

R. Dietz
B. Rauch

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, im Auftrag bearbeitet von der Kommission für Klinische Kardiologie (R. Dietz, M. Gottwik, B. Levenson, T. Meinertz, A. Osterspey, R. Strasser, U. Tebbe, K. Werdan; außerdem assoziiert: G. Arnold, H.-J. Trappe) und den beteiligten Fachgesellschaften (H.-J. Becker, D. Behrenbeck, C. Bode, E. Gams, S. Heinemann, K. Held, H. Katus, B. Rauch)

Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauffunktionen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

1	Einleitung	502
2	Definition, Diagnose und Vorgehen	502
2.1	Definition der koronaren Herzerkrankung	502
2.2	Diagnostik der koronaren Herzerkrankung	503
2.2.1	Basisdiagnostik der koronaren Herzerkrankung	503
2.2.2	Spezielle Diagnostik	505
2.2.3	Differentialdiagnose	506
2.3	Invasive Diagnostik	506
2.4	Überweisung Facharzt	507

Eingegangen: 28. April 2003
Akzeptiert: 12. Mai 2003

Prof. Dr. R. Dietz (✉)
Kardiologie Campus Berlin-Buch (CBB)
und Campus Virchow-Klinikum (CVK)
Universitätsklinikum Charité
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität
zu Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany
Tel.: 030/450553752
Fax: 030/450553949
E-Mail: dietz@fvk-berlin.de

Prof. Dr. B. Rauch
Institut für Herzinfarktforschung
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Bremerstraße 79
67063 Ludwigshafen am Rhein, Germany
Tel.: 0621/5032850
Fax: 0621/5032899
E-Mail: RauchB@klilu.de

3	Therapie der koronaren Herzkrankheit	508
3.1	Therapieziele	508
3.2	Risikofaktoren-Management und Prävention	508
3.2.1	Vorbemerkungen	508
3.2.2	Fettstoffwechselstörungen	508
3.2.3	Hypertonie	508
3.2.4	Diabetes mellitus	509
3.2.5	Psychosoziale Faktoren	509
3.2.6	Lebensstil	509
3.3	Medikamentöse Therapie	510
3.3.1	Sekundär- und Tertiärprophylaxe durch Thrombozytenaggregations-Hemmer	510
3.3.2	Betarezeptorenblocker	510
3.3.3	Nitrate und andere NO-Donatoren	510
3.3.4	Kalziumkanalblocker	510
3.3.5	ACE-Hemmer	511
3.3.6	Cholesterinsenkende Therapie	511
3.3.7	Andere medikamentöse Maßnahmen	511
3.3.8	Medikamentöse Therapie nach perkutaner Koronarintervention (PCI)	511
3.4	Interventionelle Therapie	511
3.4.1	Revaskularisation	511
3.5	Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom	513
4	Rehabilitation	514
4.1	Definition	514
4.2	Phasen der Rehabilitation	514
4.3	Phase II (Anschlussheilbehandlung, AHB; Anschluss-Rehabilitation, AR)	514
4.3.1	Schnittstellen-Management	514
4.3.2	Indikationen	514
4.3.3	Inhalte	515
4.4	Phase III (Langzeitbehandlung)	516
5	Danksagung	516
6	Literatur	516

1 Einleitung

Die vorliegende Leitlinie Koronare Herzkrankheit (KHK) wurde zwischen Oktober 2002 und März 2003 von einer Expertengruppe aus folgenden Fachgesellschaften erarbeitet:

- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
 - Prof. G. Arnold
 - Prof. C. Bode
 - Prof. R. Dietz
 - Prof. M. Gottwik
 - Prof. H. Katus
 - Prof. T. Meinertz
 - Prof. R. Strasser
 - Prof. H.-J. Trappe
 - Prof. K. Werdan
- Arbeitsgemeinschaft leitender kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK)
 - Prof. M. Gottwik
 - Prof. U. Tebbe
- Bundesverband Niedergelassener Kardiologen Deutschlands (BNK)
 - Dr. S. Heinemann
 - Dr. B. Levenson
 - PD Dr. A. Osterspey
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)
 - Prof. B. Rauch
 - Prof. K. Held
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
 - Prof. E. Gams
- Deutsche Herzstiftung
 - Prof. H.-J. Becker
- Berufsverband Deutscher Internisten (BDI)
 - Prof. D. Behrenbeck

Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik, Indikation und Gegenindikation für diagnostische und interventionelle Maßnahmen, Empfehlungen zu konservativer, interventioneller bzw. operativer Therapie sowie zur Rehabilitation.

Für das akute Koronarsyndrom wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen; in der Leitlinie KHK wird lediglich auf die prästationäre Behandlung eingegangen.

Diese Leitlinie KHK soll als systematisch entwickelte Empfehlung zu angemessenem ärztlichem Vorgehen die Grundlage für die Nationale Versorgungsleitlinie KHK sowie für das Disease-Management-Programm KHK und andere weitergehende Empfehlungen bei KHK darstellen.

Inhaltliche Grundlage dieser Empfehlungen sind bereits publizierte Leitlinien folgender Organisationen:

- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
- European Society of Cardiology (ESC)
- American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

In der Einteilung der Empfehlungen bevorzugt die Expertengruppe die internationale Einteilung der Evidenzklassifikation (1) (s. Tab. 1).

Diese Leitlinie wurde am 18. 03. 2003 konsentiert. Ihre Überarbeitung ist für Anfang 2006 vorgesehen.

2 Definition, Diagnose und Vorgehen

■ 2.1 Definition der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien.

In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand vorliegen (57, 122).

Im fortgeschrittenen Stadium tritt mit zunehmender Einengung der Gefäße eine Unterversorgung des abhängigen Herzmuskelgewebes auf, die sich klinisch meist als stabile Angina pectoris („Brustenge“) äußert. Bei älteren Patienten oder Diabetikern kann die myokardiale Ischämie klinisch stumm bleiben („stumme Myokardischämie“) (30).

Krisenhafte akute Myokardischämien in Ruhe sind in der Regel Folge einer Plaqueruptur bzw. Plaquerosion mit nachfolgender Bildung eines Thrombus, der das betroffene Gefäß ganz verschließen (akuter Myokardinfarkt) oder zu einer hochgradigen Reduktion des Blutflusses führen kann (instabile Angina pectoris) (29). Neben der Plaqueruptur können Vasospasmen (125) und koronare Entzündungsvorgänge (86, 87) eine myokardiale Ischämie triggern. Klinisch äußern sich diese pathophysiologischen Vorgänge als so genanntes akutes Koronarsyndrom (17).

Herzrhythmusstörungen können Folge einer akuten Myokardischämie (132–134) bzw. einer anschließenden Reperfusion sein (4, 105). Auch chronisch ischämische Myokardschädigungen können neben

Tab. 1 Internationale Einteilung der Evidenzklassifikation (1)

		Ausmaß des Behandlungseffektes			
Evidenz/Empfehlung		Klasse I Der Nutzen übersteigt deutlich das Risiko, keine weiteren Studien erforderlich	Klasse IIa Der Nutzen übersteigt das Risiko, weitere Studien mit speziellen Fragestellungen erforderlich	Klasse IIb Der Nutzen übersteigt das Risiko oder gleicht dem Risiko, weitere Studien erforderlich; zusätzliche Registerdaten hilfreich	Klasse III Das Risiko übersteigt den Nutzen oder gleicht dem Nutzen, keine weiteren Studien erforderlich
		Maßnahme/Therapie sollte erfolgen	Maßnahme/Therapie ist angemessen	Maßnahme/Therapie ist nicht unangemessen	Maßnahme/Therapie sollte <i>nicht</i> erfolgen
Abschätzung der Sicherheit (Präzision) des Behandlungseffektes	Level A Zahlreiche (3–5) bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert Grundsätzliche Übereinstimmung in Richtung und Ausmaß der Wirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass die Maßnahme oder Therapie nützlich/wirksam ist ■ Eindeutige Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass die Maßnahme oder Therapie eher nützlich/wirksam ist ■ Überwiegend positive (wenig uneinheitliche) Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung einer Maßnahme oder Therapie, die möglicherweise wirksam ist ■ Insgesamt noch positive (mehr uneinheitliche) Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass eine Maßnahme oder Therapie nicht nützlich/wirksam ist und eventuell schädlich ■ Eindeutige Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen
	Level B Einige (2–3) bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass die Maßnahme oder Therapie nützlich/wirksam ist ■ Unzureichende Evidenz aus einzelner randomisierter oder nicht-randomisierter Studie(n) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass die Maßnahme oder Therapie eher nützlich/wirksam ist ■ Überwiegend positive (wenig uneinheitliche) Evidenz aus einzelner randomisierter oder nicht-randomisierter Studie(n) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung einer Maßnahme oder Therapie, die möglicherweise wirksam ist ■ Insgesamt noch positive (mehr uneinheitliche) Evidenz aus einzelner randomisierter oder nicht-randomisierter Studie(n) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass eine Maßnahme oder Therapie nicht nützlich/wirksam ist und eventuell schädlich ■ Unzureichende Evidenz aus einzelner randomisierter oder nicht-randomisierter Studie(n)
	Level C Sehr begrenzt (1–2) bevölkerungsbezogene Risikoschichten evaluiert	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass die Maßnahme oder Therapie nützlich/wirksam ist ■ Nur Expertenmeinung, Fallberichte oder geübter Therapiestandard 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass die Maßnahme oder Therapie eher nützlich/wirksam ist ■ Nur widersprüchliche Expertenmeinungen, Fallberichte oder geübter Therapiestandard 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung einer Maßnahme oder Therapie, die möglicherweise wirksam ist ■ Nur widersprüchliche Expertenmeinungen, Fallberichte oder geübter Therapiestandard 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Empfehlung, dass eine Maßnahme oder Therapie nicht nützlich/wirksam ist und eventuell schädlich ■ Nur Expertenmeinung, Fallberichte oder geübter Therapiestandard

der Beeinträchtigung der Pumpfunktion (ischämisch bedingte Herzinsuffizienz) (65) Rhythmusstörungen zur Folge haben (15, 98, 99).

■ 2.2 Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

2.2.1 Basisdiagnostik der koronaren Herzerkrankung

2.2.1.1 Anamnese

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten

KHK (s. Tab. 2). Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle (53).

Tabelle 2 belegt eindeutig, dass eine Ergometrie mit einer maximalen Sensitivität/Spezifität von 70–80% bei männlichen Patienten mit typischer AP hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer signifikanten KHK keinen großen Nutzen verspricht (53).

Tab. 2 Vortestwahrscheinlichkeit hinsichtlich signifikanter KHK bei symptomatischen Patienten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (zitiert nach Gibbons RJ et al (1999) J Am Coll Cardiol 33:2104)

Alter (Jahre)	Nicht anginöse Brustschmerzen		Atypische Angina pectoris		Typische Angina pectoris	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30–39	4	2	34	12	76	26
40–49	13	3	51	22	87	55
50–59	20	7	65	31	93	73
60–69	27	14	72	51	94	86

Die angegebenen Werte entsprechen der Prozentzahl untersuchter Patienten mit hämodynamisch bedeutsamen Koronarstenosen in der Koronarangiographie

Risikofaktoren

Erhebung der Risikofaktoren: Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Adipositas, familiäre Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen (Verwandte 1. Grades) und psychosoziale Faktoren (51, 53).

2.2.1.2 Symptomatik der koronaren Herzerkrankung

Man unterscheidet folgende Formen der Angina pectoris:

Stabile typische Angina pectoris

Der Thoraxschmerz tritt reproduzierbar bei körperlicher oder psychischer Belastung auf und verschwindet in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin (53) (s. Tab. 3a, b).

Instabile Angina pectoris

Neu aufgetretene oder an Häufigkeit und Intensität progrediente oder in Ruhe auftretende Beschwerden, häufig verzögert auf Nitroglyzerin positiv und nicht länger als 20 Minuten anhaltend, häufig begleitet von vegetativer Symptomatik (s. Tab. 4).

Tab. 3a Definition der stabilen Angina pectoris

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

Tab. 3b Klassifikation der stabilen Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society, CCS) (23, 24)

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

Eine instabile Angina Pectoris mit signifikanter Troponin-Erhöhung wird als NSTEMI (Non ST elevation myocardial infarction) bezeichnet (59, 60).

Stumme Ischämien

Stumme Ischämien finden sich zumeist bei symptomatischen Patienten als zusätzliche Episoden. Ausschließlich oder ganz überwiegend stumme Attacken treten bei Diabetikern (mit Polyneuropathie) oder häufig bei alten Patienten auf. Dyspnoe kann als ein Äquivalent der Angina pectoris auftreten.

Als Problem stellt sich die Tatsache dar, dass das Fehlen typischer Beschwerden eine koronare Herzerkrankung (inkl. des akuten Herzinfarktes) nicht ausschließt (30).

2.2.1.3 Körperliche Untersuchung

Gründlicher internistischer Status mit Untersuchung aller Organsysteme: insbesondere Herzauskultation (Aortenstenose?); Gefäßstatus (peripher, Carotis); Größe, Gewicht (BMI) bzw. Taillen-/Hüftumfang; Haut (Xanthome, Xanthelasma); Puls.

Zeichen der Herzinsuffizienz: Lunge, Lebergröße, Einflusstauung, feuchte Rasselgeräusche, periphere Ödeme.

Im schweren Angina pectoris Anfall oft Schweißausbruch, Blutdruckabfall und Tachykardie.

2.2.1.4 Technische Untersuchungen

- Blutdruckmessung
- 12-Kanal-Ruhe-EKG
- Gewicht und Körpergröße
- Ggf. Röntgenthorax in zwei Ebenen

Tab. 4 Klassifikation der instabilen Angina pectoris (60)

Klassifikation der instabilen Angina pectoris (AP) nach Braunwald		Klinische Umstände		
		Klasse A Patienten mit einer klar definierten extra-kardialen Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (sekundäre instabile Angina pectoris)	Klasse B Patienten ohne extra-kardiale Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (primäre instabile Angina pectoris)	Klasse C Patienten mit instabiler Angina pectoris innerhalb von zwei Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt (postinfarzielle instabile Angina pectoris)
Schweregrad	Klasse I Neu aufgetretene, schwere oder zunehmende Angina pectoris; keine Beschwerden in Ruhe	IA	IB	IC
	Klasse II Ruhe-Angina pectoris im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 Stunden (subakute Ruhe-Angina pectoris)	IIA	IIB	IIC
	Klasse III Ruhe-Angina pectoris innerhalb der letzten 48 Stunden (akute Ruhe-Angina pectoris)	IIA	IIIB-T _{neg} ¹ IIIB-T _{pos} ¹	IIIC

¹ Unterteilung der Patienten der Kategorie IIIB: T_{pos}=Troponin-positive und T_{neg}=Troponin-negative Untergruppe. Patienten mit instabiler Angina pectoris der Gruppe IIIB-T_{neg} haben eine weit bessere Prognose als Patienten der Gruppe IIIB-T_{pos} (60)

2.2.1.5 Laboruntersuchungen (51, 53)

- Kleines Blutbild, ggf. Differential-Blutbild; Lipidstatus (LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride); Nüchternblutzucker, ggf. HbA1c.
- Bei klinischem Verdacht (Dysthyreose, Niereninsuffizienz) oder vor Katheteruntersuchung: TSH basal, Kreatinin im Serum, Elektrolyte im Serum (Natrium, Kalium).
- Bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom: kardiales Troponin, ggf. hsCRP.

2.2.2 Spezielle Diagnostik

2.2.2.1 Weitere Marker

Bei jungen Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt bzw. hohem familiärem Risiko ggf. Thrombophilie-Diagnostik, erweiterte Lipiddiagnostik (Lipoprotein (a)), Apolipoproteine.

2.2.2.2 Nichtinvasive Verfahren

2.2.2.2.1 Belastungs-EKG (Indikationen s. Tab. 5)

Bei abnormen Befunden im Oberflächen-EKG, wie:

- Präexzitationssyndrom (Wolff-Parkinson-White-Syndrom),

- permanente Schrittmacherstimulation,
- ST-Strecken-Senkung > 1 mm im Ruhe-EKG,
- kompletter Linksschenkelblock (QRS-Breite > 120 ms),
- Digitalis-bedingten Repolarisationsstörungen

sind ST-Strecken-Veränderungen nicht verwertbar, wohl aber andere Zeichen myokardialer Ischämie, wie z. B. pectanginöse Beschwerden, Blutdruckabfall oder Rhythmusstörungen.

Die Sensitivität von Belastungs-EKG-Untersuchungen beträgt nach Meta-Analyse mehrerer Studien etwa 70%, die Spezifität schwankt zwischen 70–85%; der positive prädiktive Wert liegt bei 70%. Daher kann ein negatives Belastungs-EKG eine koronare Herzerkrankung nicht ausschließen. Insbesondere bei nicht hinreichender Belastung bzw. hohem klinischen Verdacht oder hohem familiärem Risiko sollte die Diagnostik erweitert werden (s. Kapitel 2.2.2.2.2, Seite 506) (52).

Von einer Verwertbarkeit der Ergometrie kann nur dann ausgegangen werden, wenn die alters- und geschlechtsspezifische Belastungsstufe erreicht worden ist. Eine solche Ausbelastung ist nur bei 36% der Patienten zu erreichen (bei Patienten unter Beta-blocker-Medikation: 15%, bei Patienten ohne Beta-blocker-Medikation: 44%) (50).

Tab. 5 Indikationen für das Belastungs-EKG

Indikationen mit hohem Evidenzgrad	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit für eine KHK (auch Patienten mit komplettem Rechtsschenkelblock und ST-Strecken-Senkung < 1 mm im Ruhe-EKG) nach Alter, Symptomen und Geschlecht ■ Patienten mit Verdacht auf eine KHK oder bekannter KHK mit signifikanten Veränderungen des klinischen Bildes
Indikationen mit niedrigerem Evidenzgrad	<ul style="list-style-type: none"> ■ Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK (nach Alter, Symptomen, Geschlecht) ■ Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit für eine KHK (nach Alter, Symptomen, Geschlecht) ■ ST-Strecken-Senkung < 1 mm im Ruhe-EKG unter Digitalis-Medikation ■ Linksventrikuläre Hypertrophiezeichen und ST-Strecken-Senkungen < 1 mm im Ruhe-EKG ■ Vasospastische Angina pectoris
Keine Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Frischer (akuter) Myokardinfarkt bzw. instabile Angina ■ Schwere Begleiterkrankungen mit eingeschränkter Lebenserwartung ■ Patienten mit geplanter operativer Revaskularisation

2.2.2.2.2 Stressechokardiographie (Alternativen können sein: Myokardszintigraphie oder Magnetresonanztomographie)

Bei einem „nicht interpretierbaren“ Ruhe-EKG, z. B. bei

- Ruhe-ST-Senkungen > 1 mm,
- Schrittmacher-Kammer-Stimulation (hierbei MRT kontraindiziert),
- Linksschenkelblock,
- Präexzitationssyndromen mit Ruhe-EKG-Veränderungen,
- Digitalis-bedingten Repolarisationsstörungen,
- körperlich nicht belastbaren Patienten als pharmakologischer Belastungstest

werden diese Methoden zur primären Diagnostik statt des Belastungs-EKG's empfohlen (53).

2.2.2.2.3 Echokardiogramm (Ruhe)

- Ausschluss und/oder Quantifizierung einer valvulären/myokardialen Erkrankung.
- Abklärung der LV-/RV-Funktion bei Dyspnoe/Thoraxschmerz unklarer Genese.
- In der Infarktnachsorge zur Prognose und Risikoabschätzung (53).

2.2.2.2.4 Röntgen-Thorax

Patienten mit unklarem Thoraxschmerz, klinischen Zeichen oder Symptomen einer Linksherzinsuffizienz, Herzklappenerkrankung, Verdacht auf begleitende Erkrankungen der Thoraxwand oder der thorakalen Organe (53).

2.2.2.2.5 Langzeit-EKG

Das Langzeit-EKG ist für die alleinige Ischämiediagnostik nicht indiziert, ggf. ist das Langzeit-EKG geeignet bei Verdacht auf arrhythmiebedingte Angina pectoris bzw. bei Verdacht auf Prinzmetal-Angina (53).

2.2.3 Differentialdiagnose (30) (s. Tab. 6)

Tab. 6 Differentialdiagnose

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

■ 2.3 Invasive Diagnostik

Indikationen zur Koronarangiographie mit hohem Evidenzgrad (113)

- Patienten mit stabiler Angina pectoris der CCS Klasse III und IV oder Patienten mit akutem Koronarsyndrom.
- Patienten mit Hochrisikomerkmale* bei der nicht-invasiven Vortestung, unabhängig von der Schwere der Angina pectoris.

* Patienten mit Hochrisikomerkmale sind definiert als Patienten mit einem zukünftigen Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) von mehr als 20% (summierter PROCAM-Score: >53)

Tab. 7 PROCAM-Score (Prospective Cardiovascular Münster Study) (8)

Alter (in Jahren)		LDL-Cholesterin (mg/dL)	
35–39	0	< 100	0
40–44	6	100–129	5
45–49	11	130–159	10
50–54	16	160–189	14
55–59	21	≥ 190	20
60–65	26		
Raucher		HDL-Cholesterin (mg/dL)	
Nein	0	< 35	11
Ja	8	35–44	8
		45–54	5
		≥ 55	0
Myokardinfarkt in der Familie		Triglyzeride (mg/dL)	
Nein	0	< 100	0
Ja	4	100–149	2
		150–199	3
		≥ 200	4
Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diabetes mellitus	
< 120	0	Nein	0
120–129	2	Ja	6
130–139	3		
140–159	5		
≥ 160	8		

- Patienten mit Hochrisikomerkmale* und typischen Beschwerden, trotz einer antianginösen Medikation
- Patienten mit Hochrisikomerkmale* und positivem Ischämienachweis, trotz einer antianginösen Medikation (CCS II), auch bei fehlenden Beschwerden.
- Patienten nach einem überlebten plötzlichen Herztod oder mit malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen.
- Patienten mit einer ungeklärten Herzinsuffizienz.
- Patienten mit einer hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit, bei denen die nicht-invasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat.

Indikationen zur Koronarangiographie mit mittlerem Evidenzgrad (113)

- Patienten mit einer niedrigen oder mittleren Vortest-Wahrscheinlichkeit, bei denen die nicht-invasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat.
- Patienten mit einer mittleren oder hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit, bei denen eine nicht-invasive Testung auf Grund von Behinderung oder Erkrankungen nicht möglich ist.
- Patienten, bei denen berufsbedingt ein sicherer Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bei entsprechendem Verdacht unabdingbar ist (z. B. Piloten, Feuerwehr).

Indikation im Einzelfall

- Patienten mit stabiler Angina (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung und fehlendem Ischämienachweis.

Keine Indikation zur Koronarangiographie (113)

- Nach Intervention (CABG oder PCI) ohne wieder aufgetretene Angina pectoris oder anderen Ischämienachweisen oder Zusatzindikationen.
- Bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG).
- Bei fehlender therapeutischer Konsequenz.
- Bei Patienten mit einer hohen Komorbidität, bei denen das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose.

2.4 Überweisung Facharzt

Grundsätzlich sollte bei jedem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung ein für dieses Krankheitsbild qualifizierter Facharzt hinzugezogen werden.

Leitlinien anderer Länder gehen von unterschiedlichen Arztstrukturen aus, die nicht auf Deutschland zu übertragen sind, z. B. wird in den schottischen Empfehlungen mangels eines ambulanten Facharzt-Systems nur in „general practice“ oder „hospital clinics“ differenziert.

Ein für dieses Krankheitsbild qualifizierter Facharzt hat im Weiteren folgende Fragen zu klären:

- Unsichere oder atypische Symptomatik und/oder Ischämieverdacht nach EKG
- Erstbeschwerden einer typischen Angina pectoris
- Patienten mit progredienten Beschwerden und/oder Beschwerden Stadium III bis IV
- Patienten mit schlecht einstellbaren kardiovaskulären und/oder metabolischen Begleiterkrankungen.

Überweisungsziele

- Diagnose-Sicherung
- Differential-diagnostischer Ausschluss anderer insbesondere kardiovaskulärer Krankheiten mit Angina pectoris wie Kardiomyopathie usw.
- Risikostratifizierung
 - Echokardiogramm z. B. zur Beurteilung der LV-Funktion im Hinblick auf Therapie-Optimierung bzw. -Anpassung und Prognoseabschätzung
 - Abklärung, ob invasive Diagnostik indiziert ist oder nicht
- Therapieplanung
- Differenzierte Nachsorge: Spezifische postoperative bzw. postinterventionelle (PCI) Betreuung.

3 Therapie der koronaren Herzkrankheit

■ 3.1 Therapieziele

- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Vermeidung von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz.
- Erhalt und Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von Angina-pectoris-Beschwerden und Erhaltung der Belastungsfähigkeit.
- Reduktion der Sterblichkeit.

■ 3.2 Risikofaktoren-Management und Prävention

3.2.1 Vorbemerkungen

Durch konsequente Umsetzung präventiver Maßnahmen wird die Prognose und die Leistungsfähigkeit der KHK-Patienten nachweislich und deutlich verbessert (2, 32, 49, 61, 62, 67, 74, 84, 97, 116).

Der Patient hat durch Umstellung seines Lebensstils die Möglichkeit, selbst aktiv den weiteren Verlauf seiner Erkrankung positiv zu beeinflussen. Dabei spielt die Motivation und die Compliance des Patienten eine entscheidende Rolle (83, 91). Hierzu bedarf es einer kontinuierlichen ärztlichen Betreuung.

- Die Strategie zur Modifikation der Risikofaktoren richtet sich nach dem individuellen Gesamtrisiko des Patienten. Dabei sollte eine systematische Risikostratifizierung durchgeführt werden (validierter Risiko-Score nach PROCAM, s. Seite 507) (8).
- Die nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten (Lebensstiländerungen) bilden die Grundlage des Risikofaktoren-Managements (61, 116).
- An der Risiko-Stratifizierung und dem Risiko-Management sind alle versorgenden Ärzte (niedergelassene Ärzte, Rehabilitationsärzte und Krankenhausärzte) beteiligt.
- Die kontinuierliche Aufklärung, Beratung und Schulung ist ein wesentliches Element des Risikofaktoren-Managements, an der alle behandelnden Ärzte beteiligt sind (10, 100). Hierzu gehört die Vermittlung von Grundlagen (54):
 - zum Verständnis der KHK und ihrer Folgen,
 - zum Verständnis wichtiger Untersuchungen und Therapieformen,
 - zur Erkennung drohender oder akuter Komplikationen (insbesondere Laienverhalten bei Verdacht auf Herzinfarkt),
 - zur Erkennung und Behandlung der individuellen Risikofaktoren.

3.2.2 Fettstoffwechselstörungen

Das Herzinfarkttrisiko steigt mit steigenden LDL-Cholesterinwerten (121, 130). Auch erhöhte Triglyce-

rid- und erniedrigte HDL-Cholesterinwerte sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verknüpft (70, 72).

Die Senkung des LDL-Cholesterins führt bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu einer Verlangsamung der Progression der Atherosklerose, zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 30–40% und zu einer Reduktion der Letalität um bis zu 34% (18, 84).

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder Diabetes mellitus führt die Therapie mit Statinen auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose (62).

- Lebensstiländerungen wie Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost, s. Kapitel 3.2.6.2, Seite 509), Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sind die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie (31, 61, 107, 116, 139), sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend.
- Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollen deshalb die genannten Lebensstiländerungen durch eine medikamentöse Therapie – bevorzugt durch die Gabe eines Statins – ergänzt werden (18, 62, 84).
- Die Zielwerte der Blutfette liegen bei Patienten mit KHK wie folgt (45, 55, 117, 119):
 - LDL-Cholesterin <100 mg/dl, <2,6 mmol/l
 - HDL-Cholesterin >40 mg/dl, >1,0 mmol/l
 - Triglyzeride <200 mg/dl, <2,3 mmol/l

3.2.3 Hypertonie

Das kardiovaskuläre Risiko steigt kontinuierlich ohne Schwellenwert mit der Höhe des Blutdrucks. Bereits dauerhaft hochnormale Blutdruckwerte (130–139/85–89 mmHg) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verknüpft (129).

Durch adäquate Behandlung der arteriellen Hypertonie kann das kardiovaskuläre Risiko signifikant gesenkt werden (28, 97, 123, 141).

- Als Therapieziel gilt die zuverlässige Senkung der Ruhe-Blutdruckwerte deutlich unter 130/85 mmHg. Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz profitieren in besonderem Maß von niedrigen Blutdruckwerten; empfohlen werden Ruheblutdruckwerte unter 120/80 mmHg (6, 35, 102, 129).
- Lebensstiländerungen [Gewichtsnormalisierung, regelmäßiges körperliches Ausdauertraining, Limitierung des Alkoholkonsums (Kapitel 3.2.6.2, Seite 509), Reduktion der Kochsalzzufuhr auf ca. 6 g/Tag] sollten regelhaft neben der medikamentösen antihypertensiven Therapie umgesetzt werden (11, 33, 56, 137).

- Bei der medikamentösen Therapie von KHK-Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Hypertonie wird zunächst die Monotherapie mit einem Beta-Blocker, einem ACE-Hemmer, AT1-Blocker bzw. einem Thiazid-Diuretikum empfohlen (28, 35, 56, 97, 102, 123, 141).

Bei ungenügendem Effekt der Monotherapie sollte eine Kombinationstherapie aus den vorgenannten Substanzen erfolgen. In der Kombinationstherapie können auch ausgewählte Kalzium-Antagonisten Anwendung finden (35, 56, 102).

Die Auswahl der Medikamentengruppen erfolgt individuell unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, der Begleiterkrankungen und der Verträglichkeit (35, 56, 102).

- Bei diabetischer Nephropathie, bei nicht-diabetischer Nephropathie mit Proteinurie und bei chronischer Myokardinsuffizienz stellen ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit AT1-Blocker) auch bei normalen Blutdruckwerten die medikamentöse Basistherapie dar (56, 111, 124).

3.2.4 Diabetes mellitus

Patienten mit KHK und Diabetes gehören zu einer Hochrisikogruppe, die ein besonders strenges Risikofaktoren-Management erfordern (6, 49, 56, 111, 124, 126).

Die Therapieziele sind (6, 49, 126):

- Normoglykämische Blutzuckereinstellung (HbA1c <6,5%)
- Blutdruckeinstellung (<120/80 mmHg; wegen des nephroprotektiven Effekts sind ACE-Hemmer Mittel der ersten Wahl)
- Senkung der Blutfette (LDL-Cholesterin <100 mg/dl, <2,6 mmol/l; Triglyzeride <150 mg/dl, <1,7 mmol/l)
- Gewichtsreduktion (Ziel-BMI 20–25 kg/m²).

3.2.5 Psychosoziale Faktoren

Psychosoziale Risikofaktoren tragen über verschiedene Mechanismen zur Entstehung der KHK bei und beeinflussen deren Prognose negativ (21, 66, 112). Betroffen sind vor allem Patienten mit

- Depression;
- fehlendem sozialem und emotionalem Rückhalt.

Beim Risikofaktoren-Management der KHK-Patienten sollten die individuellen psychosozialen Risikofaktoren berücksichtigt werden. Ggf. sind geeignete unterstützende, psychotherapeutische und/oder medikamentöse Maßnahmen einzuleiten (s. Kapitel 4: Rehabilitation, Seite 514).

3.2.6 Lebensstil

3.2.6.1 Rauchen

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist durch Beendigung des Rauchens eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50% zu erwarten (67).

Die vollständige Beendigung des Rauchens (Abstinenz) ist eine der wichtigsten therapeutischen Einzelmaßnahmen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und anderen atherosklerotischen Gefäßerkrankungen.

3.2.6.2 Ernährung

Durch eine zielgerichtete Ernährungsumstellung kann das koronare Risiko signifikant gesenkt werden. Dieser günstige Effekt geht über die alleinige Cholesterinsenkung hinaus (19, 22, 31, 32).

Die Ernährung soll sich an folgenden Richtlinien orientieren (19, 22, 31, 32):

- kaloriengerecht, ballaststoffreich (>20 g/Tag) und fettarm (gesättigte Fettsäuren <10% der Gesamtkalorien, Cholesterin <300 mg/Tag)
- hoher Anteil ein- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren, hoher Anteil an Omega-3-Fettsäuren.

Dies entspricht der sogenannten Mittelmeerkost mit

- geringem Anteil an Fleisch und tierischen Fetten
- reichlich frischem Gemüse, Salaten und Obst
- empfehlenswert: zwei Mahlzeiten mit Seefisch pro Woche
- Verwendung pflanzlicher Öle (Olivenöl, Sojaöl, Rapsöl, Maiskeimöl usw.).

Moderater Alkoholgenuss ist erlaubt (3): Männer <30 g/die, Frauen <20 g/die (1 g Alkohol=7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100 ml: Bier 2–5; Wein 6–11; Sekt 7–10; Branntwein 32–50).

3.2.6.3 Übergewicht

Body Mass Index und Taillenumfang korrelieren mit der Häufigkeit von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ-2, arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Störungen der Hämostase (143).

- Patienten mit einem Body Mass Index von 27–35 kg/m² und einer koronaren Herzkrankheit ist nahe zu legen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um 5–10% zu reduzieren (103, 139).
- Patienten mit einem Body Mass Index >35 kg/m² wird empfohlen, ihr Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um mehr als 10% zu reduzieren (103, 139).

- Ob bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung diese Empfehlungen auch angewandt werden können, ist z. Zt. noch offen (71).

3.2.6.4 Training

Durch regelmäßiges körperliches Training können Letalität und Morbidität der KHK-Patienten signifikant gesenkt und deren Lebensqualität erhöht werden (61, 74, 107, 109, 114, 136).

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollen zu einem individuell angepassten körperlichen Training angehalten werden. Als Anhalt dient ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (3–7-mal pro Woche, je 15–60 Minuten) bei 40–60% der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämie-freien Bereich (54, 55, 104, 115, 127).
- Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation und der ambulanten Herzgruppen (54, 104, 115, 127).

■ 3.3 Medikamentöse Therapie

3.3.1 Sekundär- und Tertiärprophylaxe durch Thrombozytenaggregations-Hemmer

- Thrombozytenfunktionshemmer wirken über ihre aggregationshemmende Wirkung antithrombotisch. Für Acetylsalicylsäure (ASS, 75–325 mg/d) konnte bei Patienten mit einem hohen atherogenen Risiko-Score (z. B. PROCAM-Score, s. Seite 507) oder mit stabiler Angina pectoris eine Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vaskulären und der gesamten Letalität belegt werden. Wirksamkeitsunterschiede im genannten Dosisbereich fanden sich nicht.
- ASS wird aufgrund der zahlreichen Belege zur Wirksamkeit und auch hinsichtlich der geringen Kosten als Substanz der ersten Wahl für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse angesehen. Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit einer ASS-Gabe wird die Behandlung mit Clopidogrel empfohlen (5, 26, 81).

3.3.2 Betarezeptorenblocker (53)

Betarezeptorenblocker wirken antianginös und senken die kardiovaskuläre Ereignisrate. Letzteres ist nur für Betablocker, nicht aber für Nitrate und Calciumantagonisten nachgewiesen.

Betarezeptorenblocker

- senken den kardialen Sauerstoffbedarf, vermindern Angina-pectoris-Symptome und verbessern die Belastungstoleranz; Betarezeptorenblocker, wie z. B. Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, haben sich bei der Prävention des Myokardinfarkts als wirksam erwiesen. Obwohl speziell für Patienten mit stabiler Angina pectoris keine derartigen Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei diesen Patienten akzeptiert;
- werden als Arzneimittel der 1. Wahl bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris angesehen;
- senken die Letalität von Patienten mit Herzinsuffizienz (gesichert für Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol);
- reduzieren bei Patienten mit Hypertonie die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität;
- werden bei Patienten mit Diabetes mellitus und Patienten mit COPD als beta-1-selektive Rezeptorenblocker oder Carvedilol empfohlen;
- müssen ausschleichend abgesetzt werden;
- verstärken in Verbindung mit Diltiazem oder Verapamil die negativ inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung.

3.3.3 Nitrate und andere NO-Donatoren (53)

- Nitrate senken durch Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Hieraus erklärt sich die nachweislich günstige Wirkung der Nitrate auf Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris.
- Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Letalität ist durch randomisierte Studien nicht hinreichend belegt.
- Nitrate und Nitratanaloga werden deshalb zur symptomatischen Behandlung der Angina Pectoris eingesetzt.
- Der Nitrattoleranz kann durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem Nitrat-freien Intervall begegnet werden, allerdings mit dem Nachteil wieder auftretender Symptome.
- Besondere Vorsicht ist z. B. bei Aortenstenose, bei hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) oder bei Volumenmangel geboten.
- Die Interaktion mit Sildenafil und anderen Phosphodiesterase-5-Hemmern kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen.
- Ob eine Toleranzentwicklung mit einzelnen NO-Donatoren vermieden werden kann, ist nicht geklärt.

3.3.4 Kalziumkanalblocker (53)

- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Verapamil, Amlodipin, Nifedipin, Nisoldipin) wir-

ken bei der Behandlung der Angina pectoris insbesondere durch die Verringerung der Nachlast und der Kontraktilität.

- Prospektive randomisierte Studien ergaben bei der Therapie mit Kalziumkanalblockern keine Reduktion der Letalität.
- Kalziumkanalblocker werden deshalb zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt.
- Im Allgemeinen ist eine Herzinsuffizienz als Kontraindikation für Kalziumkanalblocker zu beachten.
- Bei Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Überleitungsstörungen oder Betarezeptoren-Blocker-Gabe sind Nicht-Dihydropyridine (z.B. Verapamil, Diltiazem) wegen der Gefahr lebensbedrohlicher bradykarder Rhythmusstörungen zu vermeiden.
- Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert.

3.3.5 ACE-Hemmer (51, 144, 145)

ACE-Hemmer senken den Blutdruck, verringern die Nachlast für ein insuffizientes Herz und verbessern die Prognose bei Patienten mit einem hohen Risiko für atherothrombotische kardiovaskuläre Komplikationen.

ACE-Hemmer

- senken den peripheren Widerstand und damit den Blutdruck bei hypertensiven Patienten mit KHK;
- erniedrigen den Auswurfwiderstand bei Patienten mit KHK und Zeichen der Herzinsuffizienz;
- vermindern den Prozess des „remodellings“ nach Myokardinfarkt;
- reduzieren das Risiko für einen Reinfarkt in der Postinfarktphase;
- verringern das Risiko für Tod und Myokardinfarkt bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auch ohne Zeichen der Herzinsuffizienz;
- verbessern die Endothelfunktion der Gefäße durch Verminderung der vaskulären Sauerstoffradikalbildung;
- verringern die Neigung zu atherothrombotischen Ereignissen über eine Reduktion der PAI-I-Bildung;
- vermindern die vaskulotoxischen Effekte von Angiotensin II (Stimulation von Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmolekülen, chemotaktischen Proteinen, Cytokinen, oxidiertem LDL und Matrix-Metalloproteinase) und wirken so Plaque-stabilisierend.

Da die meisten der schädigenden Einflüsse von Angiotensin II über sog. AT-1-Rezeptoren vermittelt werden, lassen sich mit AT-1-Rezeptorantagonisten

ACE-Hemmer-ähnliche Effekte erzeugen. Nachgewiesen ist deren klinische Wirksamkeit bisher allerdings erst für die Blutdrucksenkung. Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz scheinen sie als Monotherapie den ACE-Hemmern unterlegen und sollten daher nur bei Vorliegen einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eingesetzt werden.

3.3.6 Cholesterinsenkende Therapie (51)

Prävention durch cholesterinsenkende Therapie: siehe Kapitel 3.2.2, Seite 508, Abschnitt Fettstoffwechselstörungen.

3.3.7 Andere medikamentöse Maßnahmen (51)

Für die folgenden Mittel fehlen hinreichende Belege zur Wirksamkeit aus klinischen Studien als Begründung für eine therapeutische Anwendung: u.a. Chelattherapie, Homöopathie, Phytotherapie, Hormonersatztherapie und Nahrungsergänzungsmittel (z.B. antioxidative Vitamine und Spurenelemente).

3.3.8 Medikamentöse Therapie nach perkutaner Koronarintervention (PCI)

Bei Patienten nach PCI mit Stent-Implantation sind zur Verhinderung von Akutthrombosen spezielle medikamentöse Therapiestrategien (ASS in Kombination mit Thienopyridinen, z.B. Clopidogrel) (12, 14) nach individueller Risikostratifizierung notwendig (nach Implantation eines nicht beschichteten Stents mindestens über 4 Wochen, nach Implantation eines beschichteten Stents (46, 96) bzw. nach Brachytherapie (106) mindestens über 6 Monate); die Absprache mit einem interventionellen Kardiologen wird empfohlen.

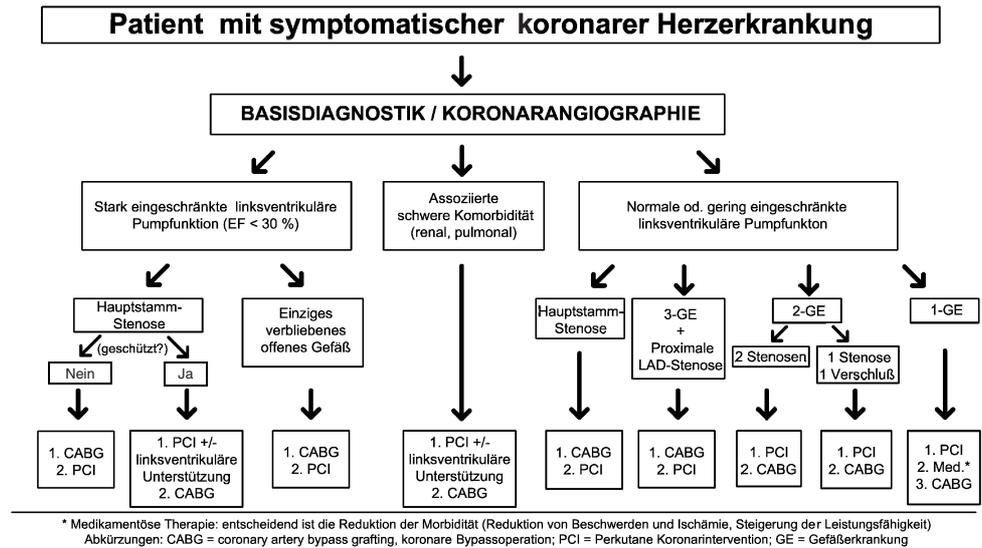
■ 3.4 Interventionelle Therapie (120)

Geübte Interventionalisten sollten mindestens 1–2 PCI pro Woche (≥ 75 pro Jahr) durchführen (120): Sie sollten in einer Institution arbeiten, in der pro Jahr mindestens 200 Interventionen an den Koronargefäßen durchgeführt werden.

3.4.1 Revaskularisation

Die revaskularisierende Therapie hat zum Ziel, die myokardiale Perfusion wiederherzustellen. Dies kann entweder durch einen Eingriff an den nativen Koronargefäßen (PCI) oder durch Überbrückung stenotischer bzw. verschlossener Gefäßsegmente durch eine koronare Bypass-Operation erreicht werden.

Abb. 1 Algorithmus: Von der Diagnose KHK zur individuellen Revaskularisations-Therapie



- Eine Indikation zur Revaskularisation besteht bei Hauptstammstenose (LCA), koronarer 3-Gefäßerkrankung und koronarer 1- und 2-Gefäßerkrankung mit Beteiligung des proximalen Ramus interventricularis anterior (RIVA); die Reduktion der Mortalität ist vor allem bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion für die Bypass-Operation im Vergleich zur medikamentösen Therapie gesichert (41);
- signifikanten Koronarstenosen jeglicher Lokalisation, wenn der Patient trotz optimaler Therapie symptomatisch ist oder ein Ischämienachweis für ein bedeutsames Perfusionsareal vorliegt;
- manifester Herzinsuffizienz bei ischämischer Kardiomyopathie mit Ischämienachweis;
- malignen Rhythmusstörungen ischämischer Genese;
- mindestens 50%iger Stenose an Koronargefäßen bei Herzoperationen anderer Indikation (z. B. Klappenoperation).

Für die Indikationsstellung und die Revaskularisationsstrategie sind folgende Faktoren richtungweisend (41, 120):

- Anginastatus (CCS-Klassifikation);
- Myokardischämie (Belastungsstufe, Größe des gefährdeten Myokardareals);
- Begleiterkrankungen und operatives Risiko;
- koronarangiographischer Befund;
- Ventrikelfunktion.

Indikationen für Revaskularisation: Grundsätzlich sollte sowohl für PCI als auch mittels koronarer Bypassoperation eine komplette Revaskularisation ischämischer Areale angestrebt werden.

Aktuelle Entwicklungen in der Herzchirurgie (verstärkter Einsatz arterieller Grafts, minimal invasive Koronarchirurgie (36)) und in der interventionellen Kardiologie (antiproliferativ beschichtete Stents (96)) werden die Indikationsgebiete erneut verschieben.

Nach erfolgter Revaskularisation ist die strikte Einhaltung der Basistherapie der KHK und der Maßnahmen der Prävention erforderlich.

Zusätzliche Empfehlungen zu Verbesserungen der Langzeitergebnisse nach PCI:

- Bei und nach PCI mit Stentimplantation sollten Patienten eine intensive Thrombozytenaggregations-hemmende Therapie (ASS und Thienopyridin, s. Seite 511) erhalten (85, 120).
- Eine Stentimplantation in geeigneten Gefäßen ist anzustreben, da sie das Kurz- und Langzeitergebnis nach PCI verbessert (118, 120).

Tab. 8 a Interventionsrisiko (PCI) bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris. Daten aus dem ALKK-Register, 2000 (* akut und elektiv) (131)

Zahl der Patienten	38 215
Krankenhaus-Letalität	1,2%*
Untersuchungen/Intervention ohne Komplikationen	95,4%*

Tab. 8 b Interventionsrisiko (Koronarchirurgie) für Patienten mit koronarer Bypass-OP. Daten der BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH), 2001 (94)

Zahl der Patienten	54 955
Perioperativer Infarkt	2,5%
Krankenhaus-Letalität	2,7%

- Neuentwicklungen von Stents (Design, Oberfläche, Beschichtung) versprechen eine weitere Verbesserung des Langzeitergebnisses (76, 77, 96).

■ 3.5 Sofortmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom

Bei allen Patienten mit lang anhaltenden (> 20 Minuten) Ruhe-Angina-Pectoris-Beschwerden ist ein akutes Koronarsyndrom wahrscheinlich und der Patient wird in die Klinik eingewiesen. Falls verfügbar, soll ein 12-Kanal-EKG abgeleitet werden (13). Liegen ST-Streckenhebungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock vor, so ist der Transport in die Klinik unbedingt in Arztbegleitung und mit Defibrillator zu organisieren (Notarztwagen) (7, 128).

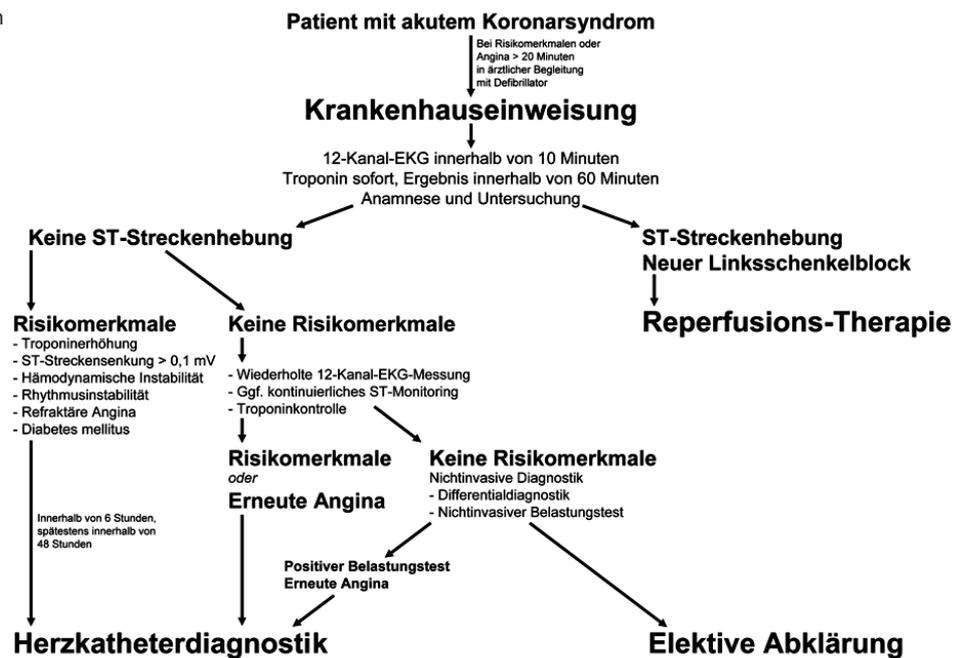
Sofortige Klinikeinweisung über lokales Rettungswesen, davor vor Ort, wenn verfügbar (7):

1. Kontinuierliches Rhythmusmonitoring.
2. Legen einer peripher-venösen Verweilkanüle.
3. Sauerstoffgabe (4–8 l/min) über eine Nasensonde.
4. Acetylsalicylsäure (ASS) 500 mg intravenös, sofern der Patient nicht bereits oral behandelt ist.
5. Gabe von 0,4 bis 0,8 mg Glyceroltrinitrat als Spray oder als Zerbeißkapsel sublingual. Kontraindikationen sind zu beachten (systolischer RR < 100 mmHg). Wiederholung unter Blutdruckkontrolle in Abständen von wenigen Minuten bei

Bedarf. Alternativ-Gabe von 1–3 mg/h Nitroglycerin intravenös über Infusionspumpe.

6. Bei therapierefraktärer Ruhe-Angina pectoris Opiate, vor allem Morphin in wiederholten Einzeldosen von 3–5 mg i.v. in Abständen von einigen Minuten bis zur weitgehenden Schmerzfreiheit. Intramuskuläre Injektionen sind grundsätzlich zu unterlassen. Bei morphinbedingter Übelkeit/Erbrechen können Antiemetika wie Metoclopramid gegeben werden.
7. Bei nitrorefraktärer Ruhe-Angina pectoris zusätzliche Gabe eines β -Rezeptorenblockers (Kontraindikationen beachten).
8. Heparin-Bolus 70 IE/kg KG (alternativ niedermolekulare Heparine) bei instabiler Angina pectoris und NSTEMI.
9. Beim STEMI ist innerhalb der ersten 12 Stunden nach Schmerzbeginn eine sofortige Reperfusionstherapie durchzuführen oder logistisch einzuleiten (128) mittels
 - primärer PCI/Stentimplantation bei Erreichbarkeit und Verfügbarkeit eines entsprechend ausgerüsteten Herzkatheterlabors innerhalb von 90 Minuten, sofortige Gabe eines Heparin-Bolus von 70 IE/kg KG prästationär, weitere Steuerung der Heparin-gabe im Herzkatheterlabor nach ACT bzw. aPTT;
 - systemischer Fibrinolyse mit möglichst prästationärem Therapiebeginn unter Beachtung der Kontraindikationen und der Zeitfenster. Nach

Abb. 2 Algorithmus: Akutes Koronarsyndrom



3 Stunden ist die Katheterintervention zu favorisieren (138).

10. Bei beabsichtigtem interventionellem Vorgehen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom lassen sich kurz- und mittelfristige klinische Ergebnisse mit einer Begleittherapie mit einem GP-IIb/IIIa-Antagonisten bzw. einer Vorbehandlung mit einer loading dose Clopidogrel verbessern (92, 95, 128).

In der Klinik erfolgt die Risikostratifizierung nach den Beschwerden des Patienten, dem EKG und einem kardialen Troponin (13):

- Patienten mit typischer Angina pectoris und ST-Streckenhebungen oder nicht vorbekanntem Linksschenkelblock werden sofort einer (bevorzugt interventionellen) Reperfusionstherapie zugeführt. Laborwerte werden bei diesen Patienten nicht abgewartet (128)!
- Patienten ohne ST-Hebung sollen bei positiven Risikomerkmale (s. Flussdiagramm, Seite 513) einer Koronarangiographie in PCI-Bereitschaft unter Medikation mit einem GP-IIb/IIIa-Antagonisten bzw. nach einer loading dose Clopidogrel (300 mg) zugeführt werden (13).
- Patienten mit diagnostisch nicht verwertbarem EKG werden bei negativem Troponin mindestens 6 Stunden beobachtet, symptomatisch behandelt und einer zweiten EKG- und Troponinuntersuchung zugeführt. Ist diese positiv oder liegen deutliche, ischämietypische EKG-Bewegungen vor, wird der Patient einer Koronarangiographie in PCI-Bereitschaft zugeführt. Ist das 2. Troponin ebenfalls negativ und das EKG weitgehend unverändert, wird bei beschwerdefreien Patienten eine ambulante Stufendiagnostik empfohlen. Nicht beschwerdefreie Patienten müssen weiter stationär betreut und ggf. auch angiographiert werden (13).

Bei Patienten mit nicht anginösen Brustschmerzen erfolgt bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit die weitere ambulante fachkardiologische Abklärung.

Bei allen Patienten ist zu beachten, dass auch Dyspnoe ein Angina pectoris Äquivalent sein kann (25). Darüber hinaus kann ein kompletter, akuter Koronargefäßverschluss auch ohne eindeutige EKG-Veränderungen auftreten (insbesondere Ramus circumflexus). Durch eine einzelne Troponin-Bestimmung kann, insbesondere wenn diese früh erfolgt, kein Infarkt ausgeschlossen werden. Deshalb und aufgrund der niedrigen Prävalenz des akuten Koronarsyndroms im Bereich niedergelassener Ärzte, wird eine dortige Troponinmessung nur in Ausnahmefällen sinnvoll sein (z. B. Schwerpunktpraxen mit Notfalldienst).

4 Rehabilitation

■ 4.1 Definition

Die kardiologische Rehabilitation ist der Prozess, bei dem herzkranken Patienten mit Hilfe eines multidisziplinären Teams darin unterstützt werden, die individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration wieder zu erlangen und langfristig aufrecht zu erhalten (142).

Die kardiologische Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil einer am langfristigen Erfolg orientierten, umfassenden Versorgung von Herzpatienten (54, 104, 115, 127).

■ 4.2 Phasen der Rehabilitation

Phase I umfasst die Frühmobilisation der Patienten bereits im Krankenhaus.

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

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

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

4.3.1 Schnittstellen-Management

Nach ST-Hebungsinfarkt oder Bypass-Operation mit unkompliziertem Verlauf kann die Phase-II-Rehabilitation ohne zusätzliches Risiko bereits nach einer Woche begonnen werden. Es wird empfohlen, den Übergang von Phase I in Phase II ohne Unterbrechung der Behandlungskette zu gewährleisten (38, 80).

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

4.3.2 Indikationen

Nach ST-Hebungsinfarkt (9, 34, 58, 64, 74, 109, 110) und nach Bypass-Operation (34, 37, 42, 63) verbessern multidisziplinäre Rehabilitationsprogramme die Langzeitprognose durch Senkung der Letalität. Sie verbessern darüber hinaus die kardiovaskuläre Risi-

kokonstellation, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität.

Bei Patienten nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt und nach PCI ist die Wirkung einer multidisziplinären Rehabilitation bislang nicht hinreichend untersucht. Nach PCI profitieren die Patienten am ehesten in Bezug auf Lebensstiländerungen, körperlicher Leistungsfähigkeit und beruflicher Wiedereingliederung (68, 69, 135).

Die Durchführung einer multidisziplinären Rehabilitation wird empfohlen

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

4.3.3 Inhalte

Die Inhalte der multidisziplinären kardiologischen Rehabilitation umfassen im Wesentlichen vier Bereiche: a) somatischer Bereich, b) edukativer Bereich, c) psychologischer Bereich, d) sozialmedizinischer Bereich (54, 104, 115, 127).

4.3.3.1 Somatischer Bereich

Zu den Aufgaben der Phase-II-Rehabilitation gehören die medizinische Überwachung, Betreuung und Mobilisierung der Patienten, die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Umsetzung oder Intensivierung der Maßnahmen zur Sekundärprävention (einschließlich körperlichem Training) (27, 73, 78, 79, 140).

4.3.3.2 Edukativer Bereich

Durch individuelle Aufklärung, Beratung und Schulung, durch erwachsenenpädagogische, interaktive Methoden in der Gruppe, durch psychologische Beratung und Maßnahmen zur Verhaltensmodifikation kann die Einstellung, das Wissen und die Motivation der Patienten und damit deren Compliance verbessert werden (10, 40, 91, 100).

Neben der Vermittlung von Grundlagen zum Verständnis der KHK, ihrer Folgen und Therapiemöglichkeiten (s. Kapitel 3.2.1, Seite 508) sollen folgende Programme und Schulungsinhalte zur Verfügung stehen und nach dem individuellen Bedarf zur Anwendung kommen (10, 54):

- Hilfe und psychologische Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung sowie Motivation zur Mitwirkung und Eigenverantwortlichkeit bei den therapeutischen Maßnahmen

- Prävention, Erkennung und Behandlung von Risikofaktoren und Risikoerkrankungen
- Individuell angepasstes körperliches Training
- Verhaltenstherapeutisch fundierte Schulungsprogramme für Übergewichtige und Raucher
- Stressbewältigung und/oder Entspannungstraining
- Spezielle Schulungen nach individueller Indikation (Blutzuckerselbstkontrolle, Blutdruckselbstkontrolle, INR-Selbstkontrolle).

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

4.3.3.3 Psychologischer Bereich

Nach einem kardiovaskulären Ereignis (z.B. nach Herzinfarkt oder Herzoperation) sind psychische Störungen (insbesondere Depressionen und Angst) häufig, und sie beeinflussen die Prognose von Patienten mit KHK ungünstig (s. auch Kapitel 3.2.5, Seite 509) (21, 47, 66, 82, 90, 112). Inwieweit psychologische und psychotherapeutische Maßnahmen neben ihrem Primäreffekt (Minderung/Behebung der psychischen Störung) auch die kardiale Prognose der KHK-Patienten verbessern, ist nicht eindeutig geklärt (43, 88).

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

4.3.3.4 Sozialmedizinischer Bereich

Die berufliche Wiedereingliederung von Patienten nach Myokardinfarkt oder Bypass-Operation ist unzureichend. Geeignete Rehabilitationsprogramme können die berufliche Wiedereingliederung verbessern (16, 20, 39, 42, 48, 75, 89, 93, 101, 108).

In der kardiologischen Rehabilitation soll eine bedarfsgerechte, individuelle sozialmedizinische Beratung und Unterstützung des Patienten bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung erfolgen (54). Dabei wird die enge Kooperation mit den nachsorgenden Hausärzten, Betriebsärzten sowie ambulanten sozialen Einrichtungen (ältere Patienten), sowie Kostenträgern empfohlen.

■ 4.4 Phase III (Langzeitbehandlung)

Die Ergebnisse der in Phase I und insbesondere in Phase II eingeleiteten Präventionsmaßnahmen gehen in der Phase III im Verlauf eines Jahres teilweise wieder verloren (44, 140).

Strukturierte Langzeitprogramme wie die ambulanten Herzgruppen mit regelmäßigem Training, Schulung und Förderung der Compliance führen zu einer Stabilisierung der in Phase II erreichten Therapieerfolge und zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs der Erkrankung (20, 39, 75).

Der Effekt zeitlich begrenzter Heilmaßnahmen (stationär oder ambulant) auf das langfristige Risikomanagement und/oder die Prognose der KHK-Patienten ist bislang nicht hinreichend untersucht.

- Bei allen Patienten mit KHK soll eine regelmäßige Kontrolle der Risikofaktoren, sowie eine kontinuierliche und individuelle Beratung in Bezug auf die notwendigen Maßnahmen zur Sekundärprävention erfolgen (Hausarzt, Kardiologe, Rehabilitationsarzt, Herzgruppenarzt).
- Für Patienten mit KHK (insbesondere nach Herzinfarkt und/oder nach Bypass-Operation) ist die Teilnahme in einer ambulanten Herzgruppe zur Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und anderer Risiko-reduzierenden Lebensstiländerungen empfehlenswert.

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

5 Danksagung

Wir danken PD Dr. W. Bocksch¹, PD Dr. E. Giannitsis², PD Dr. W. Haverkamp¹, PD Dr. M. Möckel¹ und Dr. J. Waigand¹ für die kritische Überarbeitung der Manuskripte und die wertvollen Anmerkungen.

Wir danken Herrn D. Hänlein¹ und Herrn Dipl.-Math. K. Papoutsis³ für die unermüdliche redaktionelle Begleitung und mehrfache kritische Durchsicht der Manuskripte.

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

² Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg

³ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Geschäftsstelle Düsseldorf

6 Literatur

1. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (2002) Step six: assign classification of recommendations and strength of evidence. In: American College of Cardiology: Manual for ACC/AHA Guideline Writing Committees. Methodologies and Policies from the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. http://www.acc.org/clinical/manual/manual_index.htm
2. Ades PA (2001) Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 345: 892–902
3. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE (2000) Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 102:500–505
4. Al Khatib SM, Stebbins AL, Califf RM, Lee KL, Granger CB, White HD, Armstrong PW, Topol EJ, Ohman EM (2003) Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: Results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 145:515–521
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) 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* 308:81–106
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2002) Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diabetes mellitus Typ 2. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 057/012K. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/diab012k.htm>
7. Arntz HR, Tebbe U, Schuster HP, Sauer G, Meyer J (2000) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase. *Z Kardiol* 89:364–372
8. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) 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* 105:310–315
9. Baessler A, Hengstenberg C, Holmer S, Fischer M, Mayer B, Hubauer U, Klein G, Riegger G, Schunkert H (2001) Long-term effects of in-hospital cardiac rehabilitation on the cardiac risk profile. A case-control study in pairs of siblings with myocardial infarction. *Eur Heart J* 22:1111–1118
10. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Lima-cher M, Pina IL, Southard D, Williams MA, Bazzarre T (2000) Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association

- and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 102:1069–1073
11. Beilin LJ, Puddey IB (1993) Alcohol, hypertension and cardiovascular disease-implications for management. *Clin Exp Hypertens* 15:1157–1170
 12. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators (2000) 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* 102:624–629
 13. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W (2002) Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23:1809–1840
 14. 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 (2002) Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 39:9–14
 15. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM (1984) The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69:250–258
 16. Boudrez H, De Backer G (2000) Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 55:341–349
 17. Braunwald E (1998) Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 98:2219–2222
 18. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT (1990) 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* 323:1289–1298
 19. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G (2002) N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 112:298–304
 20. Buchwalsky G, Buchwalsky R, Held K (2002) Langzeitwirkung der Nachsorge in einer ambulanten Herzgruppe. Eine Fall-/Kontrollstudie. *Z Kardiol* 91:139–146
 21. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek VM, Oldenburg BF, Peach HG, Ruth D, Tennant CC, Tonkin AM (2003) "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 178:272–276
 22. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 2:757–761
 23. Campeau L (2002) The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 18:371–379
 24. Campeau L (1976) Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54:522–523
 25. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI (2000) Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 283:3223–3229
 26. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329–1339
 27. Carlsson R (1998) Serum cholesterol, lifestyle, working capacity and quality of life in patients with coronary artery disease. Experiences from a hospital-based secondary prevention programme. *Scand Cardiovasc J Suppl* 50:1–20
 28. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995–1003
 29. Davies MJ (2000) The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 83:361–366
 30. Davies SW (2001) Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. *Br Med Bull* 59:17–27
 31. de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F (2002) Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 23:277–285
 32. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N (1999) Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99:779–785
 33. De Wardener HE, MacGregor GA (2002) Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol* 17:360–367
 34. Detry JR, Vierendeel IA, Vanbutsele RJ, Robert AR (2001) Early short-term intensive cardiac rehabilitation induces positive results as long as one year after the acute coronary event: a prospective one-year controlled study. *J Cardiovasc Risk* 8: 355–361
 35. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2001) Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 126(Suppl 4):S201–S238
 36. Diegeler A, Thiele H, Falk V, Hambrecht R, Spyridis N, Sick P, Diederich KW, Mohr FW, Schuler G (2002) Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 347: 561–566
 37. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goerre S, Buser P, Laske A (1995) Effect of residential cardiac rehabilitation following bypass surgery. Observations in Switzerland. *Chest* 108:1434–1439
 38. Dubach P, Myers J, Wagner D (1998) Optimal timing of phase II rehabilitation after cardiac surgery. The cardiologist's view. *Eur Heart J* 19(Suppl O):O35–O37
 39. Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, Flint EJ, Stentford NH, Bone MF, Littler WA (1999) Changes in cardiorespiratory fitness, psychological wellbeing, quality of life, and vocational status following a 12 month cardiac exercise rehabilitation programme. *Heart* 81:359–366
 40. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V (1999) A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 18:506–519
 41. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Garson A Jr, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr (1999) ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 100:1464-1480
42. Engblom E, Korpilahti K, Hamalainen H, Ronnema T, Puukka P (1997) Quality of life and return to work 5 years after coronary artery bypass surgery. Long-term results of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 17:29-36
 43. ENRICHD Investigators (2001) Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med* 63:747-755
 44. EUROASPIRE Study Group (1997) EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 18:1569-1582
 45. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2001) Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA* 285:2486-2497
 46. Fattori R, Piva T (2003) Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 361:247-249
 47. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M (1995) Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 91:999-1005
 48. Fromm P, Cohen C, Rashcupkin J, Kristal-Boneh E, Melamed S, Benbasat J, Ribak J (1999) Referral to occupational medicine clinics and resumption of employment after myocardial infarction. *J Occup Environ Med* 41:943-947
 49. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393
 50. Gauri AJ, Raxwal VK, Roux L, Fearon WF, Froelicher VF (2001) Effects of chronotropic incompetence and beta-blocker use on the exercise treadmill test in men. *Am Heart J* 142:136-141
 51. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr (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* 107:149-158
 52. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr (2002) ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 106:1883-1892
 53. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Chaitman MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr (1999) ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 33:2092-2197
 54. Goble AJ, Worcester MUC (1999) Best practice guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention. Heart research centre. Melbourne, on behalf of Department of Human Services Victoria
 55. Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinerz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G (2002) Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäß-erkrankungen und Diabetes. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission Klinische Kardiologie durch die Projektgruppe Prävention. *Z Kardiol* 91(Suppl 2):61-62
 56. Guidelines Subcommittee (1999) World Health Organization-International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 17:151-183
 57. Guyton JR (2002) Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows. *Circulation* 106:1308-1309
 58. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V, Knuts LR (1995) Reduction in sudden deaths and coronary mortality in myocardial infarction patients after rehabilitation. 15 year follow-up study. *Eur Heart J* 16:1839-1844
 59. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E (2001) Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 358:1533-1538
 60. Hamm CW, Braunwald E (2000) A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 102:118-122
 61. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM (1994) Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89:975-990
 62. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22
 63. Hedback B, Perk J, Hornblad M, Ohlsson U (2001) Cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: 10-year results on mortality, morbidity and readmissions to hospital. *J Cardiovasc Risk* 8:153-158
 64. Hedback B, Perk J, Wodlin P (1993) Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. *Eur Heart J* 14:831-835
 65. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL (2002) Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 113:324-330
 66. Hemingway H, Malik M, Marmot M (2001) Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 22:1082-1101
 67. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ (1988) Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 319:1365-1369
 68. Higgins HC, Hayes RL, McKenna KT (2001) Rehabilitation outcomes following percutaneous coronary interventions (PCI). *Patient Educ Couns* 43:219-230

69. Hofman-Bang C, Lisspers J, Nordlander R, Nygren A, Sundin O, Ohman A, Ryden L (1999) Two-year results of a controlled study of residential rehabilitation for patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. A randomized study of a multifactorial programme. *Eur Heart J* 20:1465–1474
70. Hokanson JE, Austin MA (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 3:213–219
71. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillich JH (2001) The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38:789–795
72. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F (1998) Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 97:1029–1036
73. Jerezek M, Andresen D, Schroder J, Voller H, Bruggemann T, Deutschmann C, Schroder R (1993) Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 72:8–13
74. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S (2003) Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software
75. Karoff M, Roseler S, Lorenz C, Kittel J (2000) Intensivierte Nachsorge (INA) – ein Verfahren zur Verbesserung der beruflichen Reintegration nach Herzinfarkt und/oder Bypassoperation. *Z Kardiol* 89:423–433
76. Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schuhlen H, Pache J, Steinbeck G, Schmitt C, Ulm K, Neumann FJ, Schomig A (2000) Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1,147 unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 50:290–297
77. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfaffertott C, Seyfarth M, Schomig A (2001) Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 103:2816–2821
78. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ (2002) Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 106:666–671
79. Köllner V (2001) Welche somatischen und psychologischen Faktoren bestimmen den postoperativen Verlauf nach Herzoperationen? In: Rauch B, Held K (Hrsg) *Der schwerkranke und multimorbide Herzpatient – eine Herausforderung für die kardiologische Rehabilitation*. Steinkopff, Darmstadt, S 93–97
80. Krohn BG, Kay JH, Mendez MA, Zubiate P, Kay GL (1990) Rapid sustained recovery after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:194–197
81. Kubler W (2002) Secondary and primary prevention of coronary heart disease: platelet aggregation inhibitors and anticoagulants. *Z Kardiol* 91(Suppl 2):40–48
82. Ladwig KH, Kieser M, König J, Breithardt G, Borggrefe M (1991) Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study. *Eur Heart J* 12:959–964
83. LaRosa JC (2000) Poor compliance: the hidden risk factor. *Curr Atheroscler Rep* 2:1–4
84. LaRosa JC, He J, Vupputuri S (1999) Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 282:2340–2346
85. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339:1665–1671
86. Libby P, Aikawa M (2003) Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 91(Suppl 4A):4B–8B
87. Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135–1143
88. Linden W, Stossel C, Maurice J (1996) Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 156:745–752
89. Mark DB, Lam LC, Lee KL, Clapp-Channing NE, Williams RB, Pryor DB, Califf RM, Hlatky MA (1992) Identification of patients with coronary disease at high risk for loss of employment. A prospective validation study. *Circulation* 86:1485–1494
90. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, Day A, Hicks N, Volmink J, Neil A (2000) Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 62:212–219
91. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E (1997) Impact of medication non-adherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 157:1921–1929
92. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 358:527–533
93. Mittag O, Kolenda KD, Nordman KJ, Bernien J, Maurischat C (2001) Return to work after myocardial infarction/coronary artery bypass grafting: patients' and physicians' initial viewpoints and outcome 12 months later. *Soc Sci Med* 52:1441–1450
94. Mohr VD, Brechtel T, Döbler K, Fischer B (Hrsg) (2002) Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport 2001. Düsseldorf: BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH, www.bqs-online.de
95. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P (2001) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344:1895–1903
96. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773–1780
97. Moser M (2002) Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? *J Hypertens* 20(Suppl 1):S3–10
98. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 335:1933–1940

99. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346:877–883
100. Mullen PD, Mains DA, Velez R (1992) A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. *Patient Educ Couns* 19:143–162
101. Myrtek M, Kaiser A, Rauch B, Jansen G (1997) Factors associated with work resumption: a 5 year follow-up with cardiac patients. *Int J Cardiol* 59:291–297
102. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (1997) The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH Publications No. 98-4080
103. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity (2000) The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication No. 00-4084
104. New Zealand Guidelines Group (NZGG) New Zealand Heart Foundation (2002) Best practice evidence-based guideline – cardiac rehabilitation. <http://www.nzgg.org.nz/>
105. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A (1998) Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 98:2567–2573
106. Nguyen-Ho P, Kaluza GL, Zymek PT, Raizner AE (2002) Intracoronary brachytherapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 56:281–288
107. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kubler W (1997) Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 96:2534–2541
108. Noyez L, Onundu JW, Janssen DP, Stotnicki SH, Lacquet LK (1999) Myocardial revascularization in patients <or=45 years old: evaluation of cardiac and functional capacity, and return to work. *Cardiovasc Surg* 7:128–133
109. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH (1989) An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 80:234–244
110. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA (1988) Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 260:945–950
111. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M (1996) Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 156:286–289
112. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J (1999) Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 99:2192–2217
113. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr (1999) ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on coronary angiography) developed in collaboration with the society for cardiac angiography and interventions. *Circulation* 99:2345–2357
114. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hoberg E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M (1992) Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 86:1–11
115. Scottish Guideline Intercollegiate Network (SIGN) (2002) Cardiac rehabilitation. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 57. www.sign.ac.uk
116. Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccalandro F, Mullani N, Haynie M, Hess MJ, Gould KL (2003) Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 41:263–272
117. Second Joint Task Force of European and other Societies (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of european and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 19:1434–1503
118. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 331:489–495
119. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA (2001) AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the american heart association and the american college of cardiology. *Circulation* 104:1577–1579
120. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO (2001) ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 103:3019–3041
121. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (1986) Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *JAMA* 256:2823–2828

122. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation* 92:1355-1374
123. The 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). *JAMA* 288: 2981-2997
124. The EUCLID Study Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 349:1787-1792
125. Tousoulis D, Davies GJ, Crake T, Toutouzas PC (2002) Vasomotion and nitric oxide bioactivity in diseased coronary arteries. *Heart* 87: 320-321
126. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR (1998) Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 316:823-828
127. US Department for Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (1995) Cardiac rehabilitation, clinical guideline number 17. AHCPR Publication 96-0672
128. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 24:28-66
129. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D (2000) The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven countries study research group. *N Engl J Med* 342:1-8
130. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina A, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovic S, Nissinen A, Toshima H (1995) Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 274:131-136
131. Vogt A, Engel HJ, Glunz HG, Sattelberger U, Reil GH, Sechtem U, Sabin G, Senges J, Hanrath P, Neuhaus KL (2002) Early results of coronary angioplasty despite more complex interventions (Registry of The German Community Hospitals 1993-2000). *Am J Cardiol* 90:1005-1009
132. Volpi A, Cavalli A, Franzosi MG, Maggioni A, Mauri F, Santoro E, Tognoni G (1989) One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. The GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico) investigators. *Am J Cardiol* 63:1174-1178
133. Volpi A, Cavalli A, Santoro E, Tognoni G (1990) Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. GISSI Investigators. *Circulation* 82:1279-1288
134. Volpi A, Cavalli A, Turato R, Barlera S, Santoro E, Negri E (2001) Incidence and short-term prognosis of late sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3) Data Base. *Am Heart J* 142:87-92
135. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M, Smolle KH, Toplak H, Eber B, Dittrich P, Elmadfa I, Klein W, Krejs GJ, Wascher TC (1999) Effects of intensified lifestyle modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 29:372-379
136. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M (2000) Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 102:1358-1363
137. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J (2002) Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 136:493-503
138. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P (2003) Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 24:94-104
139. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA (1999) Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 341:427-434
140. Willich SN, Muller-Nordhorn J, Kulig M, Binting S, Gohlke H, Hahmann H, Bestehorn K, Krobot K, Voller H (2001) Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease; a prospective cohort study. *Eur Heart J* 22:307-313
141. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ (2003) A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 348:583-592
142. World Health Organization Expert Committee (1993) Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Technical report series, No. 831. Geneva: World Health Organization
143. Yanovski SZ, Yanovski JA (2002) Obesity. *N Engl J Med* 346:591-602
144. Yusuf S (2002) From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 89:18A-25A
145. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000) 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* 342:145-153