

Disease Management Programm Koronare Herzkrankheit

Literaturdokumentation zu dem Feedback-Bericht 2005-2



Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
in der Bundesrepublik Deutschland
DMP Projektbüro Köln
Sedanstraße 10–16
50668 Köln
Fon: (0221) 7763 6760
Fax: (0221) 7763 6767
E-Mail: zi@kbv.de

Inhalt

Einführung in die Feedback-Berichte	3
Indikationsstellung	4
Begleiterkrankungen und Rauchen.....	5
Blutdruck	5
Fettstoffwechsel und kardiovaskuläres Risiko	9
Relevante Ereignisse.....	11
Medikation.....	12
Differenzialtherapie mit Kalziumantagonisten	14
Überweiskriterien	17
Schulung	18
Literatur	19
Internet-Links	25
Tab. 1: Nachtstwahrscheinlichkeiten für eine KHK (Deutscher Hausärzteverband & AOK-Bundesverband, 2004).....	5
Tab. 3: Zwingende und mögliche Indikationen, Kontraindikationen und Vorsichtshinweise bei den Hauptklassen antihypertensiver Medikamente (Williams et al., 2004).....	8
Tab. 4: SCORE-Risikowahrscheinlichkeiten für Deutschland (Keil et al., 2005)	10
Tab. 5: Eigenschaften, Gegenanzeigen, Anwendungsbeschränkungen und Behandlungszulassungen von Kalziumantagonisten	14

Stand: 3. Februar 2006

Disclaimer

Mit Urteil vom 12. Mai 1998 hat das Landgericht Hamburg entschieden, dass man durch die Ausbringung eines Links die Inhalte der gelinkten Seite ggf. mit zu verantworten hat. Dies kann, so das LG, nur dadurch verhindert werden, dass man sich ausdrücklich von diesen Inhalten distanziert. Wir haben auf unseren Seiten Links zu anderen Inhalten gelegt. Für diese Links gilt: Das Zentralinstitut erklärt ausdrücklich, dass es keinerlei Einfluss auf die Gestaltung und die Inhalte der gelinkten Seiten hat.

Deshalb distanziert sich das ZI hiermit ausdrücklich von allen Inhalten aller gelinkten Seiten auf www.zi-berlin.de und den dazugehörigen Satellitenseiten und macht sich diese Inhalte nicht zu Eigen. Diese Erklärung gilt für alle auf www.zi-berlin.de angezeigten Links und für alle Inhalte der Seiten.

Dosierung und Applikation

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom ZI keine Gewähr übernommen werden. Die Dosierungsanweisungen und Applikationsformen beruhen auf den Angaben der Autoren. Sie entheben nicht von der eigenen Prüfpflicht. Die Angaben müssen daher vom jeweiligen Anwender im Einzelfall eigenverantwortlich anhand der Literatur auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Einführung in die Feedback-Berichte

Der Feedback-Bericht ist Bestandteil einer Reihe von Qualitätssicherungs(QS)-Maßnahmen, die im zwischen der KV Nordrhein, den jeweiligen Landesverbänden der gesetzlichen Krankenkassen und der Deutschen Krankenhausgesellschaft geschlossenen Vertrag zum Disease Management-Programm (DMP) Koronare Herzkrankheit vereinbart wurden. Die darin auch formulierten Qualitätsziele betreffen eine Behandlung nach evidenzbasierten Leitlinien, die Kooperation verschiedener Versorgungsebenen nach festgelegten Kriterien, die Vollständigkeit, Qualität und Verfügbarkeit aller dokumentierten Daten, die regelmäßige Rückspielung der Daten an die beteiligten Ärzte sowie die aktive Teilnahme der Versicherten selbst. Zur Umsetzung dieser Ziele wurde u. a. darauf geachtet, eine möglichst enge Verbindung von QS-Zielen und den definierten Ergebnisparametern herzustellen ([Kerr et al., 2001](#)).

Neueren Übersichtsarbeiten zufolge ist der Einsatz von Feedback-Instrumenten bei der Versorgung chronisch kranker Patienten positiv bewertet worden ([Grol & Grimshaw, 2003](#); [Jamtvedt et al., 2003](#)). Wir hoffen daher, mit diesem Feedback-Bericht ebenfalls einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung der KHK-Patienten in Nordrhein zu leisten. Weitere Hintergrundinformationenzum DMP sind bspw. auf den Internetseiten der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein zu finden:

www.kvno.de/mitglieder/vertraeg/dmp_khk/index.html

Der Feedback-Bericht ist im Auftrag der Gemeinsamen Einrichtung erstellt worden, die eigens zur Durchführung und Steuerung der Disease Management-Programme in Nordrhein gegründet wurde und der die oben genannten Institutionen als Gesellschafter beigetreten sind. Der Feedback-Bericht wird Ihnen halbjährlich zugesandt und gliedert sich in einen Kern- und in einen Zusatzbericht.

Im **Kernbericht** werden die Basisinformationen sowie die zentralen Befunde der Diabetiker Ihrer Praxis wiedergegeben. Der **Zusatzbericht** behandelt jeweils wechselnde Schwerpunktthemen. In diesem Dokument sind die folgenden Schwerpunktthemen der Zusatzberichte enthalten:

- Hypertonie (2005/1)
- Kardiovaskuläres Risiko (2004/2)
- Differenzialtherapie mit Kalziumantagonisten (2005/2)

Durch eine Gesamtsicht auf die Daten sowohl Ihrer Patienten als auch auf die Ihrer am DMP teilnehmenden Kollegen möchte Ihnen der Feedback-Bericht eine Möglichkeit zur Objektivierung der Befundsituation in Ihrer Praxis vermitteln und damit auch zur Selbstreflektion anregen. Zur schnelleren Erfassbarkeit der dargestellten Ergebnisse erfolgt im Bericht deren Präsentation durchgehend zweispaltig (linke Spalte: Patienten in Ihrer Praxis, rechte Spalte: Patienten in allen Praxen). Diese Art der Gegenüberstellung ist rein deskriptiv, es handelt sich hierbei also *nicht* um eine bewertende Einordnung der Ergebnisse Ihrer Praxis. Abweichungen der Ergebnisse Ihrer Praxis von denen aller Praxen können u. a. bedingt sein durch besondere Merkmale Ihrer Patienten, bspw. wenn sie viele KHK-Patienten höheren Alters oder mit längerer Erkrankungsdauer betreuen.

Wir hoffen zudem, dass die Darstellungen in diesem Bericht der Förderung des kollegialen Austausches dienen, etwa indem sie Informations- und Diskussionsgrundlage für Ihre Teilnahme an Qualitätszirkeln sein könnten.

Die wichtigsten Ergebnisse des Feedback-Kernberichts werden auf einer Seite zusammenfassend dargestellt. Die einzelnen Kapitel zu den Befunden Ihrer Diabetiker sind in beiden Berichtsteilen ähnlich aufgebaut: sie beginnen jeweils mit einem Verweis (Link) auf Hintergrundinformationen und Literatur, die Sie auf der ZI-Homepage bzw. in diesem Dokument finden. Hierauf folgen die jeweiligen Auswertungsergebnisse. Im Anhang der Feedback-Berichte finden Sie Listen besonders auffälliger Patienten und ein kleines Glossar der von uns verwendeten statistischen Begriffe.

Grafische Darstellungen zur Situation in Ihrer Praxis erfolgen im Feedback-Bericht nur, wenn aus Ihrer Praxis mindestens von zehn Patienten die jeweils benötigten Daten vorliegen. Andernfalls wird eine Tabelle gezeigt. Tabellen und Grafiken werden in Bezug auf Abweichungen der Ergebnisse Ihrer Praxis vom jeweiligen Referenzwert aller Praxen ab einem Ausmaß von 25 % kommentiert und wenn aus Ihrer Praxis Daten von mindestens 10 Patienten vorliegen.

Ist im Text von „Patienten“ die Rede, so sind ausschließlich solche gemeint, die am DMP KHK Nordrhein teilnehmen. Entsprechend beziehen sich Vergleiche mit „allen Praxen“ ausschließlich auf Praxen, die an diesem DMP teilnehmen.

In diesem Bericht legen wir die für das erste DMP-Jahr vorgesehenen Qualitätsziele zugrunde. Aufgrund der noch vergleichsweise kurzen Vertragslaufzeit – derzeit beträgt der durchschnittliche Abstand zwischen Erst- und aktuellster Folgedokumentation etwa sieben Monate – liegen bislang erst zu ungefähr der Hälfte der Erst- entsprechende Folgedokumentationen vor. Deshalb beschreibt auch dieser Bericht noch vorrangig die Situation Ihrer Patienten bei der Erstdokumentation. Abweichend hiervon wird für einige ausgewählte Fragestellungen (Angina pectoris, Blutdruck, LDL-Cholesterin, Medikation und Schulungen) ein Vergleich zwischen Erst- und aktuellster Folgedokumentation gezeigt, dessen Ergebnisse aber noch nicht kommentiert werden.

Bitte bedenken Sie bei allen Darstellungen, dass nur diejenigen Patienten berücksichtigt werden konnten, deren Daten formal korrekt und fristgerecht bei der Datenannahmestelle des DMP Nordrhein eingegangen sind und an das Zentralinstitut weitergeleitet wurden! Daher werden in diesem Bericht i. d. R. weniger Patienten berücksichtigt als Sie aktuell in Ihrer Praxis betreuen.

Indikationsstellung

- ⇒ Für die Einschreibung in das DMP Koronare Herzkrankheit wird vorausgesetzt, dass entweder
- ein Koronarsyndrom, z. B. ein Herzinfarkt anamnestisch bekannt ist, oder
 - ein eindeutiger pathologischer Herzkatheterbefund vorliegt, oder
 - eine hohe Wahrscheinlichkeit (mindestens 90 %) besteht, dass der Verdacht auf Vorliegen einer KHK zutreffend ist.

Sofern sich die (Verdachts-)Diagnose auf die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK beschränkt sind vorliegende Hinweise bedeutsam:

Leitend sind zunächst die Thoraxschmerzen des Patienten, die hinsichtlich anginöser Verursachung durch entsprechende Befragung nach Schmerzcharakteristik, Lokalisation, Lage- und Belastungsabhängigkeit differenziert werden muss. Die Prävalenz der KHK in der Bevölkerung wird in der 4. Lebensdekade bei Männern auf lediglich 1,9 % geschätzt, sie erhöht sich bis zum Alter von 60 bis 69 Jahren auf ca. 12,3 %. Bei Frauen scheint sie in der Altersgruppe der 30 bis 39-Jährigen 0,3 % zu betragen und auf 7,5 % im Alter von 60 bis 69 Jahren anzusteigen.

Unter Berücksichtigung der Patientenmerkmale und der Schmerzsymptomatik lässt sich nach Durchführung eines Belastungs-EKGs eine ‚Nachtstwahrscheinlichkeit‘ auf der Basis entsprechender Tafeln errechnen (Diamond & Forrester, 1979). Diagnostisch leitend sind hierbei die im Belastungs-EKG deutlichen, nicht aszendierenden ST-Streckensenkungen. Überschreitet entsprechend diesem Vorgehen die ‚Nachtstwahrscheinlichkeit‘ einen Wert von 90 %, ist vom Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit auszugehen (Kaiser et al., 2003).

Eine Tabelle zur Ermittlung der klinischen ‚Nachtstwahrscheinlichkeit‘ ist nachfolgend wiedergegeben. Diese sowie eine Reihe weiterer Hinweise und Informationen finden sich auch im „Hausarzt Handbuch Koronare Herzkrankheit“ (Deutscher Hausärzteverband & AOK-Bundesverband, 2004, S. 46).

Tab. 1: Nachtestwahrscheinlichkeiten für eine KHK
(Deutscher Hausärzteverband & AOK-Bundesverband, 2004)

Nachtestwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit abhängig von Alter, Symptomatik und Belastungs-EKG-Ergebnis bei Frauen																		
Alter in Jahren	Nicht anginöser Brustschmerz						Atypische Angina pectoris ¹						Typische Angina pectoris					
	ST-Streckensenkung in mm von ... bis ...						ST-Streckensenkung in mm von ... bis ...						ST-Streckensenkung in mm von ... bis ...					
	0–	0,5–	1,0–	1,5–	2,0–	≥2,5	0–	0,5–	1–	1,5–	2,0–	≥2,5	0–	0,5–	1,0–	1,5–	2,0–	≥2,5
	0,4	0,9	1,4	1,9	2,4		0,4	0,9	1,4	1,9	2,4		0,4	0,9	1,4	1,9	2,4	
30–39	0,2%	0,7%	1,7%	3%	8%	24%	1%	4%	9%	16%	33%	63%	7%	24%	42%	60%	79%	93%
40–49	0,7%	3%	6%	11%	24%	53%	3%	12%	25%	39%	63%	86%	22%	53%	72%	84%	93%	98%
50–59	2%	8%	16%	28%	50%	78%	10%	31%	50%	67%	84%	95%	47%	78%	89%	94%	98%	99%
60–69 ²	5%	17%	33%	49%	72%	89%	21%	52%	72%	83%	93%	98%	69%	89%	95%	98%	99%	99,7%

Nachtestwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit abhängig von Alter, Symptomatik und Belastungs-EKG-Ergebnis bei Männern																		
Alter in Jahren	Nicht anginöser Brustschmerz						Atypische Angina pectoris ¹						Typische Angina pectoris					
	ST-Streckensenkung in mm von ... bis ...						ST-Streckensenkung in mm von ... bis ...						ST-Streckensenkung in mm von ... bis ...					
	0–	0,5–	1,0–	1,5–	2,0–	≥2,5	0–	0,5–	1–	1,5–	2,0–	≥2,5	0–	0,5–	1,0–	1,5–	2,0–	≥2,5
	0,4	0,9	1,4	1,9	2,4		0,4	0,9	1,4	1,9	2,4		0,4	0,9	1,4	1,9	2,4	
30–39	1,2%	5%	10%	19%	38%	68%	6%	21%	38%	55%	76%	92%	25%	68%	83%	91%	96%	99%
40–49	4%	13%	26%	41%	65%	87%	16%	44%	64%	78%	91%	97%	61%	86%	94%	97%	99%	99,6%
50–59	6%	20%	37%	53%	75%	91%	25%	57%	75%	86%	94%	98%	73%	91%	96%	98%	99%	99,8%
60–69 ²	8%	27%	45%	62%	81%	94%	32%	65%	81%	89%	96%	99%	79%	94%	97%	99%	99,5%	99,8%

1: Nicht für koronare Herzkrankheit typischer Brustschmerz

2: Die RSAV empfiehlt, die Zahlen in dieser Zeile auch für Patienten älter als 69 Jahre zu verwenden

 Nachtestwahrscheinlichkeit ≥90%

Begleiterkrankungen und Rauchen

Zu den wichtigsten Begleiterkrankungen der KHK zählen die Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen.

Obwohl derzeit keine randomisiert-kontrollierten Studien vorliegen, welche die langfristigen Auswirkungen der Beendigung des Rauchens auf die Mortalität von KHK-Patienten untersucht hätten, ist aus epidemiologischen Studien ableitbar, dass die Aufgabe des Nikotinkonsums positive Wirkungen auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität bei Patienten mit KHK erzielt. So ist davon auszugehen, dass diese Patienten bei einem Verzicht aufs Rauchen ihr relatives Risiko für kardial bedingte Todesursachen bzw. einen Herzinfarkt kurzfristig um 50 % senken können (Godlee, 2000, S. 85).

Blutdruck

⇒ Inwiefern eine Blutdrucksenkung bei einer KHK wirksam ist, ist bislang mit dieser isolierten Fragestellung noch nicht in randomisiert-kontrollierten Studien, sondern lediglich im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht worden. Gleichwohl lassen sich Erwartungen hinsichtlich einer positiven Wirkung von Blutdrucksenkungen aus sorgfältig durchgeführten Beobachtungsstudien und Studien zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen ableiten (Flack et al., 1995; Dahlof et al., 1991; Medical Research Council Working Party, 1992; Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group, 1991).

Die Darstellungen des Blutdrucks Ihrer Patienten orientiert sich an der WHO-Konvention von 1999 (S. 162).

Tab. 2: Blutdruckklassen nach WHO (1999)

Bezeichnung	systolisch mm Hg	diastolisch mm Hg
optimal	< 120	< 80
normal	120 – 129	80 – 84
Hoch normal	130 – 139	85 – 89
Hypertonie Grad 1	140 – 159	90 – 99
Hypertonie Grad 2	160 – 179	100 – 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	≥ 110

Sofern bei einem Patienten eine isolierte systolische Hypertonie vorliegt, ist für die adäquate Einstufung in eine der Blutdruckklassen hier allein der systolische Wert maßgeblich. Ein Blutdruckwert von bspw. 170/80 mmHg wird danach der Kategorie „Hypertonie Grad 2“ zugeordnet.

Bluthochdruck ist ein bedeutender Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen. Dabei sind sowohl lebensstilverändernde Maßnahmen ebenso wie effektive und sichere Antihypertensiva von großer Bedeutung, eventuell auch in Kombination mit Statinen, für die Prävention und Behandlung des Bluthochdrucks. Insbesondere Personengruppen mit einem höheren Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis und mit Diabetes mellitus als weiterer Erkrankung sollte hier eine erhöhte Aufmerksamkeit zuteil werden. Immer noch zeigen nationale Übersichtsstudien, dass der Bluthochdruck in der Bevölkerung zu selten diagnostiziert, unangemessen behandelt und häufig schlecht kontrolliert wird ([Williams et al., 2004](#)).

Vor diesem Hintergrund sind in jüngerer Zeit eine Reihe von Richtlinien veröffentlicht worden, denen verschiedene Zielsetzungen gemeinsam sind ([Donner-Banzhoff et al., 2000](#); [Chobanian et al., 2003](#); [Whitworth et al., 2003](#); [Williams et al., 2004](#)):

- Die Primärprävention von Bluthochdruck und kardiovaskulärer Erkrankung durch Veränderungen in der Ernährung und im Lebensstil der Bevölkerung
- Das Erkennen und die Therapie eines noch nicht diagnostizierten Bluthochdrucks zu verbessern, durch ein wiederholtes Screening und ein erhöhtes Bewusstsein für die Problematik in der Öffentlichkeit
- Dafür zu sorgen, dass antihypertensiv behandelte Patienten auch tatsächlich optimale Blutdruckwerte erreichen
- Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankung auch durch nicht pharmakologische Mittel zu mindern
- Die Patienten mit leichter Hypertonie zu identifizieren, die ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, z. B. ältere Patienten, Patienten mit ischämischer Herzerkrankung, Diabetiker, Patienten mit Endorganschädigungen oder Patienten mit multiplen Risikofaktoren
- Das kontinuierliche Einhalten einer antihypertensiven Therapie durch die Verbesserung in Auswahl und Anwendung entsprechender Medikamente, Minimierung von Nebenwirkungen und Erhöhung der Information und Wahlmöglichkeiten der Patienten

Eine Hypertonie gilt als bedeutender Risikofaktor für Herzerkrankung, Apoplex, Nephropathie, koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt ([Yusuf et al., 2004](#)). In der Literatur wurde ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckwertes und der Häufigkeit von Apoplex und Myokardinfarkt nachgewiesen ([Wicklmayr, Rett & Standl, 1999](#)).

Nach wie vor unklar ist die Ätiologie der mit 95 % dominant häufig auftretenden primären Hypertonie,

während lediglich für die restlichen 5 % Patienten mit sekundärer Hypertonie definitive Aussagen zu einer bspw. hormonellen oder reno-vaskulären Genese gemacht werden können (Wicklmayr, Rett & Standl, 1999). Eine arterielle Hypertonie lag 2000 bei über einem Viertel (26,4 %) der erwachsenen Weltbevölkerung vor, in höherem Alter sind etwa vier von zehn Erwachsenen daran erkrankt. Vor dem Hintergrund einer Zunahme in der jüngeren Vergangenheit (Hajjar & Kotchen, 2003) wird für das Jahr 2025 ein Anstieg der Hypertonie-Prävalenz in der erwachsenen Gesamtbevölkerung auf 29,2 % prognostiziert (Kearney et al., 2005). Die Einteilung der Blutdruck-Messwerte orientiert sich an der zu beobachtenden Normalverteilung, hiernach wird ab einem Grenzwert von 140/90 mm Hg von einer Hypertonie ausgegangen. Als normal gelten Werte unter 130/85, als hochnormal 130–139/85–89 mm Hg. Für die Klassifikation ist der jeweils höhere Wert zu berücksichtigen. Liegt der systolische Blutdruck über 140 (160 ab 65 Jahre) und der diastolische unter 90 mm Hg wird die Erkrankung als isolierte systolische Hypertonie definiert (Williams et al., 2004; zur Einteilung vgl. auch die WHO-Klassifikation, 1999). Im Grenzwertbereich ist neben dem Blutdruckmesswert auch das Vorhandensein anderer Risikofaktoren bedeutsam, außerdem sind mögliche Endorganschädigungen zu berücksichtigen. Insbesondere ist das 10-Jahres-Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis zu bestimmen. Hierfür kann bspw. die im vergangenen Feedback-Bericht ausführlich dargestellte SCORE-Risikoklassifikation (Keil et al., 2005) zugrundegelegt werden.

Für die Messung des Blutdrucks sollte ein standardisiertes Protokoll befolgt werden. Die Diagnose eines Bluthochdrucks erfordert mehrere Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Praxis und beim Patienten daheim. Bei ambulanter Blutdruckmessung gilt das Überschreiten eines durchschnittlichen Wertes von 125/80 innerhalb von 24 h bzw. tagsüber von 135/85 mm Hg als kritisch, wobei ein nächtliches Absinken um bis zu 15 mm Hg eintreten kann (Wicklmayr, Rett & Standl, 1999). Die Häufigkeit von Follow up-Messungen hängt in erster Linie von der Schwere der Hypertonie und der Variabilität der Blutdruckmesswerte ab. Bei stabilen Blutdruckwerten gilt eine halbjährliche Wiederholungsmessung als ausreichend.

Nicht medikamentöse Formen der Blutdrucksenkung umfassen Maßnahmen zur Senkung des Körpergewichts (BMI zwischen 20 und 25 kg/m²), die Verringerung der Salzzufuhr unter 100 mmol/Tag (weniger als 6 g NaCl/Tag), die Begrenzung des Alkoholkonsums auf maximal drei Einheiten/Tag (zwei für Frauen), die Ermunterung zu regelmäßiger aerobischer körperlicher Aktivität (zügiges Gehen) von mindestens 30 min/Tag (idealerweise möglichst täglich, wenigstens dreimal/Woche), sowie die Empfehlung, wenigstens fünf Portionen frisches Obst und Gemüse täglich zu verzehren und sich bei Speisen mit einem hohen Gesamtfettgehalt oder einem hohen Anteil saturierter Fette zurückzuhalten (Appel et al., 2003; Williams et al., 2004). Ergänzend hierzu wird Rauchen nahegelegt, auf das Rauchen zu verzichten. Möglicherweise kann auch eine psychotherapeutische Stressbewältigung angezeigt sein (Wicklmayr, Rett & Standl, 1999).

Eine Behandlung mit Antihypertensiva wird für Patienten mit andauerndem Bluthochdruck der WHO-Klasse II (ab 160/100 mm Hg) und der Klasse I (140–159/90–99 mm Hg) bei Komplikationen, Endorganschädigungen, Diabetes oder einem Risikoscore von mehr als 20 % empfohlen. Vorrangig erfolgt die medikamentöse Therapie mit Angiotensin konvertierenden Enzym (ACE)-Inhibitoren (bei Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion), Angiotensin II Rezeptor-Blockern (bei ACE-Inhibitor-Intoleranz), β -Blockern (bei Herzinfarkt und Angina), Kalzium-Antagonisten (bei älteren Patienten und isolierter systolischer Hypertonie) sowie Diuretika oder Thiaziden (bei älteren Patienten). Für die Kombination von Antihypertensiva empfiehlt die British Hypertension Society, die Patienten nach der Höhe der Renin-Konzentration zu differenzieren und nach dem „AB/CD“-Algorithmus zu behandeln. Dieser sieht für jüngere (unter 55 Jahre) Patienten eine initiale Therapie mit ACE-Hemmern oder β -Blockern (A oder B), für ältere (ab 55 Jahre) eine mit Kalzium-Antagonisten oder Diuretika (C oder D) vor. Wenn hierdurch der gewünschte Zielwert nicht erreicht wird, kann in einem zweiten Schritt auch die Kombination von A (oder B) mit C oder D erfolgen, in einem dritten die

von A (oder B) mit C und D sowie in einem vierten Schritt die weitere Hinzufügung bspw. eines α -Blockers (Williams et al., 2004).

Neben antihypertensiven Medikamenten besteht auch Evidenz für den Einsatz niedrigdosierten Aspirins (75 mg/Tag) vor allem zur Primär- und zur Sekundärprävention einer ischämischen kardiovaskulären Erkrankung sowie für den von Statinen, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutdruck und begleitenden kardiovaskulären Erkrankungen. Als Minimalzielwerte gelten ein Gesamtcholesterin unter 5,0 mmol/l (193,3 mg/dl) bzw. ein LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l (116,0 mg/dl) (Williams et al., 2004).

Tab. 3: Zwingende und mögliche Indikationen, Kontraindikationen und Vorsichtshinweise bei den Hauptklassen antihypertensiver Medikamente (Williams et al., 2004)

Medikamentenklasse	Zwingende Indikation	Mögliche Indikation	Vorsichtshinweis	Zwingende Kontraindikation
α -Blocker	Gutartige prostatiche Hypertrophie	–	Posturaler Hypotonus, Herzinsuffizienz ¹	Urininkontinenz
Angiotensin konvertierende Enzym-Hemmer	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion oder etablierte KHK, diabetische Nephropathie (Typ 1), sekundäre Apoplex-Prävention ⁵	Chronische Nierenerkrankung ² , diabetische Nephropathie (Typ 2), Nierenerkrankung mit Proteinurie	Niereninsuffizienz ² , periphere Gefäßerkrankung ³	Schwangerschaft, renovaskuläre Erkrankung ⁴
Angiotensin II Rezeptor-Blocker	Intoleranz von ACE-Hemmern, diabetische Nephropathie (Typ 2), Hypertonus mit linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz bei ACE-Hemmer intoleranten Patienten, nach Herzinfarkt	Linksventrikuläre Dysfunktion nach Herzinfarkt, Intoleranz anderer Antihypertensiva, Nierenerkrankung mit Proteinurie, chronische Nierenerkrankung ² , Herzinsuffizienz	Niereninsuffizienz, periphere Gefäßerkrankung ³	Schwangerschaft, renovaskuläre Erkrankung ⁴
β -Blocker	Herzinfarkt, Angina	Herzinsuffizienz ⁶	Herzinsuffizienz ⁶ , periphere Gefäßerkrankung, Diabetes (außer bei KHK)	Asthma oder chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Herzblock
Kalzium-Antagonisten (Dihydropyridine)	Ältere Patienten, isolierter systolischer Hypertonus	Angina	–	–
Kalzium-Antagonisten (Häufigkeit begrenzend)	Angina	Ältere Patienten	Kombination mit β -Blockern	Herzblock, Herzinsuffizienz
Thiazide oder thiazid-ähnliche Diuretika	Ältere Patienten, isolierter systolischer Hypertonus, sekundäre Apoplex-Prävention	–	–	Gicht ⁷

1: bei Herzinsuffizienz wenn als Monotherapie eingesetzt; 2: ACE-Hemmer oder Angiotensin II Rezeptor-Blocker können vorteilhaft sein bei chronischer Niereninsuffizienz, sollten aber nur mit Vorsicht, strenger Kontrolle und nach Beratung mit einem Spezialisten eingesetzt werden, wenn eine etablierte und signifikante Niereninsuffizienz vorliegt; 3: Vorsicht beim Verwenden von ACE-Hemmern oder Angiotensin II Rezeptor-Blockern bei peripherer Gefäßerkrankung wegen des Zusammenhangs mit einer renovaskulären Erkrankung; 4: ACE-Hemmern oder Angiotensin II Rezeptor-Blockern werden gelegentlich bei Patienten mit renovaskulärer Erkrankung unter Kontrolle eines Spezialisten eingesetzt; 5: in Kombination mit einem Thiazid oder thiazid-ähnlichem Diuretikum; 6: β -Blocker werden zunehmend eingesetzt, um eine stabile Herzinsuffizienz zu behandeln, können dies aber verschlimmern; 7: Thiazide oder thiazid-ähnliche Diuretika sind gelegentlich notwendig, um den Blutdruck von Gicht-Patienten zu kontrollieren, sie werden idealerweise mit Allopurinol kombiniert

Übersetzt aus Williams et al., 2004, British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management, Tab. 2, S. 638

Evidenz für einen bestimmten optimalen Blutdruck liegt bislang nicht vor. Als Richtlinie gilt aber der Befund der Studie „Hypertension Optimal Treatment“ (Hansson et al., 1998), nach der ein Blutdruck von 139/83 mm Hg als optimal für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und ein noch niedrigerer Blutdruck nicht als schädlich anzusehen ist. Da jedoch auch für Patienten mit Werten zwischen 139/83 und 150/90 mm Hg keine nennenswerten Nachteile in Kauf nehmen mussten, gilt der letztgenannte

Wert heute häufig als Minimalzielwert (Williams et al., 2004). Niedrigere Zielwerte gelten selbstverständlich für Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. Durch eine adäquate Behandlung der Hypertonie konnte die Apoplexrate um bis zu 42 %, die Herzinfarktrate um 14 % gesenkt werden (Collins et al., 1990). Allgemein zeigte sich ein etwas geringerer Nutzen für die MI-Reduktion (Wicklmayr, Rett & Standl, 1999).

Fettstoffwechsel und kardiovaskuläres Risiko

⇒ Aus epidemiologischen Studien ergeben sich konsistente Hinweise auf eine Risikoerhöhung im Sinne der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei erhöhten Cholesterinkonzentrationen.

Neben Ernährungs- und lebensstilbezogenen Maßnahmen sind Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels bei Patienten mit gesicherter KHK sinnvoll. Auch randomisiert-kontrollierte Studien konnten belegen, dass eine cholesterinsenkende Therapie mit Statinen eine relative Risikoreduktion um 25 % und mehr bezogen auf unterschiedliche Outcomes der koronaren Morbidität und Mortalität bewirken kann (Heart Protection Study Collaborating Group, 2002; Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study Group, 1998; Shepherd et al., 2002). Hierbei scheint die absolute Höhe des Cholesterinspiegels zu Beginn der Behandlung für den möglichen Nutzen eher nachrangig zu sein.

Zur Abschätzung des 10-Jahresrisikos für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis (CVD) wurde im Rahmen einer großen europäischen Multizentren-Studie das Risikobewertungssystem SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) entwickelt (Conroy et al., 2003). Hintergrund dieser erneuten Bemühungen um ein in der klinischen Praxis handhabbares Maß zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos waren vor allem Mängel des bislang häufig hierfür eingesetzten Framingham-Risikowertes. Dieser scheint das KHK-Risiko in europäischen Populationen systematisch zu überschätzen, außerdem wurden bei seiner Konstruktion „harte“ (tödlicher und nicht tödlicher Herzinfarkt) mit „weichen“ Endpunkten (Angina) vermischt, und nicht zuletzt gestattet er keine Adjustierung mit lokalen oder regionalen Daten.

Die SCORE-Risikoabschätzung erfolgte zunächst getrennt für sogenannte „Hochrisikoregionen“ (hierzu zählen die Autoren die skandinavischen Länder) und „Niedrigrisikoregionen“ (primär die Benelux- und Mittelmeeranrainerstaaten). Als Parameter fließen hier das Gesamtcholesterin sowie der systolische Blutdruck ein. Stratifiziert wird ferner nach dem Geschlecht, dem Raucherstatus und dem Alter der Patienten. Seit Frühjahr 2005 liegen spezifische Regionalrisikotabellen für Belgien, Schweden und Deutschland vor. Die in diesem Feedback-Bericht dargestellten SCORE-Werte basieren auf den Risikowahrscheinlichkeiten für die deutsche Bevölkerung (Keil et al., 2005, A1810).

Die SCORE-Risikowahrscheinlichkeiten für Deutschland sind auch separat über die Seiten des Instituts für Epidemiologie und Sozialmedizin der Uni Münster abrufbar:

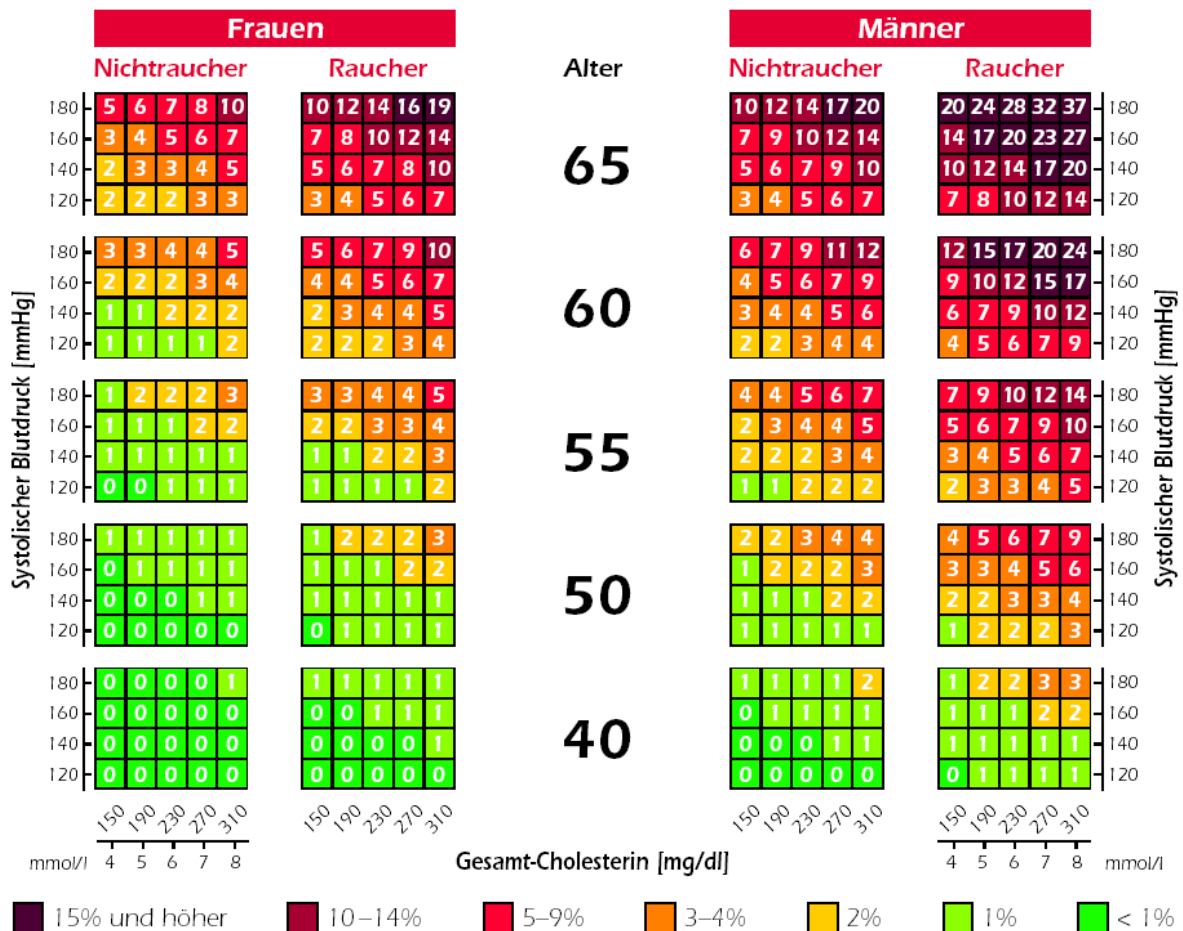
<http://medweb.uni-muenster.de/institute/epi/download/riskchart1.pdf>

Als Ergebnis der SCORE-Abschätzung zählen Patienten bereits ab einer Risikowahrscheinlichkeit von 5 % zur Personengruppe mit einem hohen Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis. Weitere einzelne Risikofaktoren sind ein LDL-Cholesterinwert ab 240 mg/dl und ein Blutdruck ab 180/110 mmHg. Ebenso fallen Patienten mit manifester KHK, pAVK, einer zerebrovaskulären Erkrankung oder Diabetiker mit Mikroalbuminurie in diese Gruppe.

Tab. 4: SCORE-Risikowahrscheinlichkeiten für Deutschland (Keil et al., 2005)

SCORE Deutschland

10-Jahres-Risiko für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankung in der deutschen Bevölkerung



Hierbei lassen sich eine Reihe prinzipiell modifizierbarer Risikofaktoren für einen Herzinfarkt benennen: nach den Befunden der INTERHEART-Studie (Yusuf et al., 2004) zählen hierzu eine Fettstoffwechselstörung, das Rauchen, andauernder Bluthochdruck, Übergewicht und psychosoziale Faktoren. Im Hinblick auf das Einzelrisiko hoher LDL-Cholesterinwert finden sich auch Hinweise auf die risikomindernde Auswirkung einer Behandlung mit Statinen (Colhoun et al., 2004).

Bei einem Vergleich des SCORE-Wertes mit dem Framingham-Risikowert im Hinblick auf die Vorhersage der Gesamtmortalität in einer amerikanischen Population asymptomatischer Erwachsener im Alter zwischen 50 und 75 Jahren erwies sich der SCORE-Wert als besserer Prädiktor (Aktas et al., 2004).

Obwohl die Autoren dieses SCORE-Bewertungssystem explizit für die Primärprävention konzipiert haben, halten sie ihren Ansatz auch für die Bewertung von Risikofaktoren bei bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung ausdrücklich für sinnvoll: „... the same major risk factors which are important in primary prevention remain important also in secondary prevention“ (Conroy et al., 2003, S. 998). Bitte betrachten Sie dennoch die von uns ermittelten Ergebniswerte als Mindest-

wahrscheinlichkeitsangaben. Das tatsächliche Risiko kann im Einzelfall je nach Vorgeschichte des Patienten, Alter und Komorbidität deutlich höher sein als in dieser statistischen Betrachtung.

Relevante Ereignisse

⇒ Aus dem Beschluss des Koordinierungsausschusses zur Einführung des DMP KHK ist zu entnehmen, dass evidenzbasierte Leitlinien ([Braunwald et al., 2002](#); [Gibbons et al., 2003](#); [Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1998](#)) nach Auffassung der beratenden Experten übereinstimmend eine Koronarangiografie in erster Linie für folgende Patientengruppen empfehlen ([Koordinierungsausschuss für ein DMP Koronare Herzkrankheit, 2003](#), S. 9):

- Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom entwickelt haben
- Patienten mit stabiler Angina pectoris trotz medikamentöser Therapie ([Canadian Cardiovascular Society - CCS Klasse III und IV](#))
- Patienten mit Hochrisikomerkmale bei der nicht-invasiven Vortestung, unabhängig von der Schwere der Angina pectoris
- Patienten mit Angina pectoris, die einen plötzlichen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben
- Patienten mit Angina pectoris und Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz

Auf gleicher Grundlage ergeben sich nach Auffassung der genannten Experten folgende allgemein konsenterte Empfehlungen zur interventionellen Therapie (S. 10–11). Im Einzelnen:

- Koronare Bypassoperationen ([aortocoronarer Venenbypass - ACVB](#)) für Patienten mit signifikanter linker Hauptstammstenose
- ACVB für Patienten mit Dreifäßerkrankung. Die Überlebensvorteil ist größer bei Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion (ejection fraction < 50%)
- ACVB für Patienten mit Zweifäßerkrankung mit einer signifikanten, proximalen Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIA) und entweder verminderter links-ventrikulärer Funktion (ejection fraction < 50%) oder nachweisbarer Ischämie bei nicht invasiver Untersuchung
- Perkutane Koronarintervention (PCI) für Patienten mit Zwei- oder Dreifäßerkrankung mit einer signifikanten proximalen RIA-Stenose und einem Situs, der für eine kathetergestützte Therapie geeignet ist und mit normaler linksventrikulärer Funktion und ohne behandeltem Diabetes mellitus
- PCI oder ACVB für Patienten mit Ein- oder Zweifäßerkrankung ohne signifikanter proximalen RIA-Stenose, aber mit einem großen Areal vitales Myokardium und Hochrisikokriterien nach nichtinvasiver Untersuchung.
- ACVB für Patienten mit Ein- oder Zweifäßerkrankung ohne signifikanter proximalen RIA-Stenose, die einen plötzlichen Herzstillstand oder anhaltende ventrikuläre Tachykardie überlebt haben
- PCI oder ACVB für Patienten mit vorausgegangenen PTCA und Rezidivstenose zusammen mit einem großen Areal von vitalem Myokardium oder mit Hochrisikokriterien nach nichtinvasiver Untersuchung
- PCI oder ACVB bei Patienten nach erfolgloser medikamentöser Therapie, bei denen eine Revaskularisierung mit zumutbarem Risiko durchgeführt werden kann.

Medikation

⇒ Bei der Pharmakotherapie ist zwischen prognostischer und symptomatischer Behandlungsindikation zu differenzieren. Die medikamentöse Strategie zielt in der Hauptsache entweder auf eine Minderung der pektinösen Beschwerden oder auf eine Verbesserung der Prognose der Erkrankung im Sinne einer Reduktion der Infarktrate oder der Mortalität. Bevorzugt werden sollen nach Auffassung der Mitglieder des Koordinierungsausschusses, die Empfehlungen zur Ausgestaltung des DMP KHK entwickelt haben, solche Medikamente, deren Nutzen und Sicherheit in randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) im Hinblick auf relevante Endpunkte nachgewiesen wurde.

Gerinnungshemmung:

Die Gabe von Acetylsalicylsäure ist bei Patienten mit manifester KHK oder mit ausgeprägtem vaskulärem Risiko hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (Reinfarktrate, Insultrate, tödliche vaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) ausreichend belegt. Unter Beachtung der Kontraindikationen und/oder Unverträglichkeiten sollten alle KHK-Patienten Thrombozyten-Aggregationshemmer erhalten ([Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001](#)).

Aus Metaanalysen ([Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002](#)) ergeben sich mittlere Risikoreduktionen im Hinblick auf Herzinfarkte, tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle um ca. 25 % über ca. zwei Jahre der Beobachtung bzw. Intervention nach einem Herzinfarkt oder hohem kardiovaskulärem Risiko.

Bei KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris dürfte die relative Risikoreduktion ausgeprägter sein und um ein Drittel gesenkt werden.

Absolut gesehen reduziert sich durch ASS-Gabe entsprechend der Metaanalyse das Risiko hinsichtlich vaskulärer Ereignisse über einen zweijährigen Zeitraum im Mittel von 14 % auf 10 %. Die Gesamtmortalitätsrate nimmt über die gleiche Zeitstrecke von 10,3 % auf 9,1 % ab.

Hieraus ergibt sich eine NNT (Number Needed to Treat: Zahl der zu behandelnden Patienten über die genannte Zeit, um ein Ereignis zu vermeiden)-Relation in Höhe von 25 bzw. 83 (Gesamtmortalität).

Sofern Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen ASS bestehen, scheint ein Ausweichen auf Clopidogrel sinnvoll zu sein. Eine gewisse Überlegenheit in der Wirksamkeit gegenüber ASS ist bislang jedoch nur in einer Studie ([Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events Steering Committee, 1996](#)) belegt worden.

Betablocker:

In der bereits erwähnten Beschlussempfehlung zur Einführung des DMP KHK heißt es hierzu: „Für die Behandlung der chronischen KHK, insbesondere nach akutem Myocardinfarkt, sind Betablocker hinsichtlich der Therapieziele (Reduktion der Sterblichkeit, Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Steigerung der Lebensqualität) Mittel der ersten Wahl, auch bei relativen Kontraindikationen. Dieser Nutzen ist besonders bei Risikokollektiven wie Diabetes-mellitus-Patienten überdurchschnittlich hoch. Insbesondere ist der Nutzen für folgende Wirkstoffe in RCTs belegt: Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol, Acebutolol, Timolol, Propranolol“ ([Koordinierungsausschuss für ein DMP Koronare Herzkrankheit, 2003, S. 7–8](#)).

Die Gabe von Betablockern bei Patienten mit KHK zeigt eine gute Wirksamkeitsrelation (NNT: 50 über ein Jahr Behandlung) selbst im Hinblick auf die Verbesserung von Gesamtmortalitätsraten. Zudem kann eine Langzeitbehandlung mit Betablockern bei Patienten mit stabiler A.p. Symptomatik auch eine

positive Wirkung auf die pektanginösen Beschwerden haben, die metaanalytischen Auswertungen zufolge ausgeprägter war als bei einer ACE-Hemmer-Therapie ([Heidenreich et al., 1999](#)).

Sofern gleichzeitig mit der KHK eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, und/oder ein Diabetes mellitus vorliegt, sind kardioselektive Betablocker zu bevorzugen.

Gerade Patienten mit diesen Erkrankungen und/oder mit hohem Alter profitieren besonders von einer Behandlung mit Betablockern. Zu beachten sind als Kontraindikationen, die gegen eine Betablockermedikation sprechen, u.a. akute Linksherzdekompensationen und höhergradiger AV-Block, die stattdessen eine Empfehlung für Nitrate bzw. Kalzium-Antagonisten nahelegen.

Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe von Betablockern und AT1-Blockern für Patienten mit Herzinsuffizienz angezeigt (vgl. ELITE II: [Pitt et al., 2000b](#), und ValHEFT: [Cohn et al., 2001](#)).

ACE-Hemmer:

Auch für ACE-Hemmer bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion ist gemäß der umfassenden Studienlage mit einer guten Wirksamkeit zu rechnen. Insbesondere in zwei großen Studien (HOPE: [Yusuf et al., 2000](#); EUROPA: [Fox et al., 2003](#)) konnte dies nachgewiesen werden. Nach einer systematischen Übersichtsarbeit ([ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998](#)) ergeben sich Wirksamkeitsrelationen für eine zweijährigen Interventionszeitraum im Sinne der NNT von 43 (Reinfarktrate) bzw. von 17 (Gesamtmortalitätsrate).

Nitrate und Kalziumantagonisten sind in der Therapie der KHK als symptomatisch wirkende Arzneimittel etabliert. Allerdings sprechen die Ergebnisse der ALLHAT-Studie dafür, vor der Vergabe von ACE-Hemmern oder Kalzium-Antagonisten zunächst die Effektivität eines Diuretikums zu prüfen ([ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002](#)).

CSE-Hemmer:

Zur Sekundärprävention der KHK sind Cholesterin-Synthese-Hemmer („Statine“) nach aktueller Studienlage von Nutzen für die Prognose dieser Patienten. Die Wirksamkeitsrelation im Hinblick auf die Reduktion koronarer Ereignisse ist mit einer NNT von 30 aus 3,2 Jahre Beobachtungszeit bei älteren Patienten (PROSPER: [Shepherd et al., 2002](#)) bzw. mit einer NNT von 32 bei jüngeren Hochrisikopatienten auf 5,5 Jahren Beobachtungszeit ([Heart Protection Study Collaborating Group, 2002](#)) eher günstig. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse von 14 randomisiert kontrollierten Studien zur Statintherapie wurde über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4,7 Jahren eine 19 %ige Senkung der Rate für fatale Koronarereignisse ermittelt ([Baigent et al., 2005](#)). Das Patientenkollektiv (über 90.000 Probanden) war von der Alterszusammensetzung heterogen, zu 24 % weiblich und nur 46 % der Beteiligten wiesen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die jeweilige Interventionsstudie keine kardiovaskulären Ereignisse oder Erkrankungen auf. In ähnlicher Größenordnung wie die in der Meta-Analyse ermittelte Reduktion der Rate fataler Koronarereignisse wurden auch Rückgänge für tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte, Schlaganfälle und Revaskularisierungsmaßnahmen bestätigt. Die Wirksamkeit scheint dabei im Zeitverlauf zuzunehmen, aber bereits im ersten Anwendungsjahr zeigten sich – über alle Studien gesehen – zwischen Interventions- und Kontrollgruppe signifikante Unterschiede hinsichtlich der genannten Ergebnismaße. Dabei scheint das Ausmaß der Risikoreduktion relativ proportional bzw. kontinuierlich zur Senkung der LDL-Werte zu verlaufen, ohne dass beispielsweise Schwellenwertphänomene auszumachen wären. Die absolute Risikoreduktion im Sinne der Vermeidung fataler Koronarereignisse über eine mittlere Beobachtungsdauer von 4,7 Jahren von 17,8 % auf 14,1 % würde zu einer Number needed to treat in Höhe von 27 führen. Die Autoren der Meta-Analyse geben folgende zusätzliche Interpretationen zur Verdeutlichung des absoluten Nutzens einer langjährigen Statintherapie: Insgesamt lassen sich bei etwa 48 (95 % KI 39–57)

von 1.000 über die hier betrachtete Zeitstrecke mit Statinen behandelten Patienten mit einer vorbestehenden KHK schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse vermeiden. In der Patientengruppe ohne diese Vorerkrankung wäre mit einer Differenz von 25 Ereignissen zu rechnen.

Aus den Beschlussempfehlungen des Koordinierungsausschuss zur Einführung eines DMP KHK ist zu entnehmen, dass für folgende Wirkstoffe im Rahmen von RCT's der Nutznachweis belegt sei: „bei stabiler Angina pectoris und nach akutem Koronarsyndrom: Simvastatin; nach akutem Koronarsyndrom: Simvastatin und Pravastatin“ (Koordinierungsausschuss für ein DMP Koronare Herzkrankheit, 2003, S. 8; relevante Studien: [Heart Protection Study Collaborating Group, 2002](#); [Sacks et al., 1996](#); [Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study Group, 1998](#); [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994](#)).

Es ist zu erwarten, dass sich die erwarteten Effekte erst bei einer längere Zeit aufrechterhaltenden Therapie einstellen, was im Hinblick auf Komorbidität und Compliance des Patienten zu bedenken ist.

Differenzialtherapie mit Kalziumantagonisten

Ines Schwang und Reinhard Griebenow

⇒ Kalziumantagonisten (CAA) sind sowohl für die unterschiedlichen Krankheitsstadien der koronaren Herzkrankheit als auch zur Behandlung der häufig mit der koronaren Herzkrankheit assoziierten Begleiterkrankung arterielle Hypertonie wissenschaftlich überprüft und klinisch eingesetzt worden. Mit zunehmendem Einsatz der interventionellen Therapie der koronaren Herzkrankheit ist der Stellenwert der medikamentös-konservativen Therapie neu zu überprüfen und zu definieren. Das DMP Koronare Herzkrankheit fragt in diesem Zusammenhang nur summarisch ab, ob eine Therapie mit Kalziumantagonisten durchgeführt wird oder nicht.

Tab. 5: Eigenschaften, Gegenanzeigen, Anwendungsbeschränkungen und Behandlungszulassungen von Kalziumantagonisten

Name	Eigenschaften			Gegenanzeigen / Anwendungsbeschr.	Zulassung für Hypertonie-Behandlung	Zulassung für KHK-Behandlung
	h	Puls	kar.I.			
Amlodipin	> 24	↔	↔	ja, ¹	ja	ja
Felodipin	24	↔-↑	↔-↑	ja, ¹	ja	
Isradipin	< 21	↔	↔	ja	ja	
Lacidipin	24	↔	↔	ja	ja	
Lercanidipin	24	↔	↔	ja	ja	
Nicardipin	8	↔-↑	↔-↑	ja	ja	ja
Nifedipin Tbl	5	↑	(↑)	ja	ja	ja
Nifedipin ret	12	↔-↑	(↑)	ja	ja	ja ³
Nifedipin CC/GITS	24	↔-↑	↔	*	*	*
Nilvadipin	24	↔-↑	↔-↑	ja	ja	
Nisoldipin	8-10	↑	(↑)	ja	ja	ja
Nitrendipin	12	↔-↑	↔-↑	ja	ja	
Verapamil	11	↓	↓	ja ²	ja	ja
Diltiazem	6	↓	↓	ja ²	ja	ja

h: Wirkdauer in Stunden, Puls: Herzfrequenz, kar. I.: kardiale Inotropie, ↔: kein Einfluss, ↑: Erhöhung, ↓: Absenkung; Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen gelten für Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III bis IV, 1: von den Leitlinien als Reservemedikation für persistierend hypertone Patienten mit Herzinsuffizienz erwähnt, 2: Gegenanzeige, 3: nur 20mg ret., *: in Deutschland nicht erhältlich; Angaben mod. nach Dominiak & Häuser (2002) u. Rote Liste (2005)

Demgegenüber ist in Rechnung zu stellen, dass es sich bei den Kalziumantagonisten um eine sowohl chemisch als auch pharmakologisch inhomogene Substanzklasse handelt, deren Einsatz sowohl auf dem Hintergrund des individuellen Wirkprofils als auch Krankheitsstadien-spezifisch zu bewerten ist.

Die Tabelle 5 auf der vorangegangenen Seite enthält folgende Informationen: die wichtigsten Eigenschaften, Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen von Kalziumantagonisten bei Herzinsuffizienz und die sowohl für die Behandlung einer koronaren Herzkrankheit als auch einer arteriellen Hypertonie bzw. die nur für die Behandlung einer arteriellen Hypertonie zugelassenen Kalziumantagonisten.

Nachfolgend werden daher die Datenlage und Empfehlungen für den Einsatz von CAA für die unterschiedlichen Krankheitsstadien der koronaren Herzkrankheit sowie die Kombination aus arterieller Hypertonie und koronarer Herzkrankheit betrachtet.

Bezogen auf die einzelnen Stadien der koronaren Herzkrankheit sollen dabei

- a) die stabile Angina pectoris,
- b) das akute Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI, und der ST-Hebungsinfarkt, STEMI),
- c) die Sekundärprophylaxe nach Infarkt und
- d) der Einsatz von CAA bei manifester Herzinsuffizienz im einzelnen betrachtet werden.
- e) Darüber hinaus soll der Einsatz von Kalziumantagonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und persistierender arterieller Hypertonie erörtert werden.

(a) Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ([Dietz & Rauch, 2003](#)) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ([Julian et al., 1997](#)) empfehlen die Kalziumantagonisten zur symptomatischen Behandlung der stabilen Angina pectoris, ohne dass für sie eine prognoseverbessernde Wirkung nachgewiesen worden sei. Letzteres führt dann auch zur der Empfehlung zunächst β -Blocker einzusetzen und CAA nur bei Unverträglichkeit gegenüber β -Blockern als Medikament der zweiten Wahl zu berücksichtigen.

Neuere Daten bestätigen dieses Bild: So waren Verapamil (240 mg retard, 2 x 1?) und Metoprolol (200 mg/Tag) symptomatisch gleich gut wirksam, die kardiovaskuläre Mortalität im übrigen in beiden Gruppen gleich (APISIS-Studie, [Rehqvist et al., 1996](#)). In der TIBET-Studie ([Fox et al., 1996](#)) reduzierten Nifedipin (40 mg retard/Tag) und Atenolol (100 mg/Tag) ischämische Episoden signifikant und in vergleichbarem Ausmaß gegenüber Placebo, eine Kombination beider brachte aber keinen zusätzlichen Effekt. Demgegenüber führte die Gabe von Amlodipin (10 mg/Tag, CAPE-Studie, [Deanfield et al., 1994](#)) bei Patienten, die zu zwei Dritteln bereits einen β -Blocker in der Basismedikation hatten, zu einer weiteren Reduktion ischämischer Episoden. Dies war umgekehrt auch der Fall, wenn Atenolol auf eine Medikation mit Amlodipin aufaddiert wurde (CAPE II-Studie, [Deanfield et al., 2002](#)). Dagegen konnte die zusätzliche Gabe eines Nitrates zu einer Basismedikation mit Diltiazem (300 mg/Tag, [Deanfield et al., 2002](#)) keine über die bereits durch Diltiazem bewirkte Reduktion hinaus gehende Abnahme ischämischer Episoden erreichen.

Hinsichtlich prognostisch relevanter Endpunkte hat die ACTION-Studie ([Lubsen et al., 2005](#)) zeigen können, dass die Medikation mit höchst retardiertem Nifedipin-GITS (60 mg/Tag, in Deutschland nicht erhältlich) bei Patienten mit der Kombination aus koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie, von denen knapp 80 % bereits einen β -Blocker erhielten, keine Auswirkungen auf die Gesamtmortalität oder die Entstehung eines akuten Myokardinfarktes hatte, was ähnlich auch für Nisoldipin (40 mg/Tag, NICOLE-Studie, [Dens et al., 2003](#)) und Amlodipin (10 mg/Tag, PREVENT-Studie, [Pitt et al., 2000a](#)) gilt.

Zusammenfassend können CAA mithin zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris eingesetzt werden. Unter diesem Aspekt kann eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei

Therapie mit einem β -Blocker erwartet werden. Wichtig ist der Hinweis, dass ausschließlich retardierte Formulierungen eingesetzt werden sollen (Griebenow, 1999), sofern die Pharmakokinetik der Substanz (wie etwa im Fall des Amlodipins) nicht bereits ein entsprechendes Verhalten gewährleistet. Eine Kombination von β -Blocker und CAA sollte nur erfolgen, wenn eine persistierende Angina pectoris-Symptomatik und/oder eine nicht ausreichend eingestellte arterielle Hypertonie dies erforderlich machen (und keine Kontraindikationen vorliegen).

(b) Wegen ungünstiger klinischer Ergebnisse werden Kalziumantagonisten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nicht empfohlen (Bertrand et al., 2002; Hamm, 2004a, 2004b; van de Werf et al., 2003). Während Nicht-Dihydropyridine prinzipiell auch für den Einsatz bei instabiler Angina pectoris zugelassen sind, sind die für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit zugelassenen Dihydropyridine im übrigen formal bei instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt (in den ersten vier Wochen post Infarkt) kontraindiziert (Rote Liste, 2005).

(c) Erwähnenswerte Daten zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt liegen lediglich für Verapamil (DAVIT II, Danish Verapamil Infarction Trial II, 1990; Vaage-Nilsen et al., 1995) und Diltiazem (MDPIT, Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group, 1988) vor: Hier konnte nach Therapiebeginn innerhalb der ersten zwei Wochen nach Infarkt gezeigt werden, dass bei Patienten ohne klinisch manifeste Herzinsuffizienz die Mortalität signifikant gesenkt werden kann. Während Verapamil bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Prognose nicht beeinflusst, wurde sie bei solchen Patienten durch Diltiazem verschlechtert. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist zu fragen (ähnlich wie die Sekundärprophylaxe mit β -Blockern in der Postinfarktphase), ob sie in der heutigen Zeit noch Gültigkeit haben, da zumindest ein denkbarer Teil dieses klinischen Effektes im Sinne einer antiischämischen Wirkung in der Regel heute sicherer und effektiver durch katheterinterventionelle Verfahren erreicht werden kann. Trotzdem kann sich für die genannten Substanzen hier im Einzelfall eine Nischenindikation ergeben.

(d) Zum Syndromkomplex Herzinsuffizienz liegen nur sporadische Daten vor: Während CAA bei Patienten mit systolischer Dysfunktion (im Sinne einer herabgesetzten Ejektionsfraktion) ohne aber schon klinisch manifeste Symptome bisher nicht untersucht worden sind, liegen bei Patienten im NYHA-Stadium II bis IV lediglich Daten für Amlodipin und Felodipin vor: In den Studien PRAISE I (Amlodipin 10 mg/Tag, Packer et al., 1996) und VheFT III (Felodipin 10 mg/Tag, Cohn et al., 1997) hatten die genannten Kalziumantagonisten im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Prognose bei Patienten, die bereits eine Basistherapie mit einem ACE-Hemmer erhielten. Mithin ergibt sich für den Einsatz von CAA keine spezifische Indikation bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Zusammenfassend ergeben sich in der symptomatischen Therapie der Angina pectoris, der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt und bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz nur in Ausnahmefällen primär auf die genannten Indikationen bezogene Einsatzmöglichkeiten für CAA.

(e) Ein potenziell breiterer Einsatz könnte sich ergeben, wenn parallel zur Durchführung einer indikationsspezifischen Therapie (z. B. Basistherapie der Herzinsuffizienz) eine (dann immer noch nicht ausreichend eingestellte) arterielle Hypertonie behandelt werden muss. Nachfolgend soll daher dargestellt werden, ob sich für Patienten mit KHK durch den Einsatz von CAA zur Blutdrucksenkung besonderer Nutzen oder Risiken ergeben. CAA werden als Medikamente der ersten Wahl zur Blutdrucksenkung empfohlen (Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga, Deutsche Hochdruckliga & Deutsche Hypertonie Gesellschaft, 2005). Für Patienten mit bereits klinisch manifester koronarer Herzkrankheit haben mehrere Studien zeigen können, dass als Antihypertensiva eingesetzte CAA das Risiko für eine Progression der koronaren Herzkrankheit nicht erhöhen.

Die ALLHAT-Studie (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002) beinhaltete einen hohen Prozentsatz von Patienten mit bereits klinisch manifester KHK: Hier

schnitt der CAA Amlodipin (10 mg/Tag) hinsichtlich der koronaren Morbidität und Mortalität identisch wie das Diuretikum Chlorthalidon und der ACE-Hemmer Lisinopril ab. In der VALUE-Studie ([Julius et al., 2004](#)) hatten knapp 50 % der eingeschlossenen Patienten bereits eine nachgewiesene koronare Herzkrankheit. Der Therapievergleich von Amlodipin (10 mg/Tag) mit Valsartan (160 mg/Tag) (beide ggf. kombiniert mit einem Thiazid) zeigte keinen Unterschied hinsichtlich der nachfolgend beobachteten kardialen Morbidität und Mortalität. Die INVEST-Studie ([Pepine et al., 2003](#)) untersuchte Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie. Die beiden Therapiestrategien auf Basis von Verapamil ret. (max. 360 mg/Tag) und Atenolol (max. 100 mg/Tag) (je nach Blutdruckwirkung ergänzt durch Trandolapril und ein Thiazid) hatten keinerlei unterschiedlichen Effekt auf die Gesamtmortalität und die Zahl nicht tödlicher Myokardinfarkte. Es ergibt sich mithin zumindest für die in den o. g. Studien getesteten CAA kein Anhalt dafür, dass ihr Einsatz als Antihypertensiva den klinischen Verlauf einer begleitenden KHK verschlechtert.

Ein uneinheitlicheres Bild ergibt sich hinsichtlich der Frage, inwieweit CAA bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie die Entstehung einer Herzinsuffizienz fördern bzw. deren klinischen Verlauf negativ beeinflussen können: In der oben erwähnten ACTION-Studie ([Lubsen et al., 2005](#)) erhielten bereits mehr als ein Drittel der Patienten einen ACE-Hemmer, knapp 80 % einen β -Blocker und gut ein Viertel der Patienten ein Diuretikum als Basistherapie. Die zusätzliche Gabe von Nifedipin-GITS senkte (im Vergleich zu Placebo) die Zahlen neuer Fälle von Herzinsuffizienz signifikant. In der VALUE-Studie ([Julius et al., 2004](#)) wurden im Amlodipin- und Valsartan-Arm gleich viele Fälle einer neu aufgetretenen tödlichen oder nicht tödlich verlaufenden Herzinsuffizienz beobachtet.

Lediglich in der ALLHAT-Studie ([ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002](#)) schnitt der Kalziumantagonist Amlodipin (10 mg/Tag) schlechter ab als das Diuretikum Chlorthalidon bzw. der ACE-Hemmer Lisinopril. Allerdings haben die Studienleiter nie die methodische Kritik auflösen können, dass es sich bei den bereits sehr früh nach Studienbeginn auffällig gewordenen Patienten um solche handelte, die in der Vormedikation (90 % aller ALLHAT-Patienten standen vor Studienbeginn bereits unter einer antihypertensiven Therapie) ein Diuretikum aufwiesen, dessen Entzug eine bereits vorbestehende Herzinsuffizienz demaskierte.

Zusammenfassend ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine eindeutigen Hinweise darauf, dass bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die über die indikationsspezifische Basismedikation hinaus eine zusätzliche Substanz zur Blutdrucksenkung benötigen, CAA das Neuauftreten einer Herzinsuffizienz begünstigen. Die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien ([Hoppe et al., 2005](#); [Swedberg et al., 2005](#)) empfehlen daher lediglich die Kalziumantagonisten Amlodipin und Felodipin für Patienten, bei denen trotz einer Basistherapie mit einem ACE-Hemmer/AT1-Blocker, einem β -Blocker und ggf. einem Diuretikum eine immer noch nicht ausreichend eingestellte arterielle Hypertonie vorliegt, berücksichtigen dabei allerdings nicht, dass eine Basistherapie mit einem β -Blocker in den begründenden Studien ein Ausschlusskriterium darstellte. Nicht unerwähnt bleiben soll darüber hinaus der denkbare Einsatz von Nicht-Dihydropyridinen zur Frequenzregularisierung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern.

Überweisungskriterien

⇒ Aus der Beschlussempfehlung zur Einführung des DMP KHK ist zu entnehmen, dass bei folgenden Indikationen/Anlässen eine Überweisung/Weiterleitung zur Mitbehandlung und zur erweiterten Diagnostik und Risikostratifizierung von Patienten mit chronischer KHK zum jeweils qualifizierten Facharzt / zur qualifizierten Einrichtung bzw. bei psychotherapeutischer Mitbehandlung zum Psychotherapeuten erfolgen soll ([Koordinierungsausschuss für ein DMP Koronare Herzkrankheit, 2003](#), S. 12–13):

- zunehmende oder erstmalige Angina pectoris Beschwerden

- neu aufgetretene Herzinsuffizienz
- neu aufgetretene oder symptomatische Herzrhythmusstörungen
- medikamentöse Non-Responder
- Patienten mit Komorbiditäten (z.B. Hypertonie, Diabetes, Depression)
- Mitbehandlung von Patienten mit zusätzlichen kardiologischen Erkrankungen (z.B. Klappenvitien)
- Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik und Therapie
- Durchführung der invasiven Diagnostik und Therapie
- Rehabilitation
- Psychiatrische/Psychotherapeutische Mitbehandlung
- Schulung von Patienten.

Indikationen zur stationären Behandlung von Patienten mit chronischer KHK in einer qualifizierten stationären Einrichtung sind insbesondere (S. 13):

- akutes Koronarsyndrom
- Verdacht auf lebensbedrohliche Dekompensation von Folge- und Begleiterkrankungen (z.B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus)
- im Einzelfall: Patienten, bei denen eine invasive Diagnostik und Therapie indiziert ist.

Schulung

Aus den Beschlussempfehlungen zur Einführung des DMP KHK ist die Erwartung zu entnehmen, dass Patientenschulungen zur „besseren Bewältigung des Krankheitsverlaufs und zur Befähigung zu informierten Patientenentscheidungen“ dienen ([Koordinierungsausschuss für ein DMP Koronare Herzkrankheit, 2003](#), S. 18) Es gälte ärztlicherseits zu prüfen, ob der Patient von strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen (z. B. Antikoagulation, Diabetes mellitus, Hypertonie) und publizierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen profitieren kann. Der bestehende Schulungsstand der Versicherten soll berücksichtigt werden.

Für rauchende KHK-Patienten wird darüber hinaus eine ärztliche Aufklärung des Patienten über die besonderen Risiken des Rauchens für Patienten mit KHK empfohlen, verbunden mit spezifischen Beratungsstrategien und der dringenden Empfehlung, das Rauchen aufzugeben. Ferner gelten die folgenden Empfehlungen ([Koordinierungsausschuss für ein DMP Koronare Herzkrankheit, 2003](#), S. 6):

- Der Raucherstatus sollte bei jedem Patienten bei jeder Konsultation erfragt werden.
- Raucher sollten in einer klaren starken und persönlichen Form dazu motiviert werden, mit dem Rauchen aufzuhören.
- Es ist festzustellen, ob der Raucher zu dieser Zeit bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen.
- Professionelle, z. B. verhaltenspsychologische Beratungshilfen sollten für änderungsbereite Raucher zur Verfügung gestellt werden.
- Möglichst in der ersten Woche nach dem Ausstiegsdatum sollten Folgekontakte vereinbart werden.

Literatur



- [ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group \(1998\)](#). Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*, 1998, 97 (22), 2202–2212.
- [Aktas, M. K., Ozduran, V., Pothier, C. E., Lang, R. & Lauer, M. S. \(2004\)](#). Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *Journal of the American Medical Association*, 292 (12), 1462–1468.
- [ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group \(2002\)](#). 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). *Journal of the American Medical Association*, 288 (23), 2981–2997.
- [Antithrombotic Trialists' Collaboration \(2002\)](#). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal*, 324 (7329), 71–86.
- [Appel, L. J., Champagne, C. M., Harsha, D. W., Cooper, L. S., Obarzanek, E., Elmer, P. J., Stevens, V. J., Vollmer, W. M., Lin, P. H., Svetkey, L. P., Stedman, S. W., Young, D. R., on behalf of the Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group \(2003\)](#). Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: Main results of the PREMIER clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 289 (16), 2083–2093.
- [Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., Kirby, A., Sourjina, T., Peto, R., Collins, R., Simes, R.; Cholesterol Treatment Trialists' \(CTT\) Collaborators \(2005\)](#). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366 (9493), 1267–1278.
- [Bertrand, M. E., Simoons, M. L., Fox, K. A. A., Wallentin, L. C., Hamm, C. W., McFadden, E., De Feyter, P. J., Specchia, G. & Ruzylo, W. \(2002\)](#). Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 23 (23), 1809–1840.
- [Braunwald, E., Antman, E. M., Beasley, J. W., Califf, R. M., Cheitlin, M. D., Hochman, J. S., Jones, R. H., Kereiakes, D., Kupersmith, J., Levin, T. N., Pepine, C. J., Schaeffer, J. W., Smith, E. E. 3rd., Stewart, D. E., Theroux, P., Gibbons, R. J., Alpert, J. S., Faxon, D. P., Fuster, V., Gregoratos, G., Hiratzka, L. F., Jacobs, A. K., Smith, S. C. Jr.; American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Committee on the Management of Patients With Unstable Angina \(2002\)](#). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*, 106 (14), 1893–1900.
- [Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L. Jr., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T. Jr., Roccella, E. J.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee \(2003\)](#). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *Journal of the American Medical Association*, 289 (19), 2560–2572.

- Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events Steering Committee (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 348 (9038), 1329–1339.
- Cohn, J. N., Tognoni, G.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators (2001). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 345 (23), 1667–1675.
- Cohn, J. N., Ziesche, S., Smith, R., Anand, I., Dunkman, W. B., Loeb, H., Cintron, G., Boden, W., Barch, L., Rochin, P. & Loss, L.; Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group (1997). Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Circulation*, 96 (3), 856–863.
- Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N., Hitman, G. A., Neil, H. A., Livingstone, S. J., Thomason, M. J., Mackness, M. I., Charlton-Menys, V. & Fuller, J. H., on behalf of the CARDS investigators (2004). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364 (9435), 685–696.
- Collins, R., Peto, R., MacMahon, S., Hebert, P., Fiebach, N. H., Eberlein, K. A., Godwin, J., Qizilbash, N., Taylor, J. O., Hennekens, C. H. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335 (8693), 827–838.
- Conroy, R. M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R. G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L. & Graham, I. M., on behalf of the SCORE project group (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*, 24 (11), 987–1003.
- Dahlof, B., Lindholm, L. H., Hansson, L., Schersten, B., Ekblom, T. & Wester, P. O. (1991). Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 338 (8778), 1281–1285.
- Danish Verapamil Infarction Trial II (1990). Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). *American Journal of Cardiology*, 66 (10), 779–785.
- Deanfield, J. E., Detry, J. M., Lichtlen, P. R., Magnani, B., Sellier, P. & Thaulow, E. (1994). Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *Journal of the American College of Cardiology*, 24 (6), 1460–1467.
- Deanfield, J. E., Detry, J. M., Sellier, P., Lichtlen, P. R., Thaulow, E., Bultas, J., Brennan, C., Young, S. T. & Beckerman, B; CAPE II Trial Investigators (2002). Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: Effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 40 (5), 917–925.
- Dens, J. A., Desmet, W. J., Coussement, P., De Scheerder, I. K., Kostopoulos, K., Kerdsinchai, P., Supanantarook, C. & Piessens, J. H. (2003). Long term effects of nisoldipine on the progression of coronary atherosclerosis and the occurrence of clinical events: the NICOLE study. *Heart*, 89 (8), 887–892.
- Deutsche Hochdruckliga & Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2005). *Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie*. Heidelberg: Deutsche Hochdruckliga.

- Deutscher Hausärzteverband & AOK-Bundesverband (Hrsg.) (2004). *Hausarzt Handbuch Koronare Herzkrankheit. Das Handbuch zum Disease-Management-Programm (DMP) KHK*. München: Med. Komm.
- Diamond, G. A. & Forrester, J. S. (1979). Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *New England Journal of Medicine*, 300 (24), 1350–1358.
- Dietz, R. & Rauch, B. (2003). Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Zeitschrift für Kardiologie*, 92 (6), 501–521.
- Dominiak, P. & Häuser, W. (2002). Pharmakodynamik der Dihydropyridine und Nicht-Dihydropyridine. In G. Bönner & P. Dominiak (Hrsg.), *Kalziumantagonisten-Handbuch* (S. 87–159). Stuttgart: Schattauer.
- Donner-Banzhoff, N., Echterhoff, H. H., Hense, H.-W., Kunz, R., Sawicki, P., Thürmann, P., Jonitz, G., Ollenschläger, G. (2000). *Leitlinien-Clearing-Bericht „Hypertonie“*. Köln: Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung.
- Flack, J. M., Neaton, J., Grimm, R. Jr., Shih, J., Cutler, J., Ensrud, K. & MacMahon, S.; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1995). Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation*, 92 (9), 2437–2445.
- Fox, K. M., Mulcahy, D., Findlay, I., Ford, I. & Dargie, H. J. (1996). The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *European Heart Journal*, 17 (1), 96–103.
- Fox, K. M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (2003). 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*, 362 (9386), 782–788.
- Gibbons, R. J., Abrams, J., Chatterjee, K., Daley, J., Deedwania, P. C., Douglas, J. S., Ferguson T. B. Jr., Fihn, S. D., Fraker, T. D. Jr., Gardin, J. M., O'Rourke, R. A., Pasternak, R. C., Williams, S. V., Alpert, J. S., Antman, E. M., Hiratzka, L. F., Fuster, V., Faxon, D. P., Gregoratos, G., Jacobs, A. K., Smith, S. C. Jr.; American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina (2003). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*, 107 (1), 149–158.
- Godlee, F. (Hrsg.) (2000). *Clinical Evidence, Die besten Studien für die klinische Praxis*. Bern: Huber.
- Griebenow, R. (1999). Nitrovasodilatoren und Calciumantagonisten. In R. Griebenow, H. Gülker, P. Dominiak & H. M. Piper (Hrsg.), *Autonomes Nervensystem und koronare Herzkrankheit* (S. 285–294). Nürnberg: Novartis.
- Grol, R. & Grimshaw, J. (2003). From best evidence to best practice: Effective implementation of change in patients' care. *Lancet*, 362 (9391), 1225–1230.
- Hajjar, I. & Kotchen, T. A. (2003). Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1998–2000. *Journal of the American Medical Association*, 290 (2), 199–206.

- Hamm, C. W. (2004a). Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Zeitschrift für Kardiologie*, 93 (1), 72–90.
- Hamm, C. W. (2004b). Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: ACS mit ST-Hebung. *Zeitschrift für Kardiologie*, 93 (4), 324–341.
- Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlof, B., Elmfeldt, D., Julius, S., Menard, J., Rahn, K. H., Wedel, H., Westerling, S. (1998). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 351 (9118), 1755–1762.
- Heart Protection Study Collaborating Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360 (9326), 7–22.
- Heidenreich, P. A., McDonald, K. M., Hastie, T., Fadel, B., Hagan, V., Lee, B. K. & Hlatky, M. A. (1999). Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *Journal of the American Medical Association*, 281 (20), 1927–1936.
- Hoppe, U. C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H. K., Osterspey, A., Schmaltz, A. A. & Erdmann, E. (2005). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*, 94 (8), 488–509.
- Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., Thomson O'Brien, M. A. & Oxman, A. D. (2003). Audit and feedback: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Systematic Review*, (3), CD000259.
- Julian, D. G., Bertrand, M. E., Hjalmarsson, A., Fox, K., Simoons, M. L., Ceremuzynski, L., Maseri, A., Meinertz, T., Meyer, J., Pyörälä, K., Rehnqvist, N., Tavazzi, L. & Treasure, T. (1997). Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 18 (3), 394–413.
- Julius, S., Kjeldsen, S. E., Weber, M., Brunner, H. R., Ekman, S., Hansson, L., Hua, T., Laragh, J., McInnes, G. T., Mitchell, L., Plat, F., Schork, A., Smith, B. & Zanchetti, A.; VALUE trial group (2004). Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 363 (9426), 2022–2031.
- Kaiser, T., Jennen, E., Sawicki, P. T.; Arbeitsgruppe Praktische evidenzbasierte Medizin, DIeM Institut für evidenzbasierte Medizin (2003). *Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease Management Programmen für Koronare Herzkrankheit, stabile Angina pectoris*. Köln: DieM – Institut für evidenzbasierte Medizin.
- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P. K. & He, J. (2005). Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*, 365 (9455), 217–223.
- Keil, U., Fitzgerald, A. P., Gohlke, H., Wellmann, J. & Hense, H. W. (2005). Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die neuen SCORE-Deutschland Tabellen für die Primärprävention. *Deutsches Ärzteblatt*, 102 (25), A1808–A1812.
- Kerr, E. A., Krein, S. L., Vijan, S., Hofer, T. P. & Hayward, R. A. (2001). Avoiding pitfalls in chronic disease quality measurement: A case for the next generation of technical quality measures. *American Journal of Managed Care*, 7 (11), 1033–1043.
- Koordinierungsausschuss für ein DMP Koronare Herzkrankheit (2003). *Beschluss vom 31. 3. 2003: Empfehlungen des Koordinierungsausschusses gemäß § 137 f Abs. 2 Satz 2 SGB V „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit*. Siegburg: Koordinierungsausschuss für ein DMP KHK.

- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease LIPID Study Group (1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 339 (19), 1349–1357.
- Lubsen, J., Wagener, G., Kirwan, B. A., de Brouwer, S., Poole-Wilson, P. A.; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators (2005). Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *Journal of Hypertension*, 23 (3), 641–648.
- Medical Research Council MRC Working Party (1992). Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *British Medical Journal*, 304 (6824), 405–412.
- Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group (1988). The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 319 (7), 385–392.
- Packer, M., O'Connor, C. M., Ghali, J. K., Pressler, M. L., Carson, P. E., Belkin, R. N., Miller, A. B., Neuberg, G. W., Frid, D., Wertheimer, J. H., Cropp, A. B. & DeMets, D. L.; Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group (1996). Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 335 (15), 1107–1114.
- Pepine, C. J., Handberg, E. M., Cooper-DeHoff, R. M., Marks, R. G., Kowey, P., Messerli, F. H., Mancina, G., Cangiano, J. L., Garcia-Barreto, D., Keltai, M., Erdine, S., Bristol, H. A., Kolb, H. R., Bakris, G. L., Cohen, J. D. & Parmley, W. W.; INVEST Investigators (2003). A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 290 (21), 2805–2816.
- Pitt, B., Byington, R. P., Furberg, C. D., Hunninghake, D. B., Mancini, G. B., Miller, M. E. & Riley, W.; PREVENT Investigators (2000a). Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*, 102 (13), 1503–1510.
- Pitt, B., Poole-Wilson, P. A., Segal, R., Martinez, F. A., Dickstein, K., Camm, A. J., Konstam, M. A., Riegger, G., Klinger, G. H., Neaton, J., Sharma, D. & Thiyagarajan, B. (2000b). Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 355 (9215), 1582–1587.
- Rehmqvist, N., Hjemedahl, P., Billing, E., Bjorkander, I., Eriksson, S. V., Forslund, L., Held, C., Nasman, P. & Wallen, N. H. (1996). Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *European Heart Journal*, 17 (1), 76–81.
- Rote Liste Service GmbH (Hrsg.) (2005). *Rote Liste. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)*. Aulendorf: Editio Cantor.
- Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., Brown, L., Warnica, J. W., Arnold, J. M., Wun, C. C., Davis, B. R. & Braunwald, E. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New England Journal of Medicine*, 335 (14), 1001–1009.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344 (8934), 1383–1389.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN (1998). *Coronary Revascularisation in the management of stable angina pectoris. A National Clinical Guideline. SIGN Publication Number 32*. Edinburgh: Royal College of Physicians.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN (2001). *Management of stable angina. A National Clinical Guideline. SIGN Publication Number 51*. Edinburgh: Royal College of Physicians.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., Ford, I., Gaw, A., Hyland, M., Jukema, J. W., Kamper, A. M., Macfarlane, P. W., Meinders, A. E., Norrie, J., Packard, C. J., Perry, I. J., Stott, D. J., Sweeney, B. J., Twomey, C., Westendorp, R. G.; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*, 360 (9346), 1623–1630.
- Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., Drexler, H., Follath, F., Komajda, A. M., Tavazzi, L., Smiseth, O. A., Gavazzi, A., Haverich, A., Hoes, A., Jaarsma, T., Korewicki, J., Lévy, S., Linde, C., Lopez-Sendon, J. L., Nieminen, M., Piérard, L. & Remme, W. J. (2005). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary and full text (update 2005). *European Heart Journal*, 26 (11), 1115–1140.
- Systolic Hypertension in the Elderly Program SHEP Cooperative Research Group (1991). Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Journal of the American Medical Association*, 265 (24), 3255–3264.
- Vaage-Nilsen, M., Hansen, J. F., Mellempgaard, K., Hagerup, L., Sigurd, B. & Steinmetz, E. (1995). Effect of verapamil on the prognosis of patients with early postinfarction electrical or mechanical complications. The Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II). *International Journal of Cardiology*, 48 (3), 255–258.
- van de Werf, F., Ardissino, D., Betriu, A., Cokkinos, D. V., Falk, E., Fox, K. A. A., Julian, D., Lengyel, M., Neumann, F.-J., Ruzyllo, W., Thygesen, C., Underwood, S. R., Vahanian, A., Verheugt, F. W. A. & Wijns, W. (2003). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 24 (1), 28–66.
- Whitworth, J. A.; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003). 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*, 21 (11), 1983-1992.
- WHO-Konvention World Health Organization WHO, International Society of Hypertension Guidelines Subcommittee (1999). 1999 Guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension*, 17 (2), 151–183.
- Wicklmayr, M., Rett, K. & Standl, E. (1999). Hypertonie. In H. Mehnert, E. Standl & K.-H. Usadel (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. (S. 407–415). Stuttgart: Thieme.
- Williams, B., Poulter, N. R., Brown, M. J., Davis, M., McInnes, G. T., Potter, J. F., Sever, P. S., McG Thom, S., on behalf of the BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society (2004). British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): Summary. *British Medical Journal*, 328 (7440), 634–640.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J. & Lisheng, L., on behalf of the INTERHEART Study Investigators (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 364 (9438), 937–952.
- Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., Dagenais, G.; The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 342 (3), 145–153.

Internet-Links



American College of Cardiology

<http://www.acc.org/>

American Heart Association

<http://www.americanheart.org/>

American Society of Hypertension

<http://www.ash-us.org/>

British Cardiac Society

<http://www.bcs.com/>

British Heart Foundation

<http://www.bhf.org.uk/>

British Hypertension Society

<http://www.bhsoc.org/>

Deutsches Herzzentrum Berlin

<http://www.dhzb.de/>

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Deutsches Kompetenzzentrum Bluthochdruck

<http://www.paritaet.org/hochdruckliga/>

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung

<http://www.dgk.org/>

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen

<http://www.dgpr.de/>

European Society of Cardiology

<http://www.escardio.org/>

Framingham Heart Study, Risk Assessment-Rechner, American Heart Association

<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3003500>

MONICA/KORA-Projekt, EuroASPIRE, SCORE Deutschland etc., Uni Münster, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/institute/epi/forschung/index.php>

PROCAM-Risikorechner, Uni Münster

<http://chdrisk.uni-muenster.de/calculator.php?iSprache=2&iVersion=1&iSiVersion=0>

Systematic Trial Analysis and Review STAR, Medizinische Klinik 2, Uniklinik Köln

<http://www.star-ebm.com/cgi-bin/WebObjects/Star.woa/wa/selectPresenceOverview?presence=CHF&so=1>

UKPDS Risk Engine, University of Oxford

<http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html?maindoc=/riskengine/download.html>

World Health Organization: Avoiding Heart Attacks and Strokes, Atlas of Heart Disease and Stroke etc.

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

Letzter Zugriff auf alle angeführten Links: 2. Februar 2006