und Gefahr eines akuten Nierenversagens (Crush-Niere durch Myoglobin),
 - allergische Reaktionen,
 - Sehstörungen (reversible hintere Schalenrübung der Augenlinse), Schlafstörungen, Geschmackstörungen, neurologische Symptome;
- Fibrate:
 - Immunsyndrom mit Fieber, Myopathie, Kopf- und Gelenkschmerzen (grippeähnliches Syndrom) mit Myositis,
 - Schwindel, Kopfschmerzen, Dyspepsie., Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Ekzem, Ausschlag, Müdigkeit;
- Anionenaustauscher:
 - Obstipation, Übelkeit, Völlegefühl, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Brechreiz, Blähungen, Diarrhoen, Abdominalschmerzen, Stuhlanomalien, erhöhte Serumtriglyzeride, Kopfschmerzen;
- Nikotinsäure(derivate):
 - Flush (Wärmegefühl, Rötung, Juckreiz, Kribbeln), Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Juckreiz, Exantheme, Hautausschlag;
- Cholesterinresorptionshemmer:
 - Ezetimib-Monotherapie häufig mit Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Fatigue,
 - Kombination von Ezetimib mit verschiedenen Statinen: Erhöhungen der ALT und/oder AST, Kopfschmerzen, Myalgie;
- Fischölpräparate:
 - gelegentlich bei höherer Dosierung Brechreiz, Aufstoßen (Geruch oder Geschmack nach Fisch).

Praktischer Rat



¹ die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

- HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.
- Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.
- Bei Nebenwirkungen unter Statinen sollte durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.
- Bei Unverträglichkeit von Statinen kann zur Lipidsenkung ein anderes Medikament in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden (Fibrate, Nikotinsäurederivate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorbtionshemmer).
- Bei Atorvastatin/Lovastatin/Simvastatin/Rosuvastatin ist besondere Aufmerksamkeit bei gleichzeitiger Antikoagulation erforderlich.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat/Gemfibrozil sollen die Patienten zwischen der Einnahme beider Arzneimittel einen Abstand von mindestens 2 Stunden einhalten.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Nikotinsäure(derivaten) und Antikoagulanzen, sollen die Prothrombinzeit und Thrombozytenzahl engmaschig kontrolliert werden.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Nikotinsäure und Statinen sind die Verordnungshinweise für das Statin zu beachten.
- Anionenaustauscher binden andere oral eingenommene Arzneimittel (Levothyroxin/orale Kontrazeptiva/Ciclosporin/Glibenclamid/Repaglinid/Ursodeoxycholsäure) und sind getrennt anzuwenden (mindestens vier Stunden Abstand).
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Anionenaustauschern ist die gerinnungshemmende Therapie engmaschig zu überwachen.
- Wenn unter Anionenaustauschern ein potenziell toxisches Arzneimittel (wie z. B. Digoxin) auf die entsprechende Erhaltungsdosis titriert wurde, kann rasches Absetzen zu einer lebensbedrohlichen Situation führen.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib bei Personen mit Niereninsuffizienz ist die Behandlung vorsichtig einzuleiten und die

Ciclosporin-Konzentration zu überwachen.

- Bei gleichzeitiger Einnahme von Ezetimib und Cumarin-Antikoagulanzen/Fluindion ist der INR-Wert zu überwachen.

Anhang 3: Betarezeptorenblocker

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

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

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

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

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

Nebenwirkungen¹



- häufigster Grund für Absetzen oder Dosisreduktion: Bradykardie (insbesondere bei älteren Patientinnen/Patienten);
- häufig: Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Verwirrtheit, Nervosität, Schwitzen, Schlafstörungen, depressiver Verstimmungen, Alpträume, Halluzinationen, Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, verstärkter Blutdruckabfall, Bradykardie, Synkopen, Palpitationen, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, allergische Hautreaktionen;
- gelegentlich: Muskelschwäche, Mundtrockenheit, Einschränkung des Tränenflusses, Konjunktivitis, Thrombozytopenie, Pupura.

blockern des Verapamil- und Diltiazemtyp soll eine sorgfältige Überwachung erfolgen.

- Die Gefahr der Abschwächung/Maskierung der Symptome des hypoglykämischen Schocks ist bei beta-1-selektiven Blockern geringer als unter Beta-1 und 2-Blockern.
- Wegen der Gefahr des Rebound-Phänomens (Tachykardien, Blutdruckanstieg, Zittern, vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerz) sind Betablocker nicht abrupt abzusetzen.
- Das Absetzen vor Operationen ist nicht erforderlich.

Praktischer Rat



- Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).
- Die Dosierung kann für Personen nach aktuellem Herzinfarkt so titriert werden, dass eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf < 70 Schläge pro Minute (Sinusrhythmus) erreicht wird.
- Patientinnen/Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sollen lebenslang mit einem Betablocker behandelt werden (Reduktion der Sterblichkeit gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-Succinat).
- Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten Betablocker als blutdrucksenkendes Medikament der ersten Wahl angewendet werden, da eine günstige sekundärpräventive Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos und gegebenenfalls der KHK-Symptomatik zu erwarten ist.
- Betarezeptorenblocker sollen zur Verminderung von Angina pectoris-Symptomen und/oder dadurch zur Verbesserung der Belastungstoleranz angewendet werden. Sie sind wegen der gleichzeitigen Prognoseverbesserung Medikament der ersten Wahl.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Kalziumkanal-

¹ die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

Anhang 4: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien

Tabelle 4: Effektivitätsnachweise aus verschiedenen Betarezeptorenblockerstudien je nach klinischer Situation (nach [202; 203; 205] und eigene Berechnungen)

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichs- gruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollinter- vention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
KHK	Taylor (401/285)	Oxprenolol (2 mal 40 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	4 Jahre: -3 %, -33 (-11 – 31)
KHK mit Hypertonie	INVEST (11 309/11 267)	Atenolol (50 mg)/ Kalziumkanalblocker	k. A.	k. A.	k. A.	2,7 Jahre: ARR ~0 (-0,5 – 0,5)
KHK nach akutem Myokardinfarkt, mit Hypertonie	Baber (355/365)	Propranolol (3 mal 40 mg)/ Placebo	9 Monate: -0,5 %, -204 (-22 – 29)	k. A.	9 Monate: 2,6 %, 38 (-105 – 16)	0,6 Jahre: 0,8 %, 132 (-24 – 18)
	Kaul (25/25)	Propranolol/ Placebo	6 Monate: ARR 0 % (-20 – 20)	k. A.	6 Monate: 16 %, 6 (-238 – 3)	0,5 Jahre: 12 %, 8 (-16 – 3)
KHK nach akutem Myokardinfarkt, mit Herzinsuffizienz	BHATRG [†] (1916/1921)	Propranolol hydrochlorid (180 bis 240 mg)/ Placebo	25 Monate: 2,6 %, 39 (122 – 23)	25 Monate: 2,9 %, 34 (108 – 20) [‡]	25 Monate: 0,9 %, 108 (-175 – 41)	2,1 Jahre: 2,5 %, 41 (322 – 22)
	Norwegian Multicenter Study [§] (945/939)	Timolol (2 mal 10 mg)/ Placebo	17 Monate: 4,6 %, 22 (46 – 14)	17 Monate: 8,9 %, 11 (18 – 8)**	17 Monate: 5,7 %, 18 (36 – 12)	1,4 Jahre: 9,3 %, 11 (18 – 8)

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

[†] 9,2 % Herzinsuffizienz

[‡] KHK, Myokardinfarkt

[§] 33 % Herzinsuffizienz

** KHK, Myokardinfarkt

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichs- gruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollinter- vention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit:			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
	EIS [†] (858/883)	Oxprenolol (2 mal 160 mg)/ Placebo	12 Monate: -1,6 %, -63 (-26 – 156)	k. A.	12 Monate: ARR ~0 % (-1,9 – 2)	1 Jahr: -2,8 %, -36 (-18 – 909)
	Hansteen/Norw egian-2 [†] (278/282)	Propranolol (4 mal 40 mg)/ Placebo	1 Jahr: 4,1 %, 24 (-90 – 11)	k. A.	12 Monate: 1,7 %, 59 (-40 – 17)	1Jahr: 8 %, 13 (61 – 7)
	Olsson/Rehnqv ist 1983 [‡] (154/147)	Metoprolol (2 mal 100 mg)/ Placebo	36 Monate: 4,9 %, 21 (-25 – 7)	k. A.	36 Monate 9,4 %, 11 (98 – 6)	3 Jahre: 13 %, 8 (31 – 4)
	LIT [§] (1195/1200)	Metoprolol (2 mal 100 mg)/ Placebo	18 Monate: 0,6 %, 181 (-64 – 37)	k. A.	k. A.	1,2 Jahre: 0,3 %, 308 (-111 – 64)
	Boissel 1990/APSI ^{**} (298/309)	Acebutolol (2 mal 200 mg)/ Placebo	319 Tage: 5,3 %, 19 (115 – 10)	k. A.	k. A.	1 Jahr: 0,3 %, 361 (-21 – 19)
	Capricorn (975/984)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	1,3 Jahre: 4,2 %, 24 (118 – 13)
	Australien and Swedish study/	Pindolol (15 mg)/	2 Jahre: 0,6 %, 179	k. A.	2 Jahre: 0,3 %, 308	2 Jahre: -2,1 %, -47

* 7,7 % Herzinsuffizienz

† 5,9 % digitalisiert

‡ 24 % digitalisiert

§ 2,1 % Herzinsuffizienz

** 49,5 % Herzinsuffizienz

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichs- gruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollinter- vention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
	Pindolol Study (263/266)	Placebo	(-17 – 14)		(-29 – 24)	(-11 – 21)
KHK nach akutem Myokardinfarkt	Julian (873/583)	Sotatol hydrochlorid (320 mg)/ Placebo	12 Monate: 1,6 %, 63 (-82 – 22)	1 Jahr: 3,3 %, 31 (§ – 15) [†]	12 Monate: 2,3 %, 44 (-250 – 21)	1 Jahr: 2,3 %, 43 (-250 – 19)
	Taylor (231/186)	Oxprenolol (2 mal 40 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	4 Jahre: 12 %, 8 (21 – 5)
	Yusuf [‡] (11/11)	Atenolol (100 mg)/ Placebo	12 Monate: ARR 0 % (-3 – 3)	k. A.	k. A.	k. A.
	JBCMI (545/545)	Carvedilol, Bisoprolol, Atenolol, oder Metoprolol/ Kalziumkanalblocker	k. A.	k. A.	k. A.	2,8 Jahre: -3,3 %, -30 (-17 – -109)
KHK mit Herzinsuffizienz	MERIT-HF [§] (1990/2001)	Metoprolol succinat (100 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	1 Jahr: 5 %, 21 (36 – 14)
	CIBIS-2 ^{**} (1327/1320)	Bisoprolol (1,25 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	1,3 Jahre: 6 %, 18 (34 – 12)
	COPERNICUS ^{††}	Carvedilol (2 mal 25 mg)/	k. A.	k. A.	k. A.	0,9 Jahre: 7 %, 14

* 61 % linksventrikuläre Dysfunktion
 † KHK, Myokardinfarkt
 ‡ Anteil Herzinsuffizienz unklar
 § 48,5 % Myokardinfarkt in Anamnese
 ** 50 % KHK
 †† Anteil KHK unklar

Klinische Situation	Studie (Anzahl in Test-/ Vergleichs- gruppe)	Betablocker (Tagesdosis)/ Kontrollinter- vention	durchschnittliche Nachverfolgungszeit: ARR, NNT (95 % KI) für ...			
			Mortalität	Morbidität	(Re)infarkt	kombinierten Endpunkt*
Angina pectoris	(1156/1133)	Placebo				(26 – 10)
	ANZHFRCG ⁺ (208/207)	Carvedilol (2 mal 25 mg)/ Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	1,6 Jahre: 5,4 %, 19 (-61 – 8)
	TIBET [333] (226/232)	Atenolol (2 mal 50 mg) und Nifedipin (2 mal 40 mg)/ Nifedipin	2 Jahre: 0,8 %, 123 (-45 – 25)	2 Jahre: -1,8 %, -55 (-19 – 75) [†]	2 Jahre: 3,4 %, 30 (-152 – 13)	2 Jahre: 1,5 %, 65 (-27 – 15)
	ASIST [334] (152/154)	Atenolol (100 mg)/ Placebo	10,4 Monate: 1,9 %, 52 (-70 – 17)	10,4 Monate: 1,3 %, 79 (-31 – 17) [‡]	10,4 Monate: 0,6 %, 158 (-34 – 23)	k. A.
	APSIS [335] (406/403)	Metoprolol (200 mg)/ Kalziumkanalblocker	3,4 Jahre: 0,8 %, 127 (-40 – 24)	3,4 Jahre: 2 %, 50 (-91 – 19) [§]	3,4 Jahre: -0,7 %, -140 (-29 – 49)	3,4 Jahre: -0,2 %, -60 (-22 – 24)

§ - negative Zahl
 k. A. - keine Angabe

* Ausschlusskriterium: „primary myocardial or vascular disease“

† instabile Angina pectoris

‡ stationäre Behandlung der Angina pectoris

§ nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Angiographie ohne Revaskularisation, instabile Angina pectoris)

Anhang 5: ACE-Hemmer

Wirksamkeitsnachweis	
<ul style="list-style-type: none"> • bei KHK und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Herzinsuffizienz) auch bei niedrigen Ausgangsblutdruckwerten Vorteil in Bezug auf klinische Ereignisse belegt; • bei KHK und normalem bzw. gut eingestelltem Blutdruck und ungestörter LV-Funktion keine zusätzliche Verbesserung der Prognose. 	

Kommunikation mit Patientinnen/Patienten	
<ul style="list-style-type: none"> • Ziele und Nutzen der Therapie; • Dauer bis zum spürbaren Wirkeintritt (Symptomverbesserung) kann einige Wochen bis Monate dauern; • erforderliche Rückmeldung bei Eintritt unerwünschter Wirkungen (Husten, Schwindel/ symptomatische Hypotension). 	

Kontraindikationen	
<ul style="list-style-type: none"> • Angioödem oder andere Hypersensitivitätsreaktionen auf ACE-Hemmer in der Anamnese; • beidseitige Nierenarterienstenose; • einseitige Nierenarterienstenose bei Einzelniere; • Serum-Kalium > 5,5 mmol/l; • chronische Niereninsuffizienz mit GFR < 30 ml/Min; • hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM); • Herzklappenstenosen; • Schwangerschaft; • symptomatische Hypotension. 	

Dosierung	
<ul style="list-style-type: none"> • nach Möglichkeit schrittweise Steigerung der Dosis auf die jeweils höchste, in randomisierten Studien ermittelte Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis; • für höhere Dosierungen konnten verminderte Hospitalisierungsraten gegenüber niedrigen Dosierungen gezeigt werden, der Effekt auf die Mortalität war dagegen nicht konsistent dosisabhängig • vorsichtige Wahl der Initialdosis bei Vorbehandlung mit einem Diuretikum oder bei sonstigem Salz- und Volumenmangel; • Konsultation der aktuellen Fachinformationen grundsätzlich vor dem Start einer ACE-Hemmer Therapie; zu empfehlen • Anpassung der Dosierung der ACE-Hemmer bei Niereninsuffizienz. 	

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

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

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

Interaktionen	
<ul style="list-style-type: none"> • Salzrestriktion und Diuretika: blutdruck-senkender Effekt von ACE-Hemmern erhöht; • NSAR: erhöhtes Risiko einer Nierenfunktionsreduktion mit Hyperkaliämie; • Antidiabetika: verstärkte Blutzuckersenkung. 	

Nebenwirkungen	
<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie: insbesondere bei dehydrierten Patientinnen/Patienten; <ul style="list-style-type: none"> ○ nach Erstgabe Überwachung für 2-6 Std. (je nach Halbwertszeit); • keine Erstgabe bei systolischem Blutdruck < 90 mmHg; bei asymptomatischer Hypotonie systolische Blutdruckwerte < 90 mmHg während der Therapie akzeptabel; bei symptomatischer Hypotonie evt. zunächst andere Vasodilanzien und Antihypertensiva absetzen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren, vor Verminderung der ACE-Hemmerdosis; • Husten: etwa 5-10 % der Patientinnen/Patienten (bei asiatischer Herkunft häufiger) leiden unter ACE-Hemmer-Husten; • Kreatininanstieg: bei meisten Menschen unter ACE-Hemmertherapie ein Kreatinin-anstieg um etwa 10-15 % des Ausgangswertes; besondere Vorsicht bei erhöhten Ausgangswerten und außergewöhnlich starkem Anstieg; • angioneurotisches Ödem. 	

Praktischer Rat	
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden. • Bei Patientinnen/Patienten mit KHK und Hypertonie sollten ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung sowie Reduktion der Morbidität und Sterblichkeit eingesetzt werden. • „Start low – go slow“ mit niedrigen Startdosen beginnen. Eine Verdoppelung sollte in der Regel alle vier Wochen erfolgen. In Abhängigkeit von der Pumpfunktion und den klinischen Bedingungen kann auch initial höher und/oder schneller dosiert werden. • „Wenig ACE-Hemmer ist besser als kein ACE-Hemmer“ – Zieldosis oder höchste tolerierte Dosis anstreben. <p>Monitoring:</p>	

- Husten kann (ausser UAW) häufig andere Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben. **Deshalb Ursache des Hustens abklären** (siehe entsprechende Leitlinie der DGP, AWMF-Nr. 020/003). Wird ACE-Hemmer-Husten subjektiv nicht toleriert, kann auf AT1-Rezeptorenblocker umgestellt werden.
- Die Kontrolle von Kalium, Harnstoff, Kreatinin und Blutdruck sollte erfolgen:
 - vor Therapie,
 - bei Niereninsuffizienz oder Elektrolytstörungen (insbesondere Kalium) häufiger (unter anderem vor Dosissteigerung),
 - bei klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierung,
 - ansonsten in sechsmonatlichen Intervallen.
- Bei Problemen mit dem Kreatininspiegel sollte engmaschig kontrolliert und ggf. Kooperation mit Fachleuten (Nephrologie) erwogen werden.
- Keine weitere Dosissteigerung bei:
 - Serum-Kalium > 5,0 mmol/l,
 - Serum-Kreatinin > 200 µmol/l (~2,3 mg/dl),
 - Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 30 % des Ausgangswertes bei eingeschränkter Nierenfunktion,
 - Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 50 % des Ausgangswertes bei erhaltener Nierenfunktion.
- Zu Beginn einer ACE-Hemmertherapie sollten kaliumsparende Diuretika oder eine Kaliumsubstitution ausgesetzt werden.
- Ggf. Rat von Fachleuten einholen:
 - wenn bei ACE-Hemmer-Beginn Diuretika hoch dosiert waren (z. B. 80 mg Furosemid/Tag oder mehr),
 - bei Einstellungsproblemen durch Hypotonie, Hyperkaliämie oder erhöhten Nierenretentionswerten (s. u.),
 - bei Herzklappenfehlern.
- ACE-Hemmer wirken nephroprotektiv! Sowohl für ACE-Hemmer als auch für AT1-Rezeptorantagonisten konnte in klinischen Studien eine nephroprotektive Wirkung – unabhängig von der Blutdrucksenkung – bei Personen mit chronischen Nierenerkrankungen belegt werden^x [345]. Daher sollte ein üblicher Kreatininanstieg bei solchen Menschen nach Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten zunächst kontrolliert werden. Nur bei einem Anstieg über 30 % ist

^x Die nephroprotektive Wirkung von ACE-Hemmern ist bei Typ-1-Diabetes und nichtdiabetischer Nephropathie gut belegt [336-340]. Dagegen fehlen für Patienten mit Typ-2-Diabetes entsprechende große Studien [341]. Für diese Patientengruppe konnte wiederum für AT1-Rezeptorenblocker eine blutdruckunabhängige Nephroprotektion nachgewiesen werden [342-344].

die Dosierung anzupassen bzw. sollte die Komedikation überprüft werden [285; 346].

- Kontrolle der Selbstmedikation! Insbesondere ist auf NSAR und COX-2-Inhibitoren zu achten.

Ersetzt durch Version 1.1

Anhang 6: AT1-Rezeptorantagonisten

Wirksamkeitsnachweis



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

Kommunikation mit Patientinnen/Patienten



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

Kontraindikationen



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

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

Dosierung



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

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

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

Interaktionen



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

Nebenwirkungen*



- Schwindel, Hautausschläge, Orthostasestörungen, Palpitationen, Angina pectoris-Anfälle, Somnolenz, Obstipation, Schwächegefühl, Müdigkeit, Ödeme, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, erhöhte Kalium- und Kreatininspiegel;
- Hypotonie:
 - niedrige Blutdruckwerte (systolisch < 90 mmHg) bei asymptomatischen Patienten akzeptabel,
 - bei symptomatischer Hypotension Indikation für andere Vasodilanzien und Antihypertensiva überprüfen, ggf. die Diuretikadosis reduzieren oder letztlich die AT1-Rezeptorenblocker-Dosis vermindern;
- Nierenfunktionsstörung;
- Hyperkaliämie: bei Kaliumserumwerten $\geq 5,0$ mmol/l keine Dosissteigerung!
- Ödem;
- Atemwegsinfekt: seltener als bei ACE-Hemmern → weniger Therapieabbrüche;
- Kreatininanstieg: bei den meisten Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie erfolgt ein Kreatininanstieg um etwa 10-15 % des Ausgangswertes, daher besondere Vorsicht bei erhöhten Ausgangswerten und außergewöhnlich starkem Anstieg;
- keine weitere Dosissteigerung bei:
 - Serum-Kalium > 5,0 mmol/l,
 - Serum-Kreatinin > 200 μ mol/l (~ 2,3 mg/dl),
 - Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 30 % des Ausgangswertes bei Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion;
- Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als 50 % des Ausgangswertes bei Menschen mit erhaltener Nierenfunktion.

Praktischer Rat



- Bei allen Patientinnen/Patienten mit KHK und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, die einen ACE-Hemmer nicht vertragen, sollen AT1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung ist bei bestehender Niereninsuffizienz notwendig.
- Bei symptomatischer Hypotonie wird das Auftitrieren verlangsamt.

- Bei symptomatischer Hypotonie Verschiebung der zeitlichen Gabe anderer blutdrucksenkender Medikamente erwägen oder Verteilung des ACE-Hemmers bzw. AT1-Rezeptorenblocker auf mehrere Tagesdosen bei erhaltener Gesamtdosis (cave: kann Adhärenz der Patientinnen/Patienten verringern).

Monitoring:

- Kontrolle von Kalium, Harnstoff, Kreatinin und Blutdruck:
 - vor Therapie,
 - bei Niereninsuffizienz oder Elektrolytstörungen (insbesondere Kalium) häufiger (unter anderem vor Dosissteigerung),
 - bei klinischer Verschlechterung inkl. Hospitalisierung,
 - ansonsten in sechsmonatlichen Intervallen.

* die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

Anhang 7: Kalziumkanalblocker

Wirksamkeitsnachweis

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

Kommunikation mit Patientinnen/Patienten

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

Kontraindikationen

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

Dosierung

- Dosisanpassungen bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen;
- Amlodipin, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil nicht dialysierbar;
- Felodipin gering dialysierbar.

Tabelle A6-1: Dosierung der Kalziumkanalblocker (alphab. Reihenfolge)

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

Interaktionen

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

- Digoxin und Theophyllin möglich;
- Diltiazem, Verapamil (zusätzlich zu den oben genannten):
 - Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, Inhalationsanästhetika: Verstärkung kardiovaskulärer Wirkungen (AV-Blockade, Herzfrequenz, Blutdrucksenkung),
 - Chinidin, Ciclosporin, Midazolam, Prazosin, Carbamazepin: erhöhte Plasmaspiegel dieser Substanzen;
 - Lithium: Wirkungsabschwächung, verstärkte Neurotoxizität möglich.

Nebenwirkungen¹



- wichtigste Nebenwirkungen der Dihydropyridine:
 - Flush, Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn), Tachykardie, Arrhythmie (sympathotone Gegenregulation), Brustschmerzen, Verschlechterung einer Angina pectoris (kann zu Behandlungsbeginn vorkommen), Zahnfleischhyperplasie, Knöchelschwellung (Beinödeme);
- Diltiazem, Verapamil (zusätzlich zu den oben genannten):
 - Blutdruckabfall, gastrointestinale und neurologische Beschwerden,
 - reversibler Anstieg der Leberenzyme (SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH) und der alkalischen Phosphatase als Zeichen einer akuten Leberschädigung.

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

Praktischer Rat



- Langwirksame Kalziumkanalblocker können nachrangig zu Betarezeptorenblockern zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.
- Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker bieten gegenüber den Substanzen vom Verapamil- und Diltiazemtyp den Vorteil der Kombinierbarkeit mit Betarezeptorenblockern und geringerer Kardiodepression.
- Sie sind jedoch im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.
- Bei KHK und gleichzeitig bestehender chronischer Herzinsuffizienz sind Kalziumkanalblocker zu vermeiden.

¹ die Häufigkeiten der beobachteten Nebenwirkungen unterscheiden sich je nach Wirkstoff

Anhang 8: Nitrate

Wirksamkeitsnachweis



- In sublingualer Applikation Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat wirksam zur Kupierung eines Angina pectoris-Anfalls;
- Verbesserung der Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris durch langwirkende Nitrate;
- keine Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) durch Nitrate.

Kommunikation mit Patientin/Patienten



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

Kontraindikationen



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

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

Dosierung



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

Tabelle A7-1: Dosierung der zurzeit zur Therapie der Angina pectoris zugelassenen Nitrate und Molsidomin (alphabetischer Reihenfolge)

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

Interaktionen



- andere Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol: blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt;
- insbesondere bei Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil;
- Dihydroergotamin (DHE): Anstieg des DHE-Spiegels (blutdrucksteigernde Wirkung verstärkt);
- Heparin: Wirkungsabschwächung von Heparin.

Nitratverbindungen (z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat) kann eine höhere Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Erzielung der gewünschten hämodynamischen Wirkung erforderlich sein.

- Molsidomin ist zugelassen für die Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina Pectoris, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind, nicht vertragen wurden oder nicht ausreichend wirksam waren, sowie bei Patientinnen/Patienten in höherem Lebensalter.

Nebenwirkungen



- Kopfschmerzen, die meist nach wiederholtem Gebrauch nachlassen (Prävalenz 40 %);
- häufig bei Erstanwendung, aber auch bei Dosiserhöhung: Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension, reflektorische Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie Schwindel- und Schwächegefühl;
- weitere potentielle Nebenwirkungen: Flush, allergische Hautreaktionen, Übelkeit, Erbrechen, Toleranzentwicklung, myokardiale Hypoxämie mit Verstärkung der Angina pectoris Symptomatik;
- Glyceroltrinitrat (GTN), Pentaerythryltetranitrat (PETN):
 - Methämoglobinämie bei hohen Dosen (>20 mg/kg Körpergewicht infolge Nitritbildung): Zyanose, beschleunigte Atmung.

Praktischer Rat



- Patientinnen/Patienten mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnell wirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.
- Nitrate und Nitratanaloga sollten nur zur symptomatischen Behandlung der Angina Pectoris eingesetzt werden.
- Unter engmaschigen Kontrollen der Blutgerinnungsparameter sollte eine entsprechende Anpassung der Heparin-Dosis erfolgen.
- Nach Absetzen von Glyceroltrinitrat ist eine deutlich verminderte Blutgerinnung (sprunghafter Anstieg der PTT) möglich, daher ist eine Reduktion der Heparin-Dosis erforderlich.
- Bei der Vorbehandlung mit organischen

Anhang 9: weitere Koronartherapeutika

Wirksamkeitsnachweis		<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> Azolyt (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon, <ul style="list-style-type: none"> Schwangerschaft, Stillzeit, gleichzeitige Anwendung mit herzfrequenzsenkenden Kalziumkanalblockern wie Verapamil oder Diltiazem nicht empfohlen, Ranolazin: <ul style="list-style-type: none"> mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung, schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), begleitende Anwendung starker CYP3A4-inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin), begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. 	
<ul style="list-style-type: none"> Für <u>Ivabradin</u> konnte kein Zusatznutzen gegenüber Betarezeptorenblockern belegt werden. Es handelt sich um ein Reservepräparat, das zur Senkung der Herzfrequenz nur eingesetzt werden sollte, wenn Betarezeptorenblocker oder Kalziumkanalblocker nicht in Frage kommen. Nachweis positiver Langzeiteffekte in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität steht für <u>Ivabradin</u> noch aus. Eine Prognoseverbesserung bei KHK ist für <u>Ranolazin</u> weder als Alternative zu den etablierten Wirkstoffen noch als Ergänzungstherapie zu diesen durch valide Studien nachgewiesen. Vorteile von <u>Ranolazin</u> im Vergleich zu Placebo oder ergänzend zu anderen Koronartherapeutika sind bezüglich Belastungsdauer und Abnahme von Angina pectoris-Anfällen belegt. 		Dosierung	
Kommunikation mit Patientin/Patienten		<ul style="list-style-type: none"> Ranolazin: <ul style="list-style-type: none"> Aufwärtstitrierung 2 bis 4 Wochen nach Startdosis, vorsichtige Aufwärtstitrierung an Personen, bei denen eine erhöhte Exposition erwartet wird (begleitende Anwendung mittelstarker CYP3A4-inhibitoren (z. B. Diltiazem, Fluconazol, Erythromycin) oder von CYP2D6-inhibitoren (z. B. Paroxetin) sowie von P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin), fehlende CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierung), Menschen mit geringem Gewicht (≤ 60 kg), Menschen mit mittelgradiger bis schwerer chronischer Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Auswurfraction < 40 % und/oder NYHA III–IV); Ivabradin: <ul style="list-style-type: none"> Aufwärtstitrierung 3 bis 4 Wochen nach Startdosis, bei Ruheherzfrequenz dauerhaft < 50 Schläge/min oder bradykarden Symptomen wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie Dosis ggf. schrittweise auf 2mal 2,5 mg täglich reduzieren, wenn Herzfrequenz weiterhin < 50 Schläge/min bleibt oder Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten, Behandlungsabbruch, vorsichtige Anwendung bei leichter bis mäßiger Hypotonie, mäßiger Leberinsuffizienz sowie bei schwerer Niereninsuffizienz. 	
Kontraindikationen			
<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Ivabradin: <ul style="list-style-type: none"> Ruheherzfrequenz < 60 Schläge/min vor der Behandlung, kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt, schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg), schwere Leberinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block, Herzinsuffizienz NYHA Klasse III – IV, Herzschrittmacher-Abhängigkeit, instabile Angina pectoris, AV-Block 3. Grades, Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom 			

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

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

Hämaturie, Chromaturie, Müdigkeit, peripheres Ödem, Serum-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht.

Interaktionen



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

Praktischer Rat



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

Nebenwirkungen



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

Glossar

Ersetzt durch Version 1.1

Begriffe	Definition														
akutes Koronarsyndrom (Entitäten)	<ul style="list-style-type: none"> • instabile Angina pectoris ohne Anstieg von Troponin I oder T; • NSTEMI: instabile Angina pectoris/Myokardinfarkt mit Anstieg von Troponin I oder T, mit ST-Streckensenkung, T-Abnormalitäten, unspezifische EKG-Befunde, aber ohne ST-Hebung; • STEMI: Myokardinfarkt mit Troponin I/T- und Enzymveränderungen und infarkttypischen EKG-Veränderungen (initial ST-Hebung) [347]. 														
Chelattherapie	Infusionstherapie, wiederholte Gabe (etwa 30 Sitzungen) von Ethylendiamintetraacetat (EDTA), oft in Kombination mit Vitaminen und Mineralien [329].														
CRP	CRP gilt als klassisches „Akute-Phase-Protein“ (APP), das als generelle, unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse und Tumoren gebildet wird. Der diagnostische Wert ist mit der BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) vergleichbar. Der CRP-Wert ist in der Diagnostik akuter Infektionen der BSG überlegen. [347]														
CYP2C19	Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus einiger relevanter Arzneistoffe (Diazepam, Omeprazol, Clopidogrel) involviert ist.														
CYP2D6	Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus zahlreicher Arzneistoffe (Metoprolol, Flecainid, Tamoxifen und zahlreiche Antidepressiva) involviert ist.														
CYP3A4	Mikrosomales Enzym, welches im Phase-I-Metabolismus etwas der Hälfte aller hepatisch metabolisierter Arzneistoffe (Kaliumkanalblocker, Simvastatin, Ciclosporin, Ketokonazol, Metoprolol, Flecainid, Tamoxifen und zahlreiche Antidepressiva) involviert ist.														
Flush	Anfallsweise Hitzewallung, Rötung von Gesicht und Hals, die in Zyanose umschlägt, Herzjagen, Schwitzen [347].														
GUSTO-Score [348]	<p>Abschätzung des Blutungsrisikos durch Punktwerte</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bei Vorliegen von ...</th> <th>... ergibt sich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Alter > 65 Jahre • anamnestischer Insult • Z.n. Blutungskomplikationen </td> <td>je 1 Punkt</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • HK < 30 % • Niereninsuffizienz Stadium III oder Serumkreatinin > 1,5 mg/dl • Diabetes mellitus </td> <td>+ 1 Punkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Beurteilung: ab 3 Punkte entsprechen einem hohen Blutungsrisiko</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Blutungsrisiko</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>3 %</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>8-12 %</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>30-48 %</td> </tr> </tbody> </table>	Bei Vorliegen von ergibt sich	<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 65 Jahre • anamnestischer Insult • Z.n. Blutungskomplikationen 	je 1 Punkt	<ul style="list-style-type: none"> • HK < 30 % • Niereninsuffizienz Stadium III oder Serumkreatinin > 1,5 mg/dl • Diabetes mellitus 	+ 1 Punkt	Score	Blutungsrisiko	0	3 %	1-2	8-12 %	3-4	30-48 %
Bei Vorliegen von ergibt sich														
<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 65 Jahre • anamnestischer Insult • Z.n. Blutungskomplikationen 	je 1 Punkt														
<ul style="list-style-type: none"> • HK < 30 % • Niereninsuffizienz Stadium III oder Serumkreatinin > 1,5 mg/dl • Diabetes mellitus 	+ 1 Punkt														
Score	Blutungsrisiko														
0	3 %														
1-2	8-12 %														
3-4	30-48 %														

Begriffe	Definition
If-Kanal	„funny“-Strom, der zelleinwärts gerichtet ist und in myozytären Schrittmacherzellen zu einem langsamen Abbau des hyperpolarisierten Membranpotenzials bis zur Depolarisationsschwelle führt. Er wird physiologischerweise durch Neurotransmitter (beta-adrenerge, muskarinerge) moduliert. Er ist für die spontanen diastolischen Depolarisationen des Membranpotenzials der Schrittmacherzellen im Sinusknoten verantwortlich und spielt für die Herzfrequenz eine zentrale Rolle [313]
International Normalized Ratio (INR)	Kenngroße zur Überwachung bei Antikoagulanzen Therapie, Parameter zum Nachweis von Störungen im exogenen System der Blutgerinnung (Faktor II, V, VII, X), mit internationalen Thromboplastinstandard der WHO bestimmt [349]
Lipoprotein (a)	An Lipid gebundenes Protein, das bei der Ultrazentrifugenfraktion in der HDL-Fraktion gefunden wird, Funktion: Cholesteroltransport Leber – Gewebe [349].
Off-Label-Use	Unter "Off-Label-Use" wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Definition des G-BA). Um die Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 1. nachgewiesene Wirksamkeit; 2. günstiges Nutzen-Risikoprofil; 3. fehlende Alternativen – Heilversuch. Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.
Prodrug	Arzneistoff, der als Vorstufe bzw. Derivat appliziert und im Organismus meist enzymatisch zur Wirkform umgewandelt (aktiviert) wird [349].
Prostaglandin-D2-Rezeptor-Subtyp-1 (DP1)	Der Prostaglandin-D2-Rezeptor Subtyp 1 ist ein G-Protein-gekoppelter transmembranöser Rezeptor, der u. a. in Zellen der glatten Muskulatur und in Thrombozyten vorkommt. Stimulation durch das körpereigene Substrat Prostaglandin D2 führt zur vermehrten Bildung von cAMP.
ST-Strecke	Segment zwischen dem Ende des QRS-Komplexes und dem Beginn der T-Welle im EKG [349].

Literatur

Ersetzt durch Version 1.1

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2010 Nov 19]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethd.pdf>
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5. <http://www.aerzteblatt.de/pdf/94/33/a2154-5.pdf>
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_metho.htm
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=18624>
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 2000-2004. 2004 [cited: 2010 Jan 25]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/index/view>
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2011 Okt 11]. Available from: <http://www.delbi.de>
8. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708>
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Koronare Herzkrankheit". Niebüll: videel; 2003. (äzq Schriftenreihe; 11). Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05/clearingberichte/leitlinien-clearingverfahren-koronare-herzkrankheit
10. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Echocardiography, Cheitlin MD. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). 2003 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/echo/index_clean.pdf
11. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). 2003 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/radio/index.pdf>
12. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Eagle KA. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). 2004 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/110/14/e340>
 13. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/exercise_clean.pdf
 14. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina). 2005 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf
 15. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). 2003 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
 16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. Köln: AkdÄ; 2004. (Arzneiverordnung in der Praxis; 31). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/KHK.pdf>
 17. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf
 18. Leitliniengruppe Hessen. Leitlinienreport-Allgemeiner Leitlinienreport. Version 3.00, Stand Januar 2009. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.pmforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf
 19. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sänger S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2005;99(1):7-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804124>
 20. Schneider M, Lelgemann M. Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie "Management der frühen rheumatoiden Arthritis". Anlage 1 zu "Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie". Berlin: DGRh; 2004.
 21. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. Circulation 2007;116(23):2762-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998462>

22. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498496>
23. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y,onso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
25. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
26. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998;2(3):i-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>
27. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, Celik I, Lorenz W. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. *Intensivmed Notfallmed* 2000;37 Suppl. 2:30.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), AR. Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2010 Mai 07]. Available from: <http://www.egms.de/static/en/journals/awmf/2010-7/awmf000206.shtml>
29. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81-106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298418>
30. Gum PA, Thamarasan M, Watanabe J, Blackstone EH, Lauer MS. Aspirin use and all-cause mortality among patients being evaluated for known or suspected coronary artery disease: A propensity analysis. *JAMA* 2001;286(10):1187-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559263>
31. Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346(19):1468-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000818>
32. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360557>
33. Manson JE, Grobbee DE, Stampfer MJ, Taylor JO, Goldhaber SZ, Gaziano JM, Ridker PM, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin in the primary prevention of angina pectoris in a randomized trial of United States physicians. *Am J Med* 1990;89(6):772-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252045>
34. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326(21):1406-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533273>

35. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):835-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2014943>
36. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2197-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390062>
37. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482214>
38. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753114>
39. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(3):306-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418466>
40. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786451>
41. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297(18):2018-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488967>
42. 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: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf
43. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(2):246-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653023>
44. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998;3(3):257-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892520>
45. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999;21(4):325-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10514023>
46. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102(6):624-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931801>
47. Neubauer H, Krüger JC, Lask S, Endres HG, Pepinghege F, Engelhardt A, Bulut D, Mügge A. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a

- crossover study. Clin Res Cardiol 2009;98(9):533-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19504141>
48. Berger J, Bugnon O. Herrscht ein weiterer «Salzkrieg»? Clopidogrelgenerika. Ars Medici 2010;14:570-2.
http://www.rosenfluh.ch/rosenfluh/articles/download/1571/Herrscht_ein_weiterer_Salzkrieg.pdf
49. Darius H, Münzel T, Huber K, Sultan E, Walter U. Clopidogrel Salts - Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Aspects. J Kardiol 2009;16(11-12):412-6.
<http://www.kup.at/kup/pdf/8410.pdf>
50. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De SS, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982182>
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis zu Prasugrel. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-868/2009-08-20-AMR4-SN-Prasugrel.pdf>
52. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361(11):1045-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717846>
53. Europäische Kommission. Beschluss der Kommission vom 3.12.2010 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Brilique - Ticagrelor" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2010 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/dec_90969_de.pdf
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-02. Version 1.0. 2011 [cited: 2011 Okt 24]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf
55. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1989;1(8649):1215-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2566778>
56. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. N Engl J Med 1989;321(8):501-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2761587>
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien Clopidogrel (z.B. Plavix, Iscover). 2000 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-401/2000_02_16_AMR_4-Clopidogrel.pdf
58. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, Dangas G, Taniuchi M, Lasala JM, Holmes DR, Ellis SG, Topol EJ. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. Journal of the American College of Cardiology 2002;39(1):9-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755280>
59. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease. Part review of NICE technology appraisal guidance 71. London: NICE; 2008. (Technology Appraisal Guidance; 152).

60. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di MC, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa UM, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von SL, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la RA, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802248>
61. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH, Mark DB, Harrington RA. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):776S-814S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574278>
62. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2008;118(18):1894-909. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836135>
63. Trenk D. Proton pump inhibitors for prevention of bleeding episodes in cardiac patients with dual antiplatelet therapy - between Scylla and Charybdis? Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47(1):1-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203527>
64. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. Circulation 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060077>
65. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180(7):713-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176635>
66. European Medicines Agency (EMA). Clopidogrel HEXAL 75 mg film-coated tablets - Summary of product characteristics. 2007 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001139/WC500028929.pdf
67. Food and Drug Administration (FDA). Information on Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix). 2010 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>
68. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2010;105(1):34-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904241>
69. Lin SL, Chang HM, Liu CP, Chou LP, Chan JW. Clinical evidence of interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. World J Cardiol 2011;3(5):153-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666816>
70. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9684):119-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577798>
71. Charlott M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, Lindhardsen J, Madsen JK, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562004>
 72. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008;42(6):790-805.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477734>
 73. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(2):117-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242311>
 74. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324552>
 75. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282(21):2058-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591389>
 76. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010;103(1):13-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20062939>
 77. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, Gershlick AH, Schlitt A, Tse HF, Verheugt FW, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40(6):428-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18608125>
 78. Rubboli A, Colletta M, Valencia J, Capecchi A, Franco N, Zanolla L, La VL, Piovaccari G, Di PG. Periprocedural management and in-hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *J Interv Cardiol* 2009;22(4):390-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453820>
 79. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le BH, Boschat J. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;104(3):338-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616664>
 80. Baran KW, Lasala JM, Cox DA, Song A, Deshpande MC, Jacoski MV, Mascioli SR. A clinical risk score for prediction of stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2008;102(5):541-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721509>
 81. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31(11):1311-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447945>
 82. Testa L, Zoccai GB, Porto I, Trotta G, Agostoni P, Andreotti F, Crea F. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus

- clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99(12):1637-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560866>
83. Sörensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1967-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006130>
 84. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2000;43:415-23. <http://www.springerlink.com/content/tf81r2e5f8dey570/>
 85. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804985>
 86. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2(8513):933-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877128>
 87. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolos PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, ves da SS, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221140>
 88. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). *Arzneiverordnungen. Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie*. 22nd ed. Neu-Isenburg: MMI; 2009.
 89. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214597>
 90. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2009;31(2):236-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302897>
 91. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>
 92. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172>
 93. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278(4):313-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228438>
 94. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, Larsen G, McCall A, Pineros S, Sales A. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1427-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249352>

95. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000123.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943736>
96. Coppola G, Novo S. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. *Arch Med Res* 2007;38(5):479-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560452>
97. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81(3):333-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468077>
98. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(2):139-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456733>
99. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(1):37-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174034>
100. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(8):879-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702880>
101. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10612322>
102. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):640-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15089818>
103. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(6):616-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20031900>
104. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121(9):1069-77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176986>
105. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(3):260-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204217>
106. Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007;28(2):154-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158123>
107. Spencer FA, Allegro J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, Mehta RH, Brieger D. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140(11):857-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172899>

108. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105(12):1446-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914253>
109. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7567):522. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916809>
110. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(21):2563-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101639>
111. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984166>
112. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332456>
113. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034009>
114. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757089>
115. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581329>
116. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Stepinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M., Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: NCCPC; RCGP; 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40742/40742.pdf>
117. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370(9601):1781-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559928>
118. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(3):438-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875966>
119. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16453090>
120. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. 2010 [cited: 2011

- Sep 16]. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>
121. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376(9753):1658-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067805>
 122. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292(11):1307-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337732>
 123. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011 [cited: 2011 Sep 16]. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
 124. Trommsdorff GmbH & Co. KG. Fachinformation "Zodin[®] 1000 mg Weichkapseln". 2005 [cited: 2011 Sep 16]. Available from:
http://www.trommsdorff.de/fileadmin/trommsdorff/redaktion/Fachbereich/Zodin_1000_mg_Weichkapseln.pdf
 125. Solvay Arzneimittel GmbH. Fachinformation "Lipidil[®] 200 mg". 2008.
 126. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Sortis[®]". 2008.
 127. Parke-Davis GmbH, Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation "Gevilon[®]". 2008.
 128. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation "Locol[®] 20 mg Hartkapseln, Locol[®] 40 mg Hartkapseln". 2007.
 129. National Cholesterol Education Program (NCEP), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>
 130. Gohlke H, Albus C, Bönner G, Darius H, Eckert S, Gerber A, Gohlke-Bärwolf C, Gysan D, Hahmann H, Kübler W, Lauterbach KW, Mathes P, Predel HG, Sauer G, von Schacky C, Schuler G, Siegrist J, Silber S, Tschöpe D, Thiery J, Wirth A, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. 2007 [cited: 2011 Okt 17]. Available from:
http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2007-10_Risikoadjustierte.pdf
 131. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De BG, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte RW, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De CR, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726041>

132. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249516>
133. Rahilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, Gaziano JM. Cardiovascular benefit of magnitude of low-density lipoprotein cholesterol reduction: a comparison of subgroups by age. *Circulation* 2009;120(15):1491-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786636>
134. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007110>
135. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755765>
136. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44(9):1772-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519006>
137. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996776>
138. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287954>
139. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(4):385-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998946>
140. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968073>
141. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345(8960):1274-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7746058>
142. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2010;in press. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729544>
143. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8801446>
144. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114036>

145. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9607):117-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191683>
146. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566020>
147. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686036>
148. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160(4):459-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10695686>
149. McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1238-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625403>
150. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, Ko DT, Krumholz HM. Use of ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med* 2008;358(17):1819-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375999>
151. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Strategies for prescribing statins. *BMJ* 2008;336(7639):288-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258935>
152. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967;20(8):637-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4860352>
153. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462635>
154. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310551>
155. ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus (ACCORD). *N Engl J Med* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228404>
156. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231(4):360-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1088963>
157. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;8(6):1245-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3782631>
158. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, Stone NJ, Aldrich RF, Battaglini JW, Moriarty DJ. Effects of therapy with cholestyramine on progression of

- coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69(2):313-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6360414>
159. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323(19):1289-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2215615>
160. Digby JE, Lee JM, Choudhury RP. Nicotinic acid and the prevention of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(4):321-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494772>
161. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110(23):3512-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537681>
162. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2243-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17076985>
163. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361(22):2113-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915217>
164. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunnington C, Kyliantreas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(19):1787-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874992>
165. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079494>
166. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257(23):3233-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3295315>
167. Ruoff G. Colestipol hydrochloride for treatment of hypercholesterolemia in a family practice: five-year study. *J Am Geriatr Soc* 1978;26(3):121-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/624819>
168. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, Mann JI, Swan AV. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992;339(8793):563-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347091>
169. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Jr., Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978;31(1):5-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/346598>
170. Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL. Effects of colesvelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1198-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616026>
171. European Medical Agency (EMA). Cholestagel. European Public Assessment Report. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000512/human_med_000697.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

172. Insull W, Jr., Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, Davidson MH. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76(10):971-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605698>
173. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, Donovan JM, Burke SK, Davidson MH. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110(5):352-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286949>
174. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, Knopp RH, Lipka LJ, LeBeaut AP, Yang B, Mellars LE, Cuffie-Jackson C, Veltri EP. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23(8):1209-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558859>
175. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2125-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505224>
176. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423709>
177. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L, Mellars L, Veltri E, Batra V. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001;41(9):943-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549098>
178. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(5):620-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15132403>
179. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24(8):729-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713767>
180. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de GE. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358(14):1431-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376000>
181. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359(13):1343-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765433>
182. Farnier M, Averna M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222610>
183. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial

- function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27(10):1182-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16621868>
184. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):587-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15887425>
185. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107(19):2409-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719279>
186. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri EP. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91(4):418-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586255>
187. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24(8):717-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713766>
188. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423708>
189. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(8):1593-602. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541540>
190. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106137>
191. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165(7):725-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824290>
192. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey SG. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332(7544):752-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565093>
193. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Durrington PN, Ness AR, Capps NE, Davey SG, Riemersma RA, Ebrahim SB. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495044>
194. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: NCCPC;RCGP; 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41700/41700.pdf>

195. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report. Lancet 1980;1(8181):1261-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6104081>
196. MRC working party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992;304(6824):405-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1445513>
197. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338(8778):1281-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1682683>
198. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998;279(23):1903-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634263>
199. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997;277(9):739-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042847>
200. Tuomilehto J, Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Elmfeldt D, Berglund G. Coronary artery disease can be prevented by antihypertensive therapy: experiences from the MAPHY Study. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16 Suppl 7:S75-S76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1708032>
201. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. JAMA 1988;259(13):1976-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3346979>
202. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454737>
203. Miller DB. Secondary prevention for ischemic heart disease. Relative numbers needed to treat with different therapies. Arch Intern Med 1997;157(18):2045-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9382659>
204. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27(5):335-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2858114>
205. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318(7200):1730-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381708>
206. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger C, V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneblich EH. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J 1992;13(1):28-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533587>
207. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339(8):489-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9709041>
208. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. Eur Heart J 2007;28(24):3012-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17981830>

209. Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2009;84(8):718-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648389>
210. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):351-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378007>
211. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104(24):2996-3007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739319>
212. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>
213. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, Padwal R, Campbell TS, Lindsay MP, Hill MD, Quinn RR, Mahon JL, Herman RJ, Schiffrin EL, Ruzicka M, Larochelle P, Feldman RD, Lebel M, Poirier L, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Trudeau L, Bacon SL, Petrella RJ, Milot A, Stone JA, Drouin D, Boulanger JM, Sharma M, Hamet P, Fodor G, Dresser GK, Carruthers SG, Pylypchuk G, Burgess ED, Burns KD, Vallee M, Prasad GV, Gilbert RE, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, McFarlane PA, Hegele RA, Tobe SW. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2010;26(5):249-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485689>
214. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530629>
215. Bradford WD, Chen J, Krumholz HM. Under-utilisation of beta-blockers after acute myocardial infarction. Pharmacoeconomic implications. *Pharmacoeconomics* 1999;15(3):257-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10537433>
216. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317(7160):713-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732338>
217. Dahlof C, Dimenas E, Kendall M, Wiklund I. Quality of life in cardiovascular diseases. Emphasis on beta-blocker treatment. *Circulation* 1991;84(6 Suppl):VI1108-VI1118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1683605>
218. Herlitz J, Malmberg K. How to improve the cardiac prognosis for diabetes. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B89-B96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097907>
219. Labbe L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, Hamelin BA. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000;10(5):425-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898112>
220. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(6):594-601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613615>

221. Walle T, Byington RP, Furberg CD, McIntyre KM, Vokonas PS. Biologic determinants of propranolol disposition: results from 1308 patients in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(5):509-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053488>
222. Thürmann PA, Haack S, Werner U, Szymanski J, Haase G, Drewelow B, Reimann IR, Hippus M, Siegmund W, May K, Hasford J. Tolerability of beta-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(5):551-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17112812>
223. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26(16):1585-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996977>
224. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105(13):1585-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927527>
225. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757088>
226. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30(19):2337-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720635>
227. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>
228. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801495>
229. 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>
230. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386652>
231. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>
232. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>
233. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin-

- converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12584366>
234. Shekelle P, Rich M, Morton S, Atkinson S. Pharmacologic Management of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: Effect in Female, Black, and Diabetic Patients, and Cost-Effectiveness. Evidence Report/Technology Assessment No. 82 (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication Number 03-E045. 2003 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/heartfailure/heartfail.pdf>
235. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12(3):192-204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875946>
236. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639539>
237. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678872>
238. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351(20):2058-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531767>
239. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536108>
240. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, Bass T, Pepine C, Texter M, Haber H, Uprichard A, Cashin-Hemphill L, Lees RS. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1058-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348602>
241. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;53(3):672-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861038>
242. Harrison-Bernard LM, Schulman IH, Raij L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. *Hypertension* 2003;42(6):1157-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610098>
243. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, Floras JS. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy postmenopausal women. *Hypertension* 2005;45(3):399-405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699442>
244. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derkx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95(1):39-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994414>

245. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Kruger S. Geschlechterunterschiede in der kardiovaskulären Pharmakotherapie. Internist (Berl) 2008;49(11):1383-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18839124>
246. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? Br J Clin Pharmacol 1999;47(1):111-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073748>
247. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, Inman WH. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: studies in prescription-event monitoring. Eur J Clin Pharmacol 1996;49(6):431-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706766>
248. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, Ricci C, Bassein L, Ambrosioni E. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. Drug Invest 1992;4:69-72.
249. Svensson P, de FU, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. Hypertension 2001;38(6):E28-E32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11751742>
250. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358(15):1547-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378520>
251. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, Nagashima M, Yamaguchi J, Origasa H, Urashima M, Ogawa H. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). Eur Heart J 2009;30(10):1203-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346521>
252. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349(20):1893-906.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>
253. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362(9386):772-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678870>
254. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002;360(9335):752-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241832>
255. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 2005;111(8):1012-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723979>
256. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007;8(4):190-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205098>

257. Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007;16(6):381-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058456>
258. Dietz R, Dechend R, Yu CM, Bheda M, Ford J, Prescott MF, Keefe DL. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9(3):163-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957387>
259. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2009;27(7):1493-501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444142>
260. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007;20(1):11-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198906>
261. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21(10):780-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541390>
262. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le BS, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):1047-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353513>
263. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008;26(3):589-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300872>
264. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370(9583):221-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658393>
265. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358(23):2433-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525041>
266. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif PC, Smith BA, Dahlöf B. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119(4):530-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153265>
267. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274(8):620-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637142>
268. Teerlink JR, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84(9A):94R-102R. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568667>
269. Laufs U, Erdmann E. Therapie der Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptoren-Blockern. *Herz Kreislauf* 1999;31:363-6.
270. MRC working party. Mild hypertension. Report. *BMJ* 1988;297(6650):739. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3147750>

271. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10030325>
272. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27(6):1136-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451836>
273. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122(4):356-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332231>
274. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, Jones MP, Schwartz JB. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J Clin Pharmacol* 2000;40(3):219-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709150>
275. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, Slimko J, Kerwin DR, Schwartz JB. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(2):130-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10976544>
276. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77(9):713-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8651122>
277. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment*. *J Hypertens* 2000;18(5):629-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826567>
278. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479763>
279. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10972368>
280. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1139-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973843>
281. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de FU. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577635>
282. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansen P, Hansson L, Lanke J, Lindholm LH, de FU, Dahlof B, Karlberg BE. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J Hypertens* 2002;20(6):1231-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023696>

283. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96(3):856-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264493>
284. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990;82(6):1954-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242521>
285. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-e235.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160202>
286. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, Elkayam U, Geltman EM, Greenberg B, McKenna WJ, Ghali JK, Giles TD, Marmor A, Reisin LH, Ammon S, Lindberg E. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 2000;101(7):758-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683349>
287. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. *Br Heart J* 1995;73(5):428-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7786657>
288. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH, Smith GW, Norton RL, Stump J. Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 1998;280(2):157-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669789>
289. Tan LB, Murray RG, Littler WA. Felodipine in patients with chronic heart failure: discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987;58(2):122-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3304372>
290. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(15):1107-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813041>
291. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978;299(13):695-702.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/210380>
292. Emanuelsson H, Ake H, Kristi M, Arina R. Effects of diltiazem and isosorbide-5-mononitrate, alone and in combination, on patients with stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(6):561-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2506059>
293. Anker SI, Fay L, Warrington SJ, Woodings DF. A multicentre open comparison of isosorbide-5-mononitrate and nifedipine given prophylactically to general practice patients with chronic stable angina pectoris. *J Int Med Res* 1989;17(2):172-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2656333>

294. Schneider W, Maul FD, Bussmann WD, Lang E, Hor G, Kaltenbach M. Comparison of the antianginal efficacy of isosorbide dinitrate (ISDN) 40 mg and verapamil 120 mg three times daily in the acute trial and following two-week treatment. *Eur Heart J* 1988;9(2):149-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280317>
295. Tirlapur VG, Mir MA. Cardiorespiratory effects of isosorbide dinitrate and nifedipine in combination with nadolol: a double-blind comparative study of beneficial and adverse antianginal drug interactions. *Am J Cardiol* 1984;53(4):487-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6141727>
296. Bassan MM, Weiler-Ravell D. The additive antianginal action of oral isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. *Chest* 1983;83(2):233-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6822108>
297. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O. Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. *Circulation* 1983;68(3):568-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6872169>
298. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991;338(8774):1036-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1681355>
299. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338(8):520-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468470>
300. Abrams J. A reappraisal of nitrate therapy. *JAMA* 1988;259(3):396-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3275814>
301. Corwin S, Reiffel JA. Nitrate therapy for angina pectoris. Current concepts about mechanism of action and evaluation of currently available preparations. *Arch Intern Med* 1985;145(3):538-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3919668>
302. Held P. Effects of nitrates on mortality in acute myocardial infarction and in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34 Suppl 1:25S-8S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1633075>
303. Thadani U, Lipicky RJ. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(4):611-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848896>
304. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72(17):1249-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256699>
305. Akhras F, Hellestrand K, Whalley D, Jackson G. Efficacy of intermittent (eight hours off) transdermal nitrate therapy in stable angina. *Int J Cardiol* 1994;43(3):251-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8181883>
306. Akhras F, Chambers J, Jefferies S, Jackson G. A randomised double-blind crossover study of isosorbide mononitrate and nifedipine retard in chronic stable angina. *Int J Cardiol* 1989;24(2):191-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504673>
307. Feelisch M. The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998;358(1):113-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721012>
308. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, Heilman JM, Hougham AJ, Vollmer MC, Wilson RR. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. Clinically effective without tolerance or rebound. Minitran Efficacy Study Group. *Circulation* 1995;91(5):1368-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7867175>

309. Wainwright RJ, Foran JP, Padaria SF, Akhras F, Jackson G, Clark AR. The long-term safety and tolerability of transdermal glyceryl trinitrate, when used with a patch-free interval in patients with stable angina. *Br J Clin Pract* 1993;47(4):178-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8260332>
310. Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106(19):2510-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417551>
311. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittleman M, Muller JE, Padma-Nathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86(2):175-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913479>
312. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64(16):1757-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15301560>
313. Er F, Hoppe UC. Ivabradin - Ein neues Prinzip zur Herzfrequenzsenkung. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130(24):1501-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942839>
314. DiFrancesco D. Cardiac pacemaker I(f) current and its inhibition by heart rate-reducing agents. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1115-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16004681>
315. European Medical Agency (EMA). Procoralan. European Public Assessment Report. 2010 [cited: 2011 Okt 17]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000597/human_med_000995.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
316. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107(6):817-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591750>
317. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26(23):2529-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214830>
318. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30(5):540-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136486>
319. Michels G, Kochanek M, Hoppe UC. Ranolazin - ein ergänzendes Antianginosum. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(41):2037-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925013>
320. European Medical Agency (EMA). CHMP Assessment Report For Latixa. Nonproprietary Name: ranolazine. Procedure No. EMEA/H/C/805. EMEA/CHMP/30876/2008. London: EMA; 2008.
321. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1375-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093870>
322. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):309-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734593>

323. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):566-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875985>
324. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297(16):1775-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456819>
325. Wenger NK, Chaitman B, Vetrovec GW. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99(1):11-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196454>
326. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005050.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646119>
327. Robert Koch Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010. *Epidemiol Bull RKI* 2010;30:279-98.
http://www.rki.de/clin_151/nn_1493664/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/30_10/templated=raw,property=publicationFile.pdf/30_10.pdf
328. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). 2009 [cited: 2011 Okt 17]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/015-062.htm>
329. Seely DM, Wu P, Mills EJ. EDTA chelation therapy for cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16262904>
330. Zhuo Q, Yuan Z, Chen H, Wu T. Traditional Chinese herbal products for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004468.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464731>
331. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Int Med* 2002;251(5):372-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982737>
332. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2123-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18997197>
333. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17(1):104-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682116>
334. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, Miller E, Marks RG, Thadani U. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90(2):762-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8044945>
335. Rehnqvist N, Hjemsdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17(1):76-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682134>

336. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413456>
337. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(15):939-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596594>
338. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352(9136):1252-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788454>
339. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354(9176):359-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10437863>
340. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(5):997-1006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10232685>
341. Sawicki PT. Do ACE inhibitors offer specific benefits in the antihypertensive treatment of diabetic patients? 17 years of unfulfilled promises. *Diabetologia* 1998;41(5):598-602. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628280>
342. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565518>
343. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565517>
344. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565519>
345. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160(5):685-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724055>
346. Wenzel U, Dominiak P, Neumayer HH, Wolf G. Hemmung der Progression von chronischen Nierenerkrankungen: Therapie durch Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems. *Dtsch Arztebl* 2003;100(31-32):A-2072-A-2079. <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=37920>
347. Herold G. Innere Medizin. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung. Mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: G. Herold; 2010.
348. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329(10):673-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204123>

349. Pschyrembel W, (ed.). Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 260th ed. Berlin: De Gruyter; 2004.

Ersetzt durch Version 1.1