



Rationale und sichere Arzneimitteltherapie

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Birke Schneider, Lübeck

27. Seminar- und Fortbildungswoche der ÄK M-V

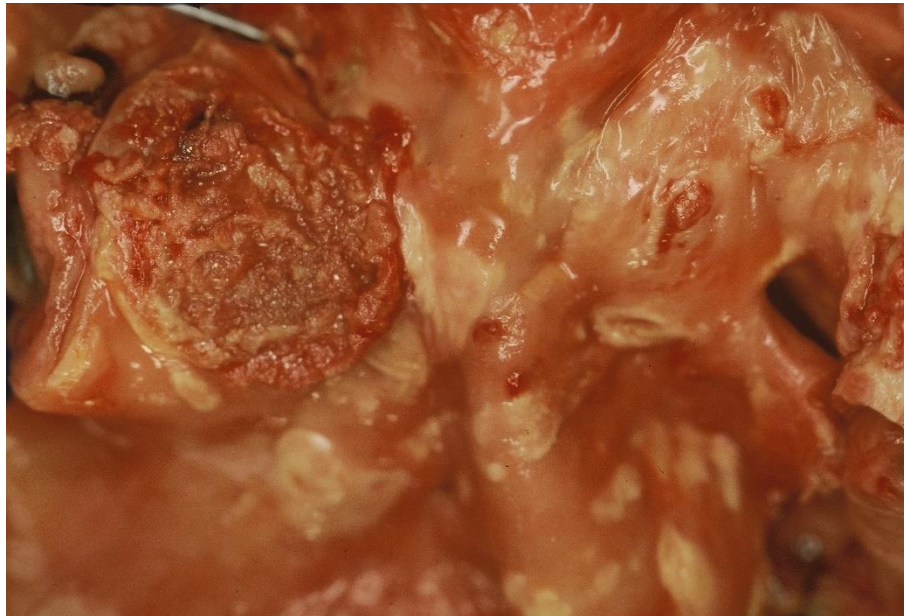
Rostock, 24.10.2018

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Atherosklerose = komplexe Systemerkrankung

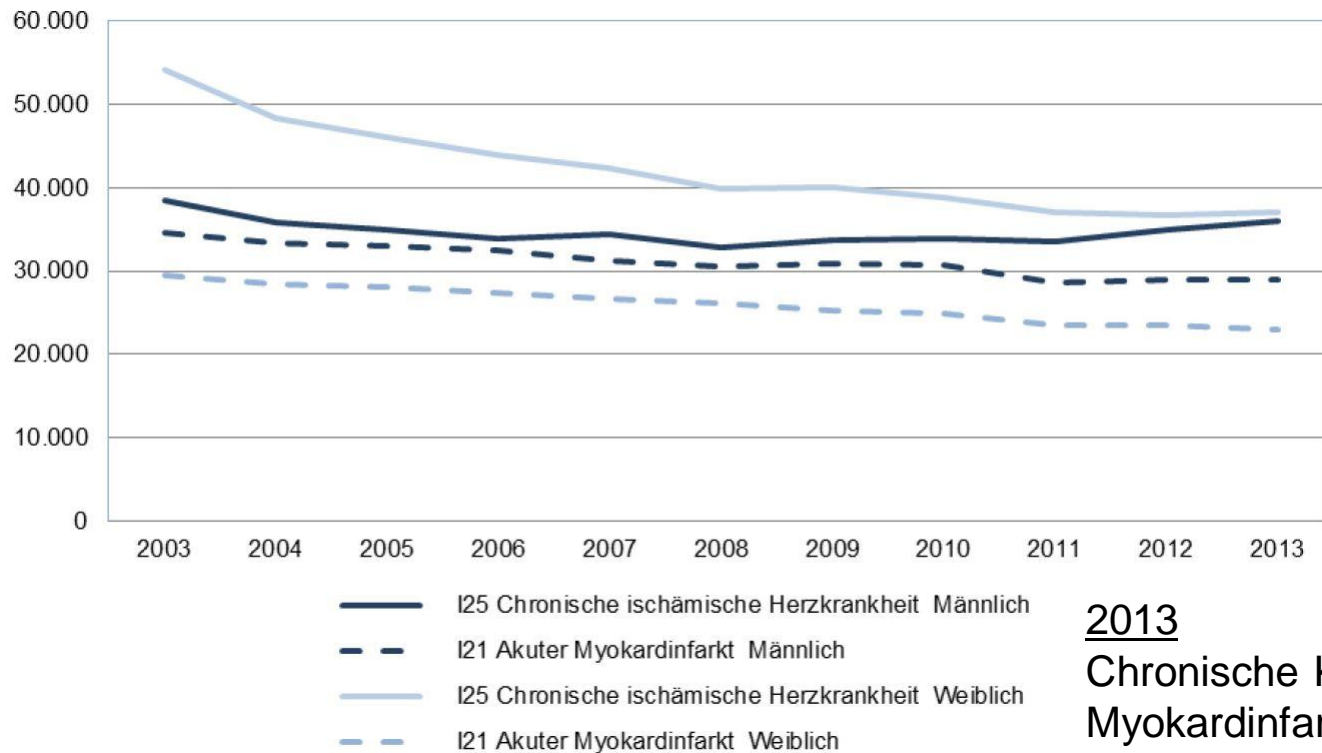
Klinische Manifestation als

- Koronare Herzerkrankung
- Zerebrale Gefäßerkrankung
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit



Todesursachenstatistik 2003 - 2013

chronische KHK und akuter Myokardinfarkt häufigste Todesursache



KHK ist eine Volkskrankheit (Lebenszeitprävalenz 9,3%)



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Risikofaktoren für eine KHK

Modifizierbare RF

- Rauchen
- Adipositas
- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Stress
- Umweltfaktoren

Nicht modifizierbare RF

- Alter
- Geschlecht
- Genetische Prädisposition

**Die KHK ist zu etwa
25% genetisch bedingt**

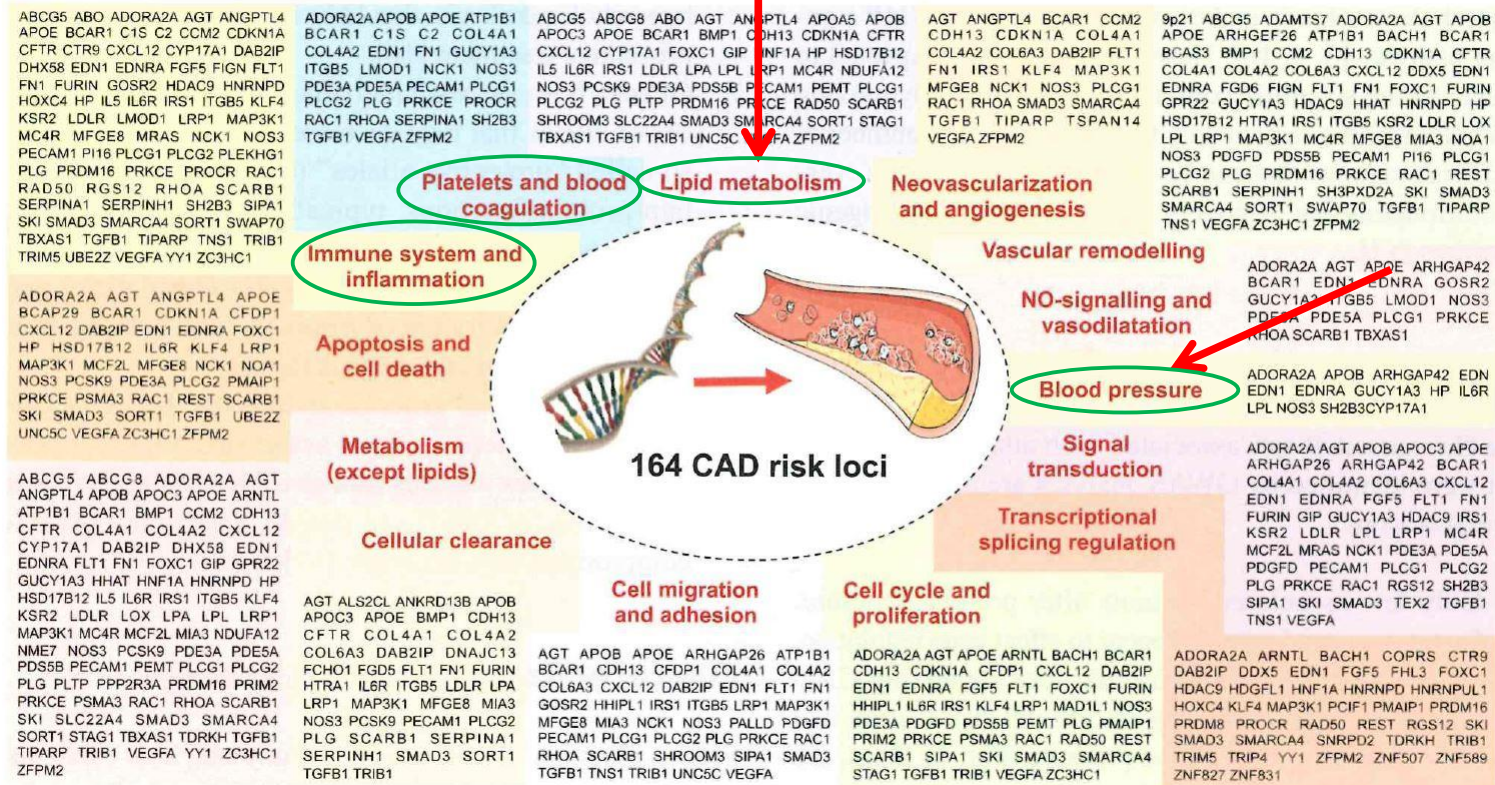
Die KHK ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung.
Das individuelle Risiko ergibt sich aus einem Zusammenwirken von
genetischer Prädisposition, Lebensstil und Umweltfaktoren

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Genetik der KHK

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Identifikation von 164 chromosomalen Loci mit Assoziation zur KHK



Generell bei KHK keine Indikation für eine genetische Diagnostik,
Ausnahme: V. auf familiäre Hypercholesterinämie (Cholesterin > 290 mg/dl)



Therapie der koronaren Herzerkrankung

ORIGINAL ARTICLE

Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease

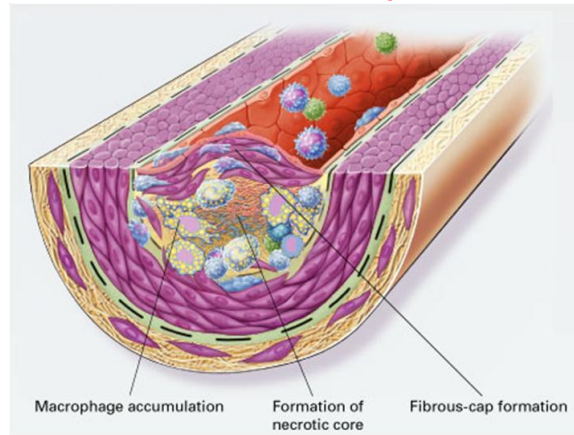
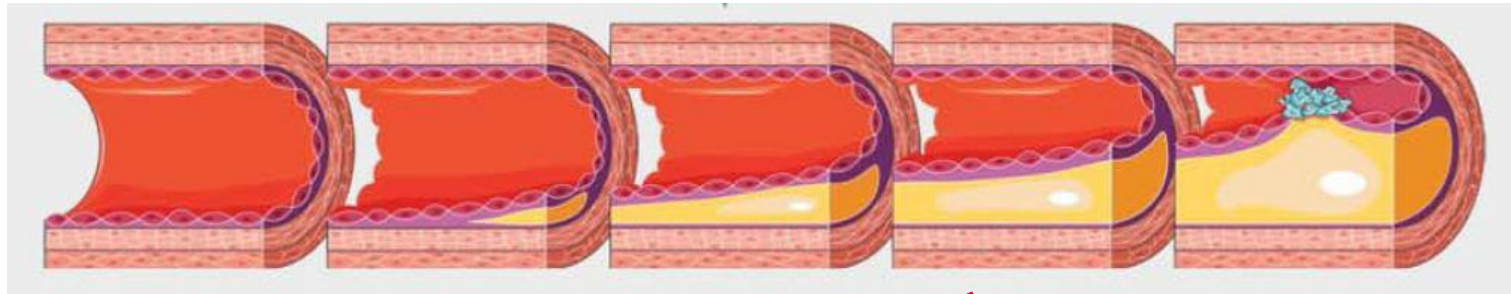
Amit V. Khera, M.D., Connor A. Emdin, D.Phil., Isabel Drake, Ph.D., Pradeep Natarajan, M.D., Alexander G. Bick, M.D., Ph.D., Nancy R. Cook, Ph.D., Daniel I. Chasman, Ph.D., Usman Baber, M.D., Roxana Mehran, M.D., Daniel J. Rader, M.D., Valentin Fuster, M.D., Ph.D., Eric Boerwinkle, Ph.D., Olle Melander, M.D., Ph.D., Marju Orho-Melander, Ph.D., Paul M Ridker, M.D., and Sekar Kathiresan, M.D.

CONCLUSIONS

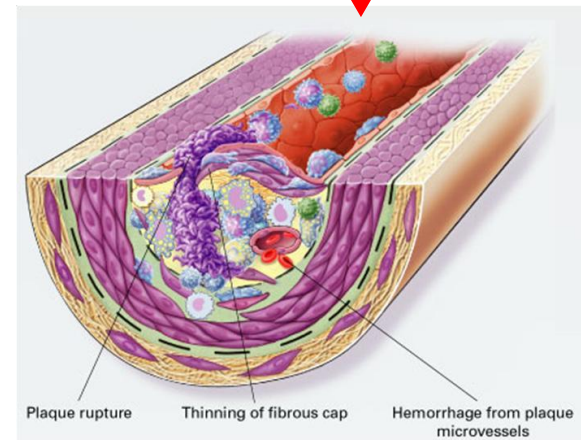
Across four studies involving 55,685 participants, genetic and lifestyle factors were independently associated with susceptibility to coronary artery disease. Among participants at high genetic risk, a favorable lifestyle was associated with a nearly 50% lower relative risk of coronary artery disease than was an unfavorable lifestyle. (Funded by the National Institutes of Health and others.)

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Entwicklung einer KHK



Stabile KHK



Akutes Koronarsyndrom

Therapie der koronaren Herzerkrankung

DD der Angina pectoris

Ursache des Brustschmerzes	Häufigkeit	Prozent
Chronische KHK	75/672 [30]	8-11%
	135/1212 [31]	
	71/868 [32]	
Akutes Koronarsyndrom	10/672 [30]	2-4%

Marburger Herz-Score

	Kriterium	Punktzahl
Brustwandsyndrom	Geschlecht und Alter (Männer \geq 55 Jahre und Frauen \geq 65 Jahre)	1
Psychogene Ursache	Bekannte vaskuläre Erkrankung	1
	Beschwerden sind belastungsabhängig	1
Erkrankungen der Aorta	Schmerzen sind durch Palpation nicht reproduzierbar	1
	Der Patient vermutet, dass der Schmerz vom Herzen kommt	1
Ösophageale Ursache	Für den Score werden die Punkte summiert.	
Hypertensive Krise	Interpretation:	
Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> Score-Wert 0-2: $<$ 2,5% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes Score-Wert 3: ca 17% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes Score-Wert 4-5: ca 50% Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache des Brustschmerzes 	
Lungenembolie	Bei der Interpretation ist stets auch das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen. Die Angaben zur Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK basieren auf zwei Validierungsstudien [32,43].	
Aortenstenose	1/672 [30]	$<$ 0,5%
Myo-/Perikarditis	3/1212 [33]	$<$ 0,5%
Kardiomyopathie	4/672 [30]	$<$ 0,5%
Aortendissektion	0/672 [30]	$<$ 0,5%
	0/1212 [33]	$<$ 0,5%

Therapie der koronaren Herzerkrankung

ESC Leitlinien 2013 Stabile KHK

Klinische Klassifikation der Angina pectoris

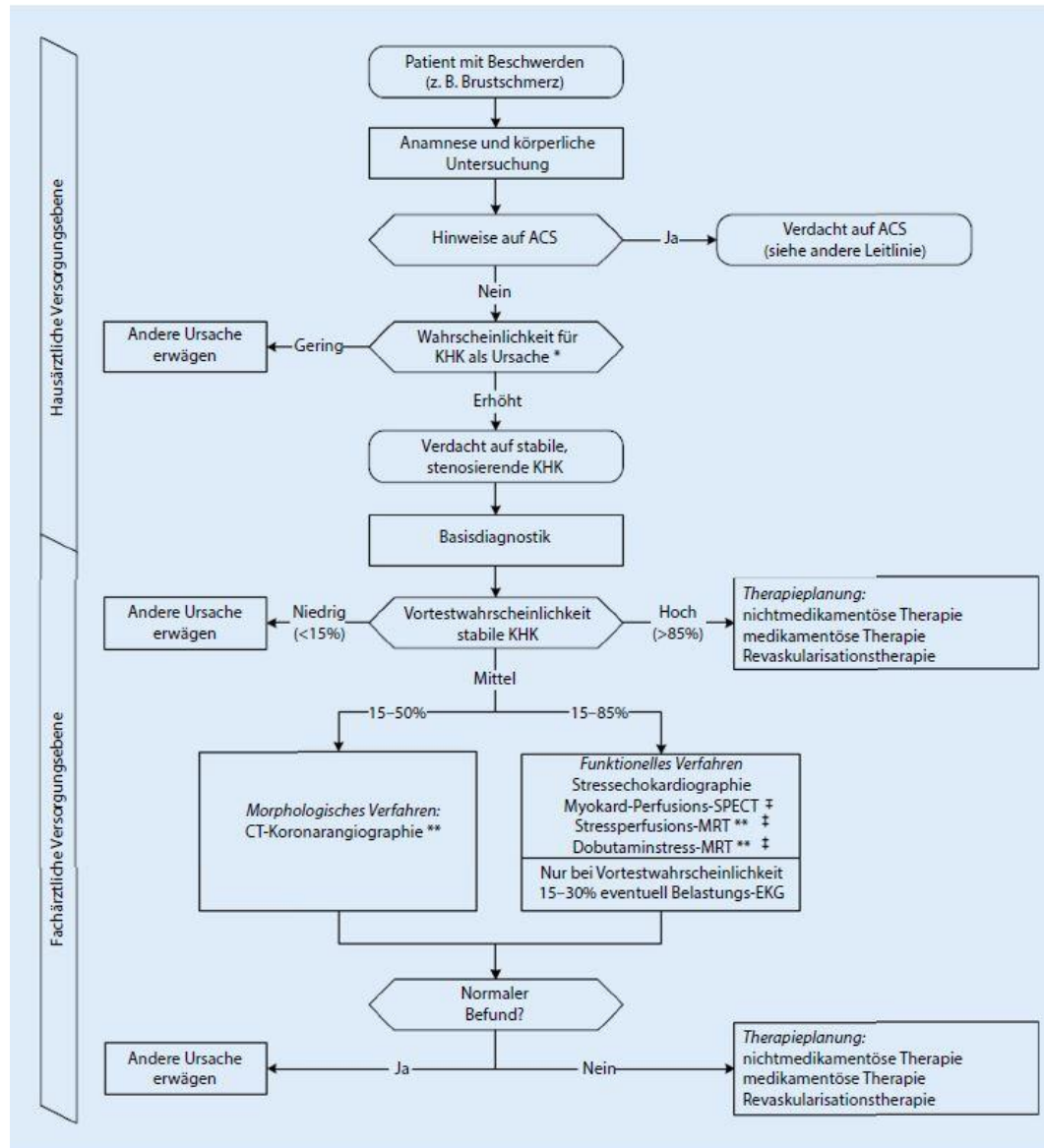
Typische Angina pectoris	Alle 3 der folgenden Charakteristika treffen zu: - retrosternaler Thoraxschmerz von typischer Art und Dauer ^a - ausgelöst durch körperliche Anstrengung oder emotionale Belastung - innerhalb von Minuten durch Ruhe und/oder Nitrate beseitigt
Atypische Angina pectoris	2 der oben genannten Charakteristika treffen zu
Nichtanginöser Thoraxschmerz	1 oder keines der oben genannten Charakteristika trifft zu

Vortestwahrscheinlichkeit (%) für eine stenosierende KHK

Alter	Typische Angina		Atypische Angina		Nichtanginöser Brustschmerz	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Diagnostisches Vorgehen bei V. auf stabile KHK



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Nicht-invasive diagnostische Verfahren bei V. KHK

	Stressecho- kardiographie	Myokardper- fusions-SPECT	Stressper- fusions-MRT	Dobutamin- stress-MRT	CT-Angiographie	Belastungs-EKG
<i>Zielmechanismus</i>	Wandbewegung	Perfusion, Funktion	Perfusion	Perfusion oder Wandbewegung (je nach Untersu- chungsansatz), Funktion	Koronar- morphologie	EKG-ST- Veränderungen
<i>Zielstruktur</i>	Gesamtes linksventri- kuläres Myokard	Gesamtes linksven- trikuläres Myokard	Linksventrikuläres Myokard	3 bis 5 repräsentati- ve Schichten	Koronararterien	ST-Strecke
<i>Dauer der Untersu- chung</i>	20–30 min	<10 min Belastung, (2-mal) 5–20 min Kamera (Gesamt- dauer inkl. Pausen bis 4 h)	20–30 min	40–50 min	<5 min	20–30 min
<i>Belastungs- verfahren</i>	Ergometrisch, Do- butamin, Adenosin ^a	Ergometrisch, Regadenoson, Adenosin, selten Dobutamin ^a	Adenosin ^a , Regadenoson ^a	Dobutamin ^a	–	Ergometrisch
<i>Ionisierende Strah- lung</i>	Keine (Ultraschall)	Gammastrahlung	Keine	Keine	Röntgenstrahlung	Keine
<i>Einschränkungen bei Schrittmachern</i>	Keine	Keine	Abhängig vom Schrittmacher- system	Abhängig vom Schrittmachersys- tem	Keine	Ja
<i>Nachteile</i>	Evtl. eingeschränktes Schallfenster	Evtl. Schwächungs- artefakte (Brust, Zwerchfell)	Keine	Keine	Keine	Geringe Sensiti- vität und Spezi- fität, zahlreiche Einschränkungen
	Intra- und Inter- observervariabilität	Strahlenexposition ^b	–	–	Strahlenexposition ^b	–
<i>Kostenerstattung</i>	Als GKV-Leistung im Kardiokomplex enthalten	GKV-Leistung	Keine GKV- Leistung	Keine GKV-Leistung	Keine GKV- Leistung	GKV-Leistung

^aBei der Anwendung dieser Arzneimittel handelt es sich um einen „off-label use“; die Patienten sind auf den Umstand des „off-label use“ und daraus resultierende mögliche Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

^bDie Strahlendosen durch die Untersuchung (im niedrigen Dosisbereich < 10 mSv) sind abhängig vom Untersuchungsprotokoll, vom Verfahren und von der technischen Ausstattung.

SPECT „single photon emission computed tomography“, *MRT* Magnetresonanztomographie, *GKV* Gesetzliche Krankenversicherung

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Kriterien für die Risikobeurteilung der KHK bei nicht-invasiven bildgebenden Verfahren

	Niedriges Risiko (Letalität <1 %/Jahr)	Mittleres Risiko (Letalität 1–3 %/Jahr)	Hohes Risiko (Letalität >3 %/Jahr)
Belastungs-EKG	Risikoeinschätzung kann einem Nomogramm entnommen werden ([1]: Web-Addenda W1)		
Dobutaminstressechokardiographie	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisikokonstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente
Dobutaminstress-MRT	Keine dysfunktionellen Segmente	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisikokonstellation	≥ 3 dysfunktionelle Segmente
Adenosin-/Regadenosonstressperfusions-MRT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisikokonstellation	≥ 2/16 Segmenten mit Perfusionsdefekten
Perfusions-SPECT	Keine Ischämie	Befund zwischen Niedrig- und Hochrisikokonstellation	Ischämiezone ≥ 10 %
CT-Angiographie ^a	Normale Arterien oder nur Plaques	Proximale Stenose(n) in großen Gefäßen, aber keine Hochrisikokonstellation	Dreigefäß-KHK mit proximalen Stenosen, Hauptstammstenose, proximale RIVA-Stenose

^aMögliche Befundüberschätzung bei Patienten mit > 50%iger Vortestwahrscheinlichkeit und/oder diffusen oder fokalen Kalzifikationen.

Risikoeinschätzung nach [1].

SPECT „single photon emission computed tomography“, *MRT* Magnetresonanztomographie, *CT* Computertomographie, *KHK* koronare Herzkrankheit, *RIVA* Ramus interventricularis anterior

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Therapieoptionen bei KHK

- **Lebensstiländerung**
- **Medikamentöse Therapie**
- **Perkutane Koronarintervention (PCI)**
- **Bypass-Operation**

Therapieziele

- **Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität**
- **Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität**



Aufklärung mittels evidenzbasierter
Patienteninformationen und Entscheidungshilfen

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Präventionsziele (ESC, DGK)

Rauchen	Vermeidung von Tabakkonsum in jeglicher Form Passivrauchen ist zu vermeiden
Ernährung	Abwechslungsreiche Ernährung mit geringem Anteil an gesättigten Fetten, mit Betonung der Anteile von Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch
Körperliche Aktivität	≥ 150 min/Woche mäßig aerobe körperliche Aktivität (30 min an 5 Tagen/Woche) oder 75 min/Woche starke aerobe körperliche Aktivität (15 min an 5 Tagen/Woche) oder eine Kombination aus beidem Jede Form regelmäßiger körperlicher Aktivität geht mit einer Abnahme des kardiovaskulären Risikos einher, noch bevor ein Trainingseffekt überhaupt erkennbar ist
Körpergewicht	BMI: 20–25 kg/m ² Taillenumfang: < 94 cm (Männer), < 80 cm (Frauen)
Blutdruck	Der Zielblutdruck liegt für die Mehrzahl der Patienten unter 140/90 mmHg; er kann bei gebrechlichen Älteren höher und bei den meisten Patienten mit Diabetes mellitus niedriger liegen Hypertoniegrenzwerte: – Praxis/Klinik: 140/90 mmHg – zu Hause: 130–135/85 mmHg – 24-h-Messung: 125–130/80 mmHg – tagsüber: 130–135/85 mmHg – nachts zu Hause: 120/70 mmHg Lebensstilmaßnahmen obligat Wesentliche Antihypertensiva sind hinsichtlich des klinischen Nutzens vergleichbar
Blutfette	LDL-Cholesterin < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) oder > 50%ige Reduktion des LDL-Cholesterin-Ausgangswertes, falls der Ausgangswert zwischen 2,6 und 5,1 mmol/l (100 und 200 mg/dl) liegt HDL-Cholesterin: Keine Grenzwertangabe, aber ein Wert > 1,0 mmol/l (> 40 mg/dl) bei Männern und > 1,2 mmol/l (> 45 mg/dl) bei Frauen zeigt ein geringeres Risiko an Triglyzeride: Keine Grenzwertangabe, aber ein Wert < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) zeigt ein geringeres Risiko an, und ein höherer Wert spricht für die Notwendigkeit, nach anderen Risikofaktoren zu suchen
Diabetes mellitus	HbA _{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol), RR < 140/80 mmHg Blutdruckzielwert < 140/80 mmHg Statine werden zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Diabetikern empfohlen
Alkohol	Aktuelle ESC-Leitlinie [27], basierend auf [30]: Die niedrigste Sterblichkeit, überwiegend als Folge einer niedrigeren Koronarletalität, findet sich bei einem geringen täglichen Alkoholkonsum (80–240 ml Wein oder 250–750 ml Bier) Empfehlungen der DGK [29]: Der Alkoholkonsum sollte für Männer auf 20 g/Tag (entsprechend 200 ml Wein mit 12,5 % Alkohol oder 500 ml Bier mit 5 % Alkohol) limitiert werden, bei Frauen etwa auf die Hälfte davon



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Lebensstiländerung: gesunde Ernährung

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

Therapie der koronaren Herzerkrankung

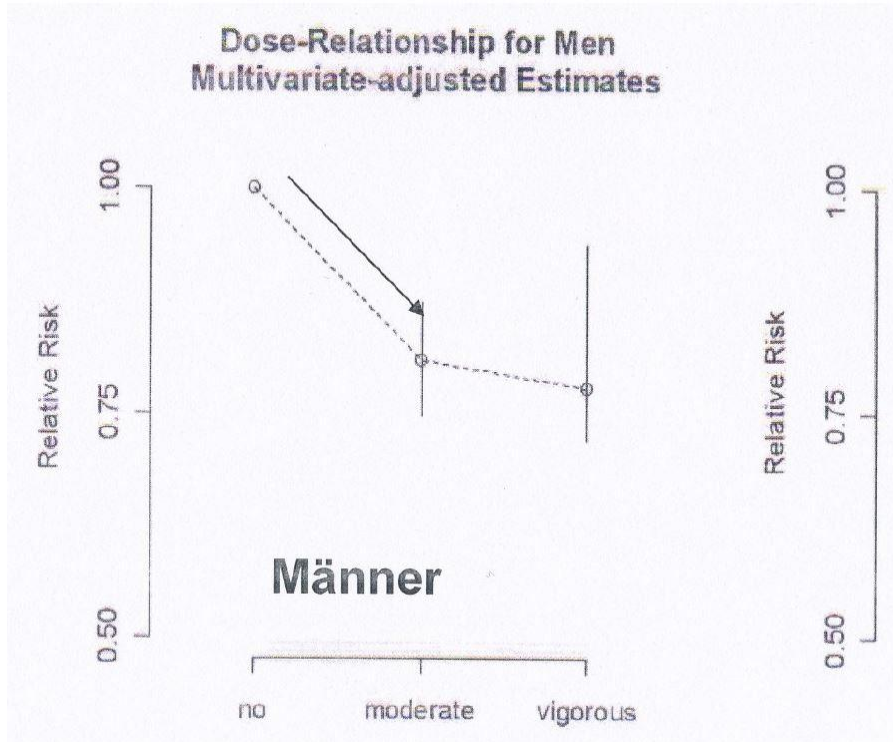
Lebensstiländerung: körperliche Aktivität

Krankheit	Empfehlungs- und Evidenzgrad
Koronare Herzkrankheit: Primär- und Sekundärprävention	IA
Bluthochdruck (-4 bis -8 mmHg)	IA
Herzinsuffizienz (Anstieg der EF)	IA
Krebs (Dickdarm, Mamma, „Fatigue“)	IA
Prostatakarzinom	IIB
Chronische Nierenerkrankung, Dialyse	IIA
Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus	IA
Osteoporose (bes. Frauen)	IA
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK; wirksamer als jedes Medikament)	IA
Chronische Bronchitis (COPD)	IB
Depressionen	IB
Kognitive Funktion	IB
Demenz, M. Alzheimer	IB
Neurologische Erkrankungen (Parkinson, Fibromyalgie u. a.)	IA
Schlaganfallprävention, -therapie	IA
Sturzneigung	IA

EF Ejektionsfraktion, *COPD* chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Körperliche Aktivität = „polypill“



Rezept für Bewegung

Rezept für Bewegung

Ausdauertraining (vorher 3 – 5 min. Aufwärmen)

..... x /Woche, min/ Einheit
Intensität

Herzfrequenz: bis
Borg-Wert :

Art des Trainings: () Gehen () Walking (Schnelles Gehen)
() Nordic Walking () Laufen () Schwimmen
() Radfahren

sonstiges:

Ergometertraining ... Watt / ...min. ;Aufwärmen;
..... Watt überMinuten

Krafttraining:

.... % 1 RM ... Wiederholungen Einheiten (Muskelgruppen)

Gymnastik : Balance - Koordination - Übungen ... mal /Woche
Sensomotorisches Training ... mal/Woche

Weitere Sportarten : Golf, Tanzen , Tennis

Unterschrift: Arzt

Datum

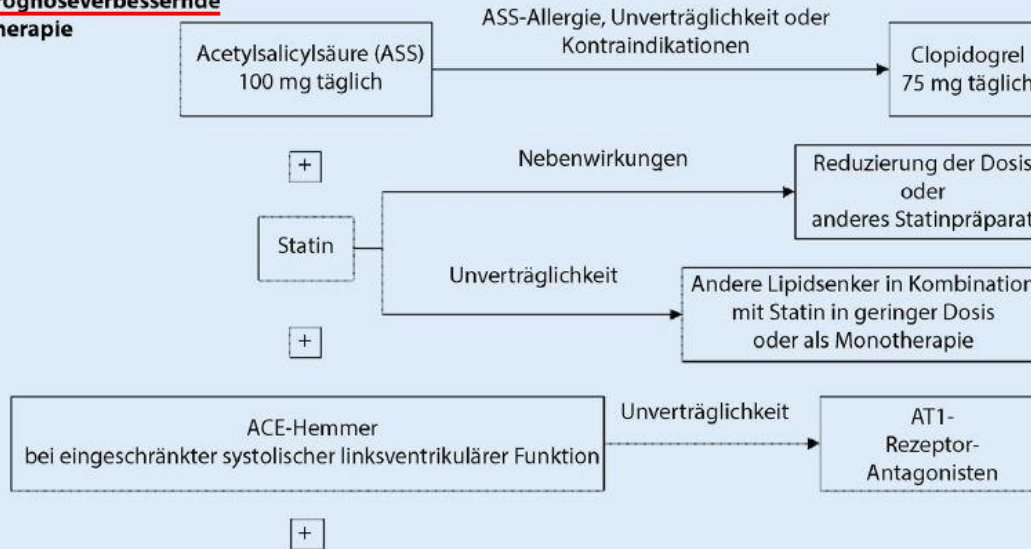
Bei Luftnot, unregelmäßigem Puls, Herzschmerzen
oder Schwindel unterbrechen Sie den Sport
und suchen Sie umgehend den Hausarzt auf.

Therapie der koronaren Herzerkrankung

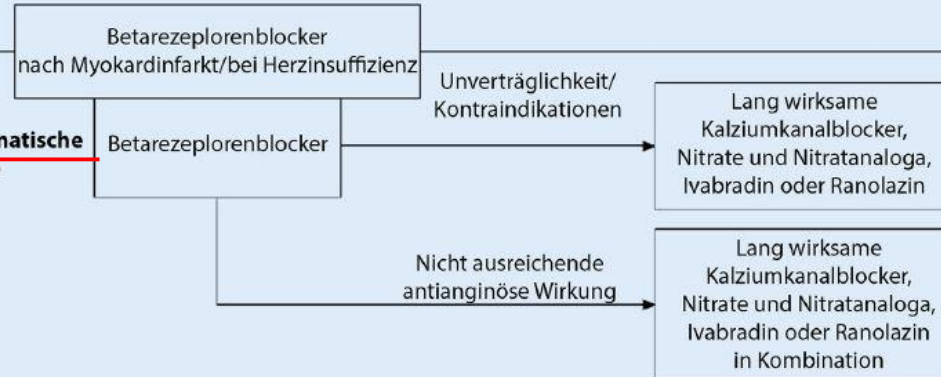
Medikamentöse Therapie der KHK



Prognoseverbessernde Therapie



Symptomatische Therapie



Kupierung von Anfällen (Angina pectoris)

Schnell
wirkendes
Nitrat



Therapie bei stabiler koronarer Herzerkrankung

Basistherapie Thrombozytenaggregationshemmung

Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg/die Mittel der ersten Wahl

- hemmt die Cyclooxygenase und die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten
- Dauertherapie, seit langem medizinischer Standard, obwohl „off-label-use“ bei chronischer KHK ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt
- bei gastrointestinaler Blutung Gabe in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer
- wenn Komedikation mit Metamizol, sollte ASS 30 min vor Metamizol eingenommen werden, sonst ggf. Wirkungsabschwächung von ASS
- bei Kontraindikationen gegen ASS (u.a. Allergie) oder Unverträglichkeit von ASS Ersatz durch Clopidogrel 75 mg/die
- bei stabiler KHK ohne PCI und Indikation zur oralen Antikoagulation keine zusätzliche Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern



Therapie bei stabiler koronarer Herzerkrankung

Basistherapie Thrombozytenaggregationshemmung

Clopidogrel 75 mg/die als Alternative zu ASS

- hemmt die ADP-abhängige Plättchenaktivierung und damit die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten
- Alternative zu ASS bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit
- seit langem medizinischer Standard, obwohl „off-label-use“ bei stabiler chronischer KHK und nach elektiver Stentimplantation
- bei stabiler KHK ohne PCI und Indikation zur oralen Antikoagulation keine zusätzliche Gabe von Thrombozytenaggregationshemmen
- bei stabiler KHK und elektiver Stentimplantation duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg/die und Clopidogrel 75 mg/die (nach BMS für 1 Monat, nach DES für 6 Monate)



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Antithrombotische Therapie nach Koronarstent bei Patienten mit stabiler KHK und Vorhofflimmern

„Niedriges oder moderates“ Blutungsrisiko und „moderates“ Thromboembolierisiko	
HAS-BLED-Score 0–2 und CHA2DS2-VASc-Score = 1 bei Männern	Wenigstens 4 Wochen (nicht länger als 6 Monate) Triple-Therapie mit ^a OAC + ASS 75–100 mg/Tag + Clopidogrel 75 mg/Tag
	Bis zu 12 Monate ^a OAC + Clopidogrel 75 mg/Tag (oder alternativ ASS 75–100 mg/Tag)
	Lebenslang ^a OAC
„Niedriges oder moderates“ Blutungsrisiko und „hohes“ Thromboembolierisiko	
HAS-BLED-Score 0–2 und CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2	Wenigstens 4 Wochen (nicht länger als 6 Monate) Triple-Therapie mit ^a OAC + ASS 75–100 mg/Tag + Clopidogrel 75 mg/Tag
	Bis zu 12 Monate ^a OAC + Clopidogrel 75 mg/Tag (oder alternativ ASS 75–100 mg/Tag)
	Lebenslang ^a OAC
„Hohes“ Blutungsrisiko und „moderates“ Thromboembolierisiko	
HAS-BLED-Score ≥ 3 und CHA2DS2-VASc-Score = 1 bei Männern	12 Monate: ^a OAC + Clopidogrel 75 mg/Tag
	Lebenslang ^a OAC
„Hohes“ Blutungsrisiko und „hohes“ Thromboembolierisiko	
HAS-BLED-Score ≥ 3 und CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2	4 Wochen Triple-Therapie mit ^a OAC + ASS 75–100 mg/Tag + Clopidogrel 75 mg/Tag
	Bis zu 12 Monate ^a OAC und Clopidogrel 75 mg/Tag (oder alternativ ASS 75–100 mg/Tag)
	Lebenslang ^a OAC

OAC orale Antikoagulation, NOAC neue orale Antikoagulanzen, VKA Vitamin-K-Antagonist

^a entweder VKA, z. B. Warfarin (INR: 2,0–2,5) oder NOACs mit der bei Vorhofflimmern niedrigeren getesteten Dosis (Dabigatran 2 x 110 mg/d, Rivaroxaban 15 mg/d, oder Apixaban 2 x 2,5 mg/d). Zusammenstellung nach [91].



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Basistherapie Statin

- Statine hemmen die Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-(HMG-CoA)-Synthase-Reduktase, dadurch
- Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber, vermehrte LDL-Rezeptor-Expression auf den Leberzellen, Senkung des LDL-C
- geringe Steigerung des HDL-C, geringe Senkung der Triglyceride
- pleiotrope Effekte: antioxidativ
 - antiinflammatorisch
 - Besserung der NO-abhängigen Endothelfunktion
- alle Patienten mit KHK sollten unabhängig vom Ausgangswert der Lipidwerte zur Reduktion der Morbidität und Mortalität dauerhaft ein Statin erhalten
- Anionenaustauscher und Fibrate ohne signifikante Prognose-Verbesserung, Nikotinsäurederivate nicht mehr im Handel

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Basistherapie Statin

Statindosierungen

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

Verdoppelung der Statindosis bewirkt zusätzliche LDL-Senkung um 6%
Absolute LDL-Senkung umso größer, je höher der LDL-Ausgangswert



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Basistherapie Statin

Statin-Nebenwirkungen

- Myalgien ohne oder mit CK-Wert $<10 \times \text{ULN}$ bei ca. 10% der Patienten
- Rhabdomyolysen sind eine Rarität (1 pro 10.000 Patienten über 5 Jahre), oft Folge einer Komedikation
- bei Simvastatin und Atorvastatin Interaktion mit Cytochrom P-450 3A4 und Glykoprotein P-Kompetitoren beachten (Amlodipin, Amiodaron, Ranolazin, Makrolide, HIV-Protease-Inhibitoren)
- geringer Anstieg der Transaminasen möglich
- geringe erhöhte Inzidenz eines neu auftretenden Diabetes mellitus
- gering erhöhtes Auftreten eines hämorrhagischen Schlaganfalles



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Basistherapie Statin

Vorgehen bei Statin-Unverträglichkeit

- Statin für 4 bis 6 Wochen pausieren, CK-Wert bestimmen
- alternative Ursachen für die Beschwerden suchen
- bei Vitamin-D-Mangel entsprechende Substitution
- Re-Exposition mit einem alternativen Statin in niedriger Dosierung, Dosistitration in Abhängigkeit vom Beschwerdebild

Diagnose einer Statin-Intoleranz

- drei verschiedenen Statine wegen muskulärer Beschwerden nicht toleriert bei $CK < 4xULN$
- zwei verschiedene Statine wegen muskulärer Beschwerden nicht toleriert bei $CK > 4xULN$

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Strategien der Lipidsenkung

Strategie der Festen Dosis

Empfohlen von DEGAM und ACC/AHA

Nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird dem Patienten eine feste Statindosis angeboten. Weitere Lipidbestimmungen oder Adjustierungen entfallen. Bei Patienten mit KHK ist in der Regel eine feste Hochdosisgabe sinnvoll.

Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen.

- In fast allen Lipidstudien wurden feste Dosen gegeben, damit verlässliche Evidenzgrundlage.
- Orientiert sich an in Studien nachgewiesener Risikoreduktion.
- Als klinische Strategie einfach, praktikabel und mit geringem Aufwand verbunden.
- Unzureichend evaluierte Maßnahmen (Medikamente) werden vermieden.

NVL Chronische KHK

Zielwertstrategie

Empfohlen von DGIM, DGK, DGPR, DGRW und ESC/EAS

Alle Patienten mit KHK haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, welches umso stärker vermindert wird, je ausgeprägter die Cholesterinsenkung ausfällt. Das LDL - Cholesterin soll auf <70 mg/dL ($<1,8$ mmol/L) gesenkt werden bzw. um $>50\%$ gesenkt werden, falls der LDL-Cholesterin - Ausgangswert im Bereich 70-135 mg/dL (1,8-3,5 mmol/L) liegt.

Bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung oder Unverträglichkeiten sollte als Konsequenz individuell eine modifizierte Statindosis, der Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen überlegt werden.

- Eine fixe Statindosis bewirkt individuell stark unterschiedliche LDL-Cholesterinsenkungen.
- Die Zielwertstrategie ist eine individualisierte Vorgehensweise.
- Die Zielwertstrategie steigert Arzt-Patienten-Kontakt und Adhärenz.

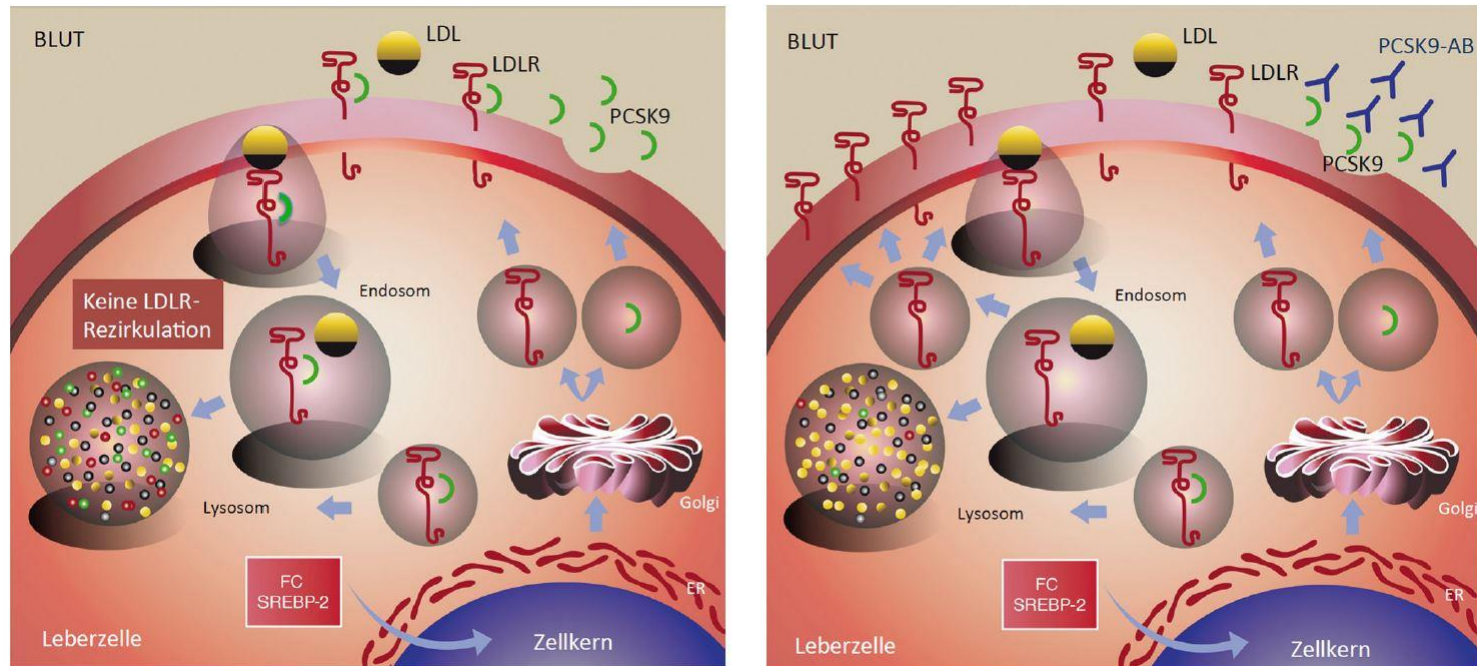
Therapie der koronaren Herzerkrankung

Therapie mit Ezetimib

- kompensiert die durch Statine verursachte Erhöhung der intestinalen Cholesterinabsorption
- bewirkt alleine oder in Kombination mit einem Statin eine bis zu 20%ige LDL-C Senkung und eine Triglycerid-Senkung um 14%
- Einsatz von Ezetimib 10 mg/die, wenn keine Hochdosis-Statintherapie toleriert wird (Strategie der festen Dosis)
- Gabe von zusätzlich Ezetimib 10 mg/die, wenn unter maximal verträglicher Statindosis (Zielwert-Strategie)
 - LDL-C > 70 mg/dl (bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko)
 - LDL-C > 100 mg/dl (bei hohem kardiovaskulärem Risiko)
- Einsatz bei kompletter Statin-Intoleranz erwägen (aber keine Studien zu einer Monotherapie vorliegend)
- für Ezetimib ist keine Reduktion der kardialen Mortalität und der Gesamtmortalität nachgewiesen (IMPROVE-IT)

Therapie der koronaren Herzerkrankung

PCSK9-Inhibitoren



Thiery et al. Herz 2016

- Monoklonaler Antikörper, bindet zirkulierende Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ9, dadurch Rezirkulation des LDL-Rezeptors und Aufnahme von LDL aus dem Blut erhöht
- Senkung des LDL-C um 50-60% und des Lipoprotein(a) um 20-30%
- keine Senkung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität nachgewiesen (ODYSSEY COMBO, FOURIER)

Therapie der koronaren Herzerkrankung

PCSK9-Inhibitoren

Dossierbewertung A18-19

Evolocumab (heterozygote F

Dossierbewertung A18-19

Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie)

Version 1.0

12.06.2018

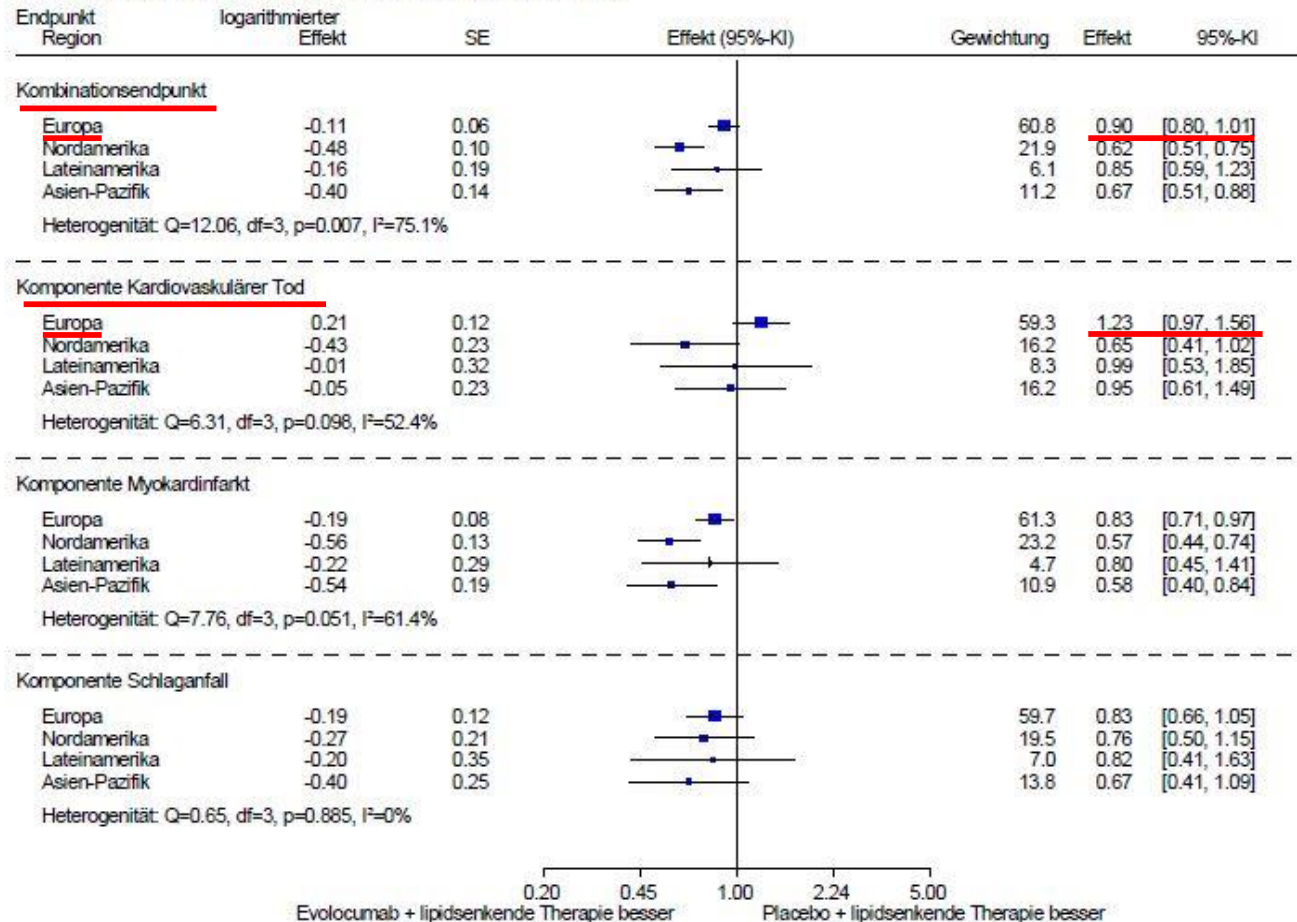
Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie
Gesamtmortalität nach Region
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur L

Region	logarithmierter Effekt
Europa	0.16
Nordamerika	-0.29
Lateinamerika	-0.21
Asien-Pazifik	0.08

Heterogenität: $Q=6.54$, $df=3$, $p=0.088$, $I^2=54.1\%$

Abbildung 3: Ergebnisse zur Therapie vs. Placebo + lipids Studie FOURIER; Effektmal

Evolocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie
Kombinationsendpunkt und Komponenten nach Region
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Therapie der koronaren Herzerkrankung

PCSK9-Inhibitoren

	LDL-cholesterol concentration at 4 weeks					P _{trend}
	<0.5 mmol/L (n=2669)	0.5 to <1.3 mmol/L (n=8003)	1.3 to <1.8 mmol/L (n=3444)	1.8 to <2.6 mmol/L (n=7471)	≥2.6 mmol/L (n=4395)	
Serious adverse events	614 (23%)	1948 (24%)	838 (24%)	1684 (23%)	1022 (23%)	0.13
Adjusted OR (95% CI)	0.97 (0.86–1.10)	1.01 (0.92–1.11)	1.01 (0.90–1.13)	0.93 (0.84–1.02)	1 (ref)	0.30
Adverse events* leading to discontinuation of study drug	98 (4%)	295 (4%)	124 (4%)	234 (3%)	149 (3%)	0.11
Adjusted OR (95% CI)	1.08 (0.82–1.43)	1.07 (0.86–1.33)	1.07 (0.83–1.39)	0.91 (0.73–1.14)	1 (ref)	0.13
AST or ALT elevation (>3 times ULN)	41 (2%)	120 (1%)	76 (2%)	119 (2%)	83 (2%)	0.19
Adjusted OR (95% CI)	0.96 (0.64–1.43)	0.87 (0.64–1.17)	1.25 (0.90–1.74)	0.91 (0.68–1.24)	1 (ref)	0.64
Creatine kinase elevation (>5 times ULN)	18 (1%)	55 (1%)	19 (1%)	58 (1%)	26 (1%)	0.99
Adjusted OR (95% CI)	1.02 (0.53–1.96)	1.07 (0.65–1.77)	0.88 (0.47–1.65)	1.23 (0.75–2.02)	1 (ref)	0.72
Neurocognitive events	49 (2%)	122 (2%)	51 (1%)	100 (1%)	52 (1%)	0.019
Adjusted OR (95% CI)	1.28 (0.84–1.96)	1.10 (0.78–1.55)	1.10 (0.73–1.65)	0.97 (0.68–1.39)	1 (ref)	0.15
New onset diabetes mellitus†	135/1655 (8%)	389/4863 (8%)	162/1886 (9%)	356/4603 (8%)	220/2778 (8%)	0.63
Adjusted OR (95% CI)	1.06 (0.83–1.35)	1.00 (0.83–1.20)	1.03 (0.83–1.30)	0.95 (0.78–1.14)	1 (ref)	0.48
Cataract-related adverse events	56 (2%)	124 (2%)	61 (2%)	134 (2%)	55 (1%)	0.15
Adjusted OR (95% CI)	1.54 (1.03–2.31)	1.14 (0.82–1.60)	1.34 (0.91–1.98)	1.35 (0.96–1.89)	1 (ref)	0.43
New or progressive malignancy	64 (2%)	205 (3%)	87 (3%)	166 (2%)	99 (2%)	0.22
Adjusted OR (95% CI)	0.90 (0.64–1.27)	1.01 (0.78–1.31)	1.04 (0.77–1.42)	0.88 (0.67–1.15)	1 (ref)	0.72
Haemorrhagic stroke	3 (<1%)	19 (<1%)	7 (<1%)	17 (<1%)	7 (<1%)	0.99
Adjusted HR (95% CI)	0.71 (0.17–2.90)	1.55 (0.62–3.85)	1.39 (0.47–4.14)	1.57 (0.62–3.98)	1 (ref)	0.91
Non-cardiovascular death	25 (1%)	86 (1%)	34 (1%)	66 (1%)	45 (1%)	0.67
Adjusted HR (95% CI)	0.89 (0.53–1.50)	1.06 (0.72–1.55)	1.03 (0.65–1.64)	0.89 (0.60–1.33)	1 (ref)	0.73

Data are n (%) or n/N (%), unless otherwise specified. OR=odds ratio. ref=reference. AST=aspartate aminotransferase. ALT=alanine aminotransferase. ULN=upper limit of normal. HR=hazard ratio.

*Excludes 17 patients with injection-site reactions. †Denominator excludes patients who were diagnosed with diabetes mellitus before the week-4 visit.

Table 2: Safety events by achieved LDL-cholesterol concentration at 4 weeks after randomisation



Therapie der koronaren Herzerkrankung

PCSK9-Inhibitoren

- nach Einschätzung der AkdÄ ist der Stellenwert der PCSK9-Inhibitoren derzeit nicht abschließend zu bewerten, da die Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität regional inkonsistent und quantitativ gering ausgeprägt sind
- das Auftreten neurokognitiver Störungen bei starker LDL-Senkung in der Langzeittherapie ist unzureichend geklärt
- PCSK9-Inhibitoren sollten daher nicht routinemäßig bei Patienten mit einer KHK eingesetzt werden
- PCSK9-Inhibitoren stellen möglicherweise eine Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie dar, um die Lipidapherese-Frequenz zu reduzieren oder zu vermeiden, hierzu existieren allerdings bisher keine Langzeit-Studien



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Betablocker

- Patienten nach Myokardinfarkt sollten für ein Jahr eine Betablocker-Therapie erhalten
- bei Patienten mit KHK und arterieller Hypertonie ist eine Blutdruckeinstellung mit einem Betablocker (z.B. Metoprolol 25-200 mg/die) und ggf. einem ACE-Hemmer indiziert
- bei KHK und Vorliegen einer Herzinsuffizienz sollten Betablocker gegeben werden (Bisoprolol 1,25 bis 10mg/die, Carvedilol 2x3,125 bis 2x25mg/die)
- Beta-1 selektive Betablocker (Bisoprolol, Metoprolol) können auch bei COPD und Diabetes mellitus eingesetzt werden

ACE-Hemmer

- kein routinemäßiger Einsatz bei KHK sinnvoll
- indiziert bei KHK und arterieller Hypertonie zur RR-Einstellung
- Prognoseverbesserung bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- bei ACE-Hemmer Unverträglichkeit alternativ Gabe eines AT1-Rezeptorantagonisten



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Symptomatische Therapie bei Angina pectoris

- **Betablocker** wirken antiadrenerg, reduzieren den Sauerstoffbedarf
Ruhe-Herzfrequenz sollte nicht unter 55/min gesenkt werden
- **Kalziumkanalblocker** (z.B. Amlodipin 5-10mg/die) senken den peripheren Widerstand und wirken dadurch antianginös, können in Kombination mit Betablocker und/oder Nitrat gegeben werden
NW: Ödeme, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Gesichtsröte
- **Nitrate** senken Vor- und Nachlast, zur Anfallskupierung
schnellwirkendes Glyceroltrinitrat 0,4 bis 0,8 mg sl
langwirksame Nitrate ISMN 40 bis 80 mg/die
ISDN 40 bis maximal 120 mg/die
Pentaerythritryltetranitrat 100 bis 240 mg/die
wegen Nitrattoleranz Nitrat-freies Intervall von 8-12 h täglich erforderlich
NW: Hypotonie, Orthostase, Kopfschmerzen, Flush, Benommenheit



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Symptomatische Therapie bei Angina pectoris

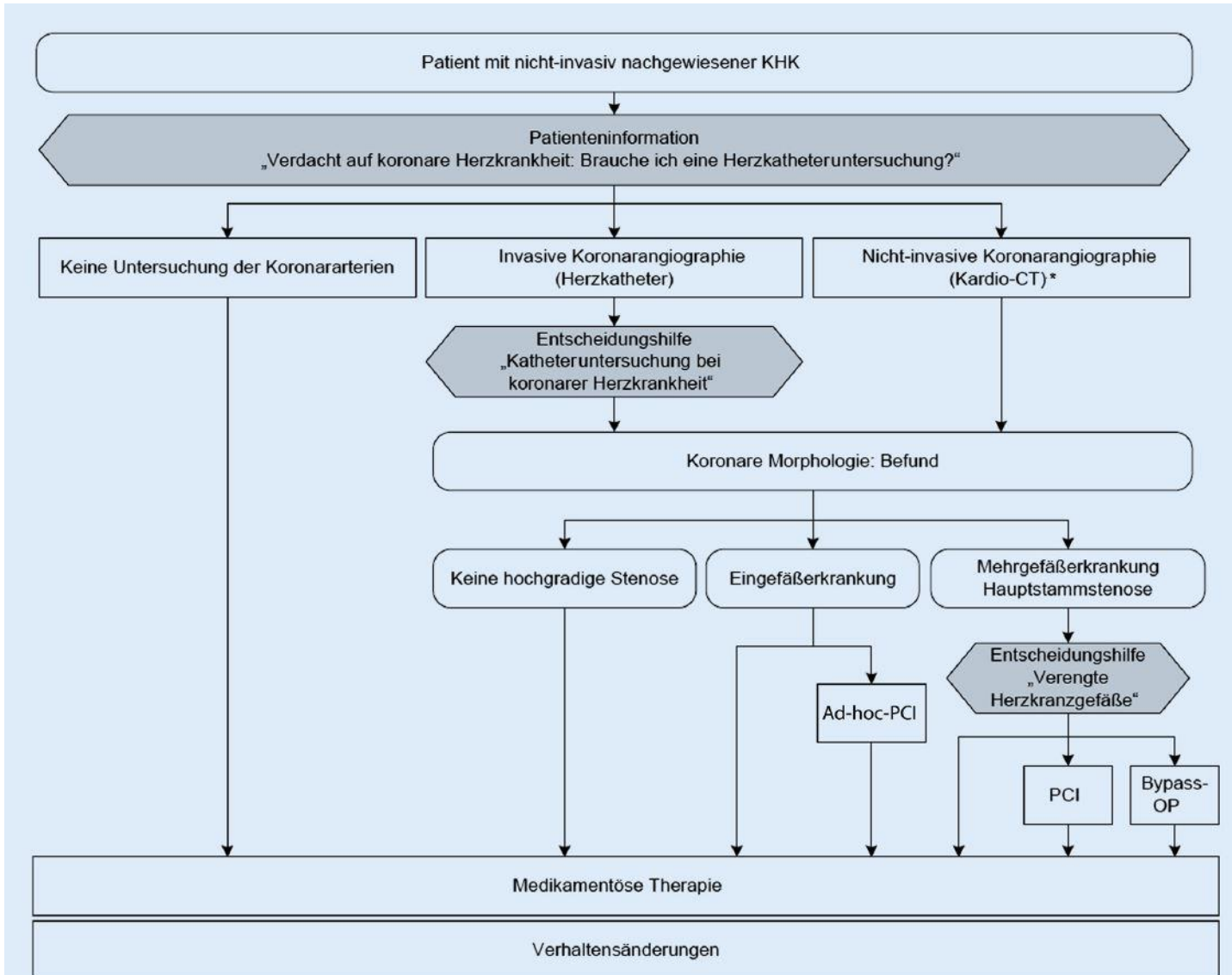
- **Molsidomin**, Alternative zu langwirksamen Nitraten, Wirkung ähnlich, aber langsamerer Wirkungseintritt, nicht zur Anfallskupierung geeignet
Dosierung in retardierter Form 1 bis 2 x 8 mg/die
NW: initial Kopfschmerzen, Hypotonie, Schwindel, Übelkeit

Reserve-Antiangelinosa, Einsatz nur bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit von Betablocker, Kalziumantagonist und Nitrat

- **Ivabradin** senkt die Herzfrequenz, nur bei SR zugelassen
gehäuft Bradykardien und Auftreten von Vorhofflimmern (SIGNIFY)
Nischenindikation bei inadäquater Sinustachykardie (>70/min in Ruhe)
- **Ranolazin** gelegentlich effektiv bei mikrovaskulärer Angina pectoris, wenn Betablocker, Kalziumantagonist und Nitrat keine Linderung brachten

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Indikation zur invasiven Diagnostik bei persistierender AP



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Revaskularisation bei stabiler KHK in Abhängigkeit vom Koronarstatus

Recommendation for the type of revascularization in patients with stable coronary artery disease with suitable coronary anatomy for both procedures and low predicted surgical mortality^d

Recommendations according to extent of CAD	CABG		PCI	
	Class ^a	Level ^b	Class ^a	Level ^b
One-vessel CAD				
Without proximal LAD stenosis.	IIb	C	I	C
With proximal LAD stenosis. ^{68,101,139–144}	I	A	I	A
Two-vessel CAD				
Without proximal LAD stenosis.	IIb	C	I	C
With proximal LAD stenosis. ^{68,70,73}	I	B	I	C
Left main CAD				
Left main disease with low SYNTAX score (0–22). ^{69,121,122,124,145–148}	I	A	I	A
Left main disease with intermediate SYNTAX score (23–32). ^{69,121,122,124,145–148}	I	A	IIa	A
Left main disease with high SYNTAX score (≥33). ^{c 69,121,122,124,146–148}	I	A	III	B
Three-vessel CAD without diabetes mellitus				
Three-vessel disease with low SYNTAX score (0–22). ^{102,105,121,123,124,135,149}	I	A	I	A
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score (>22). ^{c 102,105,121,123,124,135,149}	I	A	III	A
Three-vessel CAD with diabetes mellitus				
Three-vessel disease with low SYNTAX score 0–22. ^{102,105,121,123,124,135,150–157}	I	A	IIb	A
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score (>22). ^{c 102,105,121,123,124,135,150–157}	I	A	III	A

© ESC 2018

SYNTAX score calculation information is available at <http://www.syntaxscore.com>.

CABG = coronary artery bypass grafting; CAD = coronary artery disease; LAD = left anterior descending coronary artery; PCI = percutaneous coronary intervention; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cPCI should be considered if the Heart Team is concerned about the surgical risk or if the patient refuses CABG after adequate counselling by the Heart Team.

^dFor example, absence of previous cardiac surgery, severe morbidities, frailty, or immobility precluding CABG (also see Table 5).



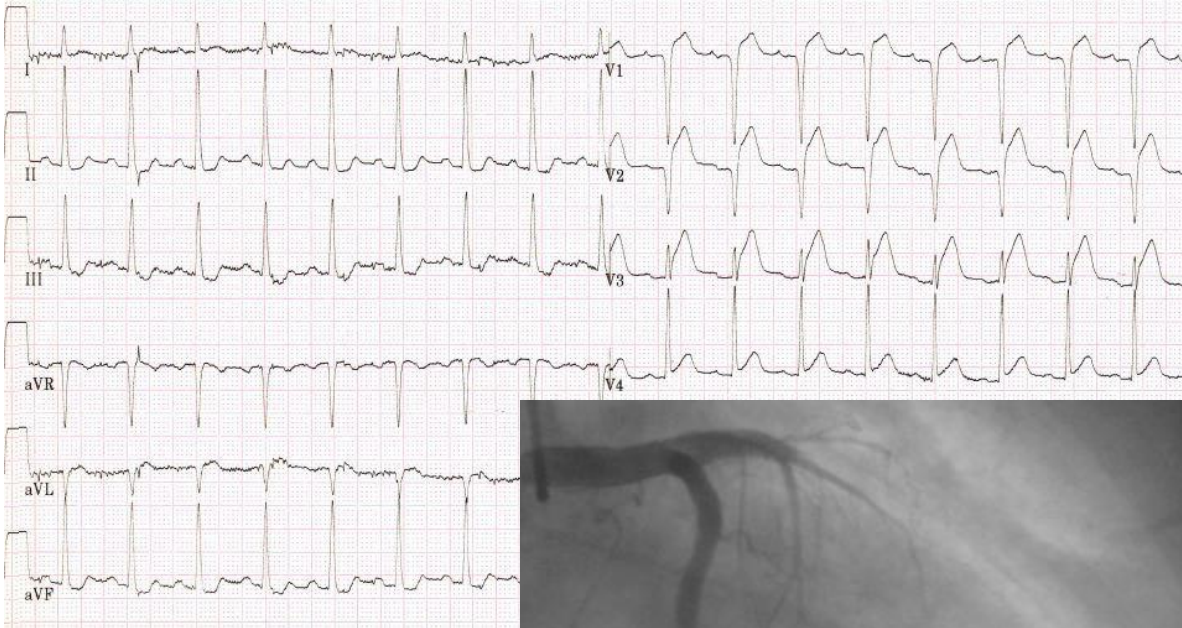
Therapie der koronaren Herzerkrankung

Entscheidung sollte im Heart-Team fallen

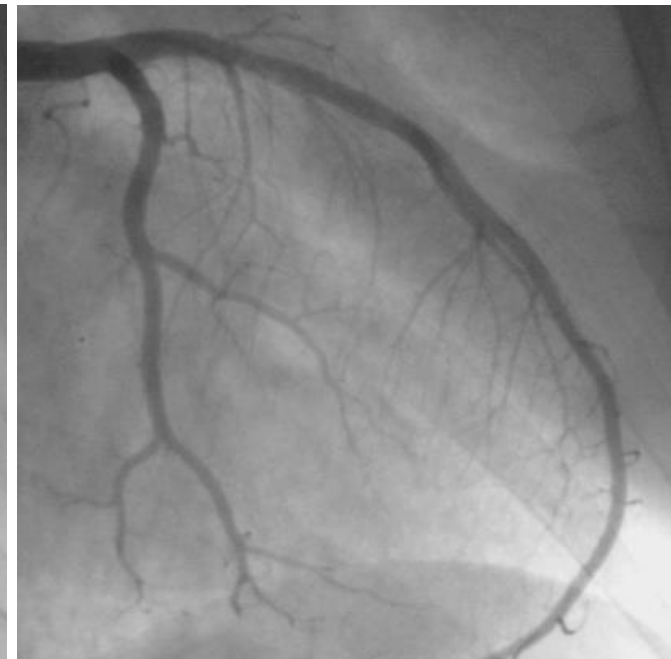
- **Perkutane Koronarintervention bei stabiler KHK**
keine Prognoseverbesserung
rein symptomatische Therapie
- **Bypass-Operation (arterielle Revaskularisation)**
Prognoseverbesserung nachgewiesen bei
komplexer koronarer Dreigefäßerkrankung
Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankung
Vorliegen einer Herzinsuffizienz

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Indikation zur sofortigen invasiven Diagnostik bei akutem Koronarsyndrom (ACS)



75-jährige Patientin mit
akuter AP seit 2 Stunden



Proximaler LAD-
Verschluss,
erfolgreiche
Rekanalisation mit
Stentimplantation



Therapie der koronaren Herzerkrankung

Peri-interventionelle antithrombotische Therapie beim akuten Koronarsyndrom

Acetylsalicylsäure loading dose 75-250 mg i.v oder 150-300 mg oral
Dauertherapie 75-100 mg /die

Kombination mit einem potenten P2Y₁₂-Inhibitor

- **Prasugrel** loading dose 60 mg, weiter 10 mg/die
bei Körpergewicht < 60 kg Erhaltungsdosis 5 mg/die
nicht bei Patienten > 75 Jahre (falls indiziert, nur 5 mg/die)
- **Ticagrelor** loading dose 180 mg, Erhaltungsdosis 2x90 mg/die
häufig Dyspnoe bei Therapiebeginn, Vorsicht bei Asthma, COPD

Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin Bolus 70-100 U/kg i.v.
peri-interventionell Steuerung mittels ACT (> 200 sec)
postinterventionell Steuerung nach PTT (2-3 fach verlängert)
(alternativ ggf. enoxaparin oder bivalirudin i.v.)

Therapie der koronaren Herzerkrankung

Postinterventionelle antithrombotische Therapie nach ACS

Recommendations for post-interventional and maintenance treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y ₁₂ inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contraindications such as an excessive risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25). ^{701,702,722,723}	I	A
In patients with ACS and stent implantation who are at high risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25), discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered. ^{729,730}	IIa	B
In patients with ACS treated with BRS, DAPT should be considered for at least 12 months and up to the presumed full absorption of the BRS, based on an individual assessment of bleeding and ischaemic risk.	IIa	C
De-escalation of P2Y ₁₂ inhibitor treatment (e.g. with a switch from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel) guided by platelet function testing may be considered as an alternative DAPT strategy, especially for ACS patients deemed unsuitable for 12-month potent platelet inhibition. ⁷¹⁷	IIIb	B
In patients with ACS who have tolerated DAPT without a bleeding complication, continuation of DAPT for longer than 12 months may be considered. ^{700,731}	IIIb	A
In patients with MI and high ischaemic risk ^c who have tolerated DAPT without a bleeding complication, ticagrelor 60 mg b.i.d. for longer than 12 months on top of aspirin may be preferred over clopidogrel or prasugrel. ^{732–734}	IIIb	B
In ACS patients with no prior stroke/TIA, and at high ischaemic risk as well as low bleeding risk, receiving aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg b.i.d. for approximately 1 year) may be considered after discontinuation of parenteral anticoagulation. ⁷²⁰	IIIb	B

© ESC 2018

ACS = acute coronary syndrome; b.i.d. = twice daily; BRS = bioresorbable scaffold; DAPT = dual antiplatelet therapy; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; PRECISE-DAPT = PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subseqUent Dual Anti Platelet Therapy; TIA = transient ischaemic attack.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cDefined as ≥ 50 years of age and having one of the following additional high-risk features: age ≥ 65 years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous MI, multivessel coronary artery disease, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance < 60 mL/min.



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !