

Kardiologie 2020 · 14:482–491

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00408-x>

Online publiziert: 12. August 2020

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020



H. Möllmann¹ · D. M. Leistner^{2,3,4} · P. C. Schulze⁵ · U. Sechtem⁶ · J. Bauersachs^{7,8}

¹Klinik für Innere Medizin I, St. Johannes Hospital, Dortmund, Deutschland

²Department of Cardiology, University Heart Center Berlin and Charite University Medicine Berlin, Campus Benjamin-Franklin (CBF), Berlin, Deutschland

³DZHK (German Centre for Cardiovascular Research) Partner Site Berlin, Berlin, Deutschland

⁴Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland

⁵Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁶Cardiologikum Stuttgart und Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

⁷Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

⁸Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC zum chronischen Koronarsyndrom

Einleitung

Die im August 2019 erschienene Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) „Diagnose und Management des chronischen Koronarsyndroms“ ersetzt die zuletzt 2013 veröffentlichten Handlungsempfehlungen bei Patienten mit stabiler, chronischer koronarer Herzerkrankung (KHK) [14, 23]. Der Begriff „chronisches Koronarsyndrom“ soll hierbei die Dynamik der Grunderkrankung mit dem potenziell allgegenwärtigen Risiko der Plaqueinstabilität oder -ruptur mit Übergang in ein akutes Geschehen betonen. Neu ist auch die Einbettung der Empfehlungen in 6 klinische Szenarien. Insgesamt möchte die Leitlinie auf diese Weise „praxisfreundlicher“ sein. Dieser Eindruck wird auch durch die grafische Aufwertung der enthaltenen Entscheidungshilfen unterstützt sowie die Ergänzung der Prätestwahrscheinlichkeiten um den eigenständigen Terminus der „klinischen“ Wahrscheinlichkeit. Im folgenden Beitrag werden

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.

die einzelnen Kapitel der Leitlinie zusammengefasst und kommentiert, um die Einordnung und Bewertung etwaiger Änderungen zu erleichtern.

Das chronische Koronarsyndrom

Die neue Leitlinie verwendet nicht mehr den Begriff der stabilen KHK. Stattdessen wird der Begriff des chronischen Koronarsyndroms (CCS, „chronic coronary syndrome“) eingeführt. Diese Änderung soll der Dynamik atherosklerotischer Plaqueveränderungen Rechnung tragen, welche durch das Zusammenspiel von Lebensstiländerungen, medikamentöser Behandlung und Revaskularisationsmaßnahmen stabilisiert werden können.

Kommentar. Die KHK ist eine chronische Erkrankung mit stabilen und instabilen Phasen. Analog zur Bezeichnung der instabilen Phasen als akutes Koronarsyndrom (ACS) werden die stabilen Phasen nun als CCS bezeichnet (■ **Abb. 1**).

1. Patienten mit Angina pectoris und/oder Dyspnoe und Verdacht auf koronare Herzkrankheit

Erstmals wird in der aktuellen Leitlinie Dyspnoe separat als Symptom für eine zugrunde liegende KHK aufgeführt. Eine weitere Erneuerung findet sich in der Abgrenzung von 6 klinischen Szenarien, anhand derer die Empfehlungen der ESC für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen dargelegt werden. Diese beinhalten:

1. Patienten mit Verdacht auf KHK und Angina-pectoris-Symptomen und/oder Luftnot,
2. Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion und vermuteter KHK,
3. asymptomatische und symptomatische Patienten mit Symptomen <1 Jahr nach akutem Koronarsyndrom oder Patienten mit kürzlich durchgeführter Revaskularisation,
4. asymptomatische und symptomatische Patienten >1 Jahr nach initialer Diagnose,
5. Patienten mit Angina und vermuteten epikardialen Koronarspasmen oder mikrovaskulärer Erkrankung,

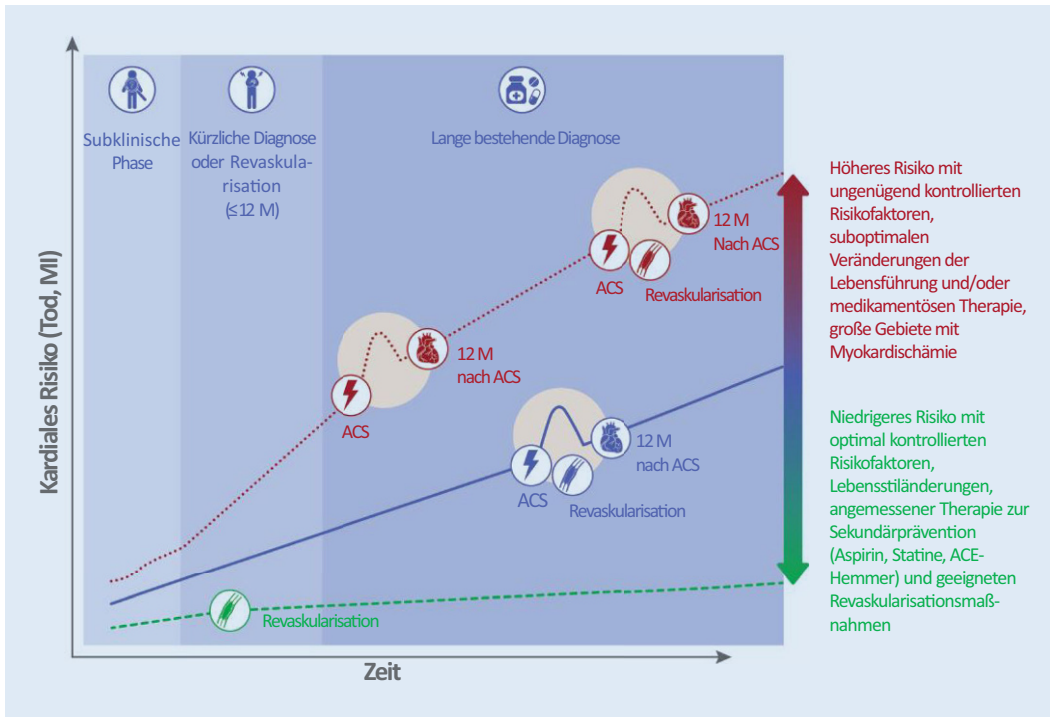


Abb. 1 ◀ Natürlicher klinischer Verlauf chronischer Koronarsyndrome. (Adaptiert nach [14]). ACS akutes Koronarsyndrom („acute coronary syndrome“), M „months“, MI Myokardinfarkt

Alter	Typisch		Atypisch		Nichtanginös		Dyspnoe	
	M	W	M	W	M	W	M	W
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

2019

Alter	Typische Angina		Atypische Angina		Nichtanginöser Schmerz	
	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

2013

Abb. 2 ▲ Prätestwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer obstruktiven koronaren Herzerkrankung im Vergleich [14, 23]. Vergleich der Prätestwahrscheinlichkeiten zwischen alter und neuer ESC-Leitlinie mit Ergänzung des Symptoms „Dyspnoe“. M männlich, W weiblich

6. asymptomatische Patienten, bei denen eine KHK im Rahmen einer Screeninguntersuchung entdeckt wurde.

Zusätzlich zu einer Aktualisierung der Prätestwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer stenosierenden KHK basierend auf Alter, Geschlecht und Art der

Symptome, wurde der Begriff der klinischen Wahrscheinlichkeit eingeführt, der u. a. das Vorhandensein klassischer, kardiovaskulärer Risikofaktoren ebenso wie den Agatston-Score und das Ergebnis des Belastungs-EKGs beinhaltet.

Kommentar. Bei Patienten mit Angina und oder Dyspnoe empfiehlt die Leitlinie

nie unverändert zu 2013 eine sorgfältige Anamnese mit Einordnung der Symptome und eine klinische Untersuchung. Dann erfolgt eine Einschätzung bezüglich Komorbiditäten und Lebensqualität, um die Patienten zu erkennen, die von einer Revaskularisation nicht mehr profitieren und denen daher weitere diagnostische Schritte erspart werden können. Bei diesen Patienten kann direkt eine symptomorientierte medikamentöse Therapie begonnen werden. Der Patient erhält dann ein Ruhe-EKG, eine Blutabnahme und ggf. eine Echokardiographie. Nach den oben beschriebenen Schritten folgt nun die Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit und der klinischen Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine stenosierende KHK der Symptomatik zugrunde liegt. Die klinische Wahrscheinlichkeit ist ein neuer Begriff, auf den im Anschluss noch eingegangen wird. Die Autoren haben auf der Basis dreier Studien, die die Prävalenz von Koronarstenosen überwiegend nichtinvasiv bestimmt haben, eine neue Tabelle der auf der Diamond-Forrester-Klassifikation beruhenden Vortestwahrscheinlichkeiten aufgestellt. Im Vergleich zu der Tabelle von 2013 zeigen sich 2 Unterschiede:

1. es ist eine neue Spalte aufgeführt, die es nach Diamond-Forrester bisher

nicht gab: die Dyspnoe als mögliches Symptom einer zugrunde liegenden hochgradigen Koronarstenose, und 2. die neuen Prävalenzen liegen deutlich niedriger (■ **Abb. 2**).

Aus der Neuschätzung der Prävalenz ergeben sich wichtige Konsequenzen. So wurde bereits 2013 davon abgeraten, mit den suboptimalen zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit <15% weitere Diagnostik zu betreiben [23]. Dies hatte 2 Gründe: Zum einen wird man in einer gesunden Kohorte, in der eine relevante koronare Herzkrankheit sehr selten ist (<15%), mit Methoden, deren Sensitivität und Spezifität zwischen 80 und 90% liegt, häufiger zu falsch pathologischen als richtig pathologischen Befunden finden. Dies führt zu großer und unnötiger Verunsicherung der Patienten und unnötigen aufwendigen Anschlussprozeduren. Zum anderen ist das „Übersehen“ einer relevanten koronaren Herzkrankheit in dieser Patientengruppe prognostisch wenig relevant. Deshalb empfehlen die aktuellen Leitlinien auch klar, weitere Tests bei solchen Patienten zunächst nicht durchzuführen [14].

Aus der Tabelle in ■ **Abb. 2** ergibt sich, dass die Mehrzahl der in den Feldern aufgeführten Patienten dann keine weiteren Tests mehr brauchen würde.

Nun geben die Autoren noch weitere Variablen an, die die klinische Wahrscheinlichkeit höher als die Vortestwahrscheinlichkeit machen können. Das sind die klassischen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen und Diabetes [23]. Nicht angegeben wird, in welchem Ausmaß die verschiedenen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit beeinflussen. In einer Arbeit, die für die Leitlinie eine zentrale Rolle spielt, wird gezeigt, dass die systematische Berücksichtigung klassischer Risikofaktoren zu keiner besseren Vorhersage über das Vorliegen oder Nichtvorliegen von Koronarstenosen führt [21]. So hat das klassische Diamond-Forrester-Modell mit den Variablen Alter, Geschlecht, Art der Symptome eine Fläche unter der Vorhersagekurve von 0,86, während dieser Wert bei zusätzlichem

Kardiologie 2020 · 14:482–491 <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00408-x>
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020

H. Möllmann · D. M. Leistner · P. C. Schulze · U. Sechtem · J. Bauersachs

Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC zum chronischen Koronarsyndrom

Zusammenfassung

Die im August 2019 publizierte ESC-Leitlinie zu Diagnose und Management des chronischen Koronarsyndroms ersetzt die zuletzt 2013 veröffentlichten Handlungsempfehlungen bei Patienten mit stabiler chronischer koronarer Herzkrankung. Diese aktualisierte Leitlinie führt als auffälligste Veränderung mit der Bezeichnung „chronisches Koronarsyndrom“ eine neue Terminologie ein, die den dynamischen Charakter der koronaren atherosklerotischen Erkrankung unterstreichen soll. Ebenfalls neu eingebracht wurden 6 klinische Szenarien, anhand derer die weitere Diagnostik und Therapieempfehlungen in den Leitlinien erörtert werden. Die hierbei notwendige Bestimmung von Prättestwahrscheinlichkeiten wurde um den Begriff der „klinischen Wahrscheinlichkeit“ ergänzt. Eine wesentliche Abwertung bei der nichtinvasiven Diagnostik einer koronaren Herzkrankung erfährt das Belastungs-EKG, welches nur noch als Alternativtest empfohlen wird, falls andere nichtinvasive oder invasive Bildgebungsver-

fahren nicht zur Verfügung stehen. In diesem Zusammenhang wird die Bedeutung der koronaren Computertomographie gestärkt. Ist eine Koronarangiographie zur Diagnose einer KHK notwendig, so soll – abgesehen von wenigen Ausnahmen – bei Fehlen eines klaren regionalen Ischämienachweises eine funktionelle invasive Messmethode regelhaft vor einer PCI eingesetzt werden. Erstmals finden sich ausführliche Empfehlungen zur antithrombotischen Medikation. Im Gegensatz zu den vorherigen Leitlinien wird die Notwendigkeit der weiterführenden Diagnostik und Behandlung von symptomatischen Patienten ohne Nachweis von Stenosen der epikardialen Koronararterien betont, ebenso wie das Management von Patienten mit refraktärer Angina pectoris.

Schlüsselwörter

Koronare Herzkrankung · Invasive Therapie · Perkutane Koronarintervention (PCI) · Nicht-invasive Diagnostik · Chronisches Koronarsyndrom

Comments on the guidelines (2019) of the ESC on chronic coronary syndrome

Abstract

The European Society of Cardiology (ESC) guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndrome published in August 2019 replace the last recommendations for action published in 2013 for patients with stable chronic coronary heart disease. As the most prominent change the updated guidelines introduce a new terminology, called chronic coronary syndrome, which is intended to underline the dynamic nature of coronary atherosclerotic disease. Also newly introduced are six clinical scenarios, on the basis of which further diagnostics and treatment recommendations are discussed in the guidelines. The necessary determination of pre-test probabilities was supplemented by the term clinical probability. A significant devaluation in the noninvasive diagnostics of coronary heart disease is experienced by the exercise electrocardiogram (ECG), which is now only recommended as an alternative test if other noninvasive or invasive imaging methods are not available. In this context,

the importance of coronary computed tomography is strengthened. If coronary angiography is necessary for the diagnosis of coronary artery disease then, apart from a few exceptions, in the absence of clear detection of regional ischemia a functional invasive measurement method should regularly be used before a percutaneous coronary intervention (PCI). For the first time, detailed recommendations for antithrombotic medication are given. In contrast to the previous guidelines the need for further diagnostics and treatment of symptomatic patients without evidence of stenosis of the epicardial coronary arteries is emphasized, as is the management of patients with refractory angina pectoris.

Keywords

Coronary artery disease · Invasive therapy · Percutaneous coronary intervention · Non-invasive diagnostics · Chronic coronary syndrome

Einsatz der klassischen Risikofaktoren lediglich auf 0,88 steigt. Das Konzept der „klinischen Wahrscheinlichkeit“ ist hinsichtlich seiner Effizienz daher nur schwer einschätzbar.

Auswahl diagnostischer Tests

Im Gegensatz zu der vorherigen Leitlinie erfährt das Belastungs-EKG eine deutliche Abwertung und wird nur noch als Alternative empfohlen, sollte ein anatomisches (Koronar-Computertomographie [CT]) und/oder funktionelles, bildgebendes Verfahren („single photon emission computed tomography“ [SPECT], Positronenemissionstomographie [PET], Kontrastechokardiographie, Kontrast-Magnetresonanztomographie [MRT]) nicht zur Verfügung stehen. Anhand einer neu gewählten grafischen Darstellung soll die Auswahl einer geeigneten Bildgebung insbesondere in Verbindung mit der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK erleichtert werden.

Kommentar. Für die deutsche klinische Wirklichkeit sind die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien hinsichtlich des Einsatzes diagnostischer Methoden nicht ganz realistisch. So hat der Einsatz der koronaren CT-Angiographie bei symptomatischen Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer hochgradigen Koronarstenose eine Klasse-I B-Empfehlung erhalten. Die Stärke der koronaren CT-Angiographie liegt gerade darin, epikardiale Stenosen mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen. Aktuell werden die Kosten für die koronare CT-Angiographie jedoch von den gesetzlichen Kostenträgern in Deutschland nicht übernommen. Zur Umsetzung der Empfehlung muss daher eine entsprechende Kostenübernahme angestrebt werden.

Das beste Vorgehen, um nichtinvasiv das Vorliegen einer hochgradigen Koronarstenose wahrscheinlich zu machen, ist nach der neuen Leitlinie die Durchführung von Ischämietests mit PET oder kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) [14]. Auch diese beiden Methoden werden von deutschen

Krankenkassen für diese Indikation nicht bezahlt. Somit bleiben für den Einsatz in Deutschland leitliniengerecht als bildgebende Ischämietests nur die Stresschokardiographie und die SPECT-Myokardszintigraphie. Diese werden in den neuen Leitlinien dann empfohlen, wenn bei Patienten eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit für eine KHK vorliegt und sie trotz einer medikamentösen Therapie weiterhin unter Beschwerden leiden, oder bei Patienten, die sowohl ein hohes Ereignisrisiko tragen als auch unter typischen pektanginösen Symptomen bereits bei niedriger Belastung leiden. Betont wird in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit der Durchführung invasiver funktioneller Messungen vor Revaskularisationsmaßnahmen.

2. Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz oder reduzierter linksventrikulärer Funktion

Die 6 klinischen Szenarien geben separate Handlungsempfehlungen bezüglich Medikation und Devicetherapie für Patienten mit reduzierter LV-Funktion und/oder neu aufgetretener Herzinsuffizienz und Verdacht auf Vorliegen einer KHK oder bereits diagnostiziertem CCS. Eine Revaskularisation wird in Analogie zu Patienten ohne Einschränkung der LV-Funktion nur dann empfohlen, wenn trotz konservativer Maßnahmen keine Beschwerdefreiheit erzielt werden kann (Klasse I A).

Kommentar. Ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion <50 %, gehört der Patient einem Hochrisikokollektiv an. Diese Patienten benötigen beim Erstkontakt unabhängig von jeder Vor-testwahrscheinlichkeit eine intensivere Diagnostik. Dazu gehört in jedem Fall mindestens eine Bildgebung mittels koronarer CT-Angiographie (CCTA) oder den Standardverfahren der Ischämietestung (Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie, PET oder CMR).

3. Medikamentöse Therapie bei Patienten mit bekanntem chronischem Koronarsyndrom

Antithrombotische Medikation

In den Leitlinien von 2019 erschienen erstmalig detaillierte Handlungsempfehlungen zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit CCS und Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern. Zusätzlich findet sich nunmehr in leichter Abwandlung des 2018 publizierten ESC/EACTS Update „Duale Thrombozytenhemmung“ auch eine I A-Empfehlung für die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors für alle Patienten mit antithrombotischer Therapie bei hohem Blutungsrisiko.

Kommentar. Die über Jahrzehnte gültige Empfehlung, bei stabiler KHK bzw. nach ACS in der Langzeitsekundärprävention eine Plättchenhemmermonotherapie bzw. bei Patienten mit Antikoagulationsindikation eine Antikoagulationsmonotherapie nicht-individualisiert durchzuführen und nur in den ersten Monaten nach PCI/CABG eine Kombinationstherapie aus 2 Plättchenhemmern und Antikoagulationstherapie anzuwenden, wurde mit der ESC-CCS-Leitlinie 2019 verlassen. So sind heute zur Reduktion von Ereignissen bei kardiovaskulären „Hochrisikopatienten“ längerfristige Kombinationstherapien aus 2 Plättchenhemmern (Abb. 3) innerhalb der in den Leitlinien dargelegten und mit Studienevidenz belegten Indikationen erstrebenswert. Die längerfristige Kombinationstherapie über 1 Jahr nach ACS hinaus mit ASS 100 mg und Ticagrelor 60 mg 1-0-1 wurde in der PEGASUS-Studie untersucht [4]. In der CCS-Leitlinie wurde das Grundprinzip einer „personalisierten Medizin“ erfolgreich umgesetzt, was aber eine deutlich individualisiertere Patienteneinschätzung hinsichtlich ischämischen und Blutungsrisiko erforderlich macht [22]. Unter anderem durch Weiterentwicklung von Stenttechnologien, die heute auch eine Verkürzung der DAPT nach PCI ermöglichen, sehen die CCS-Leitlinien erstmals bei Patienten mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko die Möglichkeit vor, die duale Therapie

OMT-Therapieziel I: Neue Optionen zur Prävention von CV-Ereignissen

Plättchenhemmung/ Antikoagulationstherapie

Duale Therapie bei Patienten mit **hohem ischämischem Risiko (IIaA)** oder **moderat erhöhtem ischämischem Risiko (IIbA)** und vertretbarem Blutungsrisiko

Ticagrelor	60 mg b.i.d.	<i>Nach ACS, wenn 12 Monate DAPT gut toleriert</i>
Rivaroxaban	2.5 mg b.i.d.	<i>Bei Hochrisikokollektiven (Vorsicht bei Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min)</i>
Clopidogrel	75 mg o.d.	<i>Nach ACS, wenn 12 Monate DAPT gut toleriert</i>
Prasugrel	10mg/5mg o.d	<i>Nach ACS, wenn 12 Monate DAPT gut toleriert (Vorsicht bei Patienten > 75 Jahre)</i>

LDL-modifizierende Therapien

BASIS: Intensivierte Statintherapie bei allen Patienten mit CCS (IA) mit Ziel-LDL < 55 mg/dl + Senkung um mindestens 50% zum Ausgangswert (bei erneutem CV-Ereignis binnen 2 Jahren: Ziel-LDL < 40 mg/dl)

Wenn LDL-Zielwert nicht erreichbar:

1. : **Kombinationstherapie mit Ezetimib (IB)**

2.: **Hochrisikopatienten: Kombination mit PCSK9-Inhibitor-Therapie**

Additiv: ACE-Hemmer-Therapie (Herzinsuffizienz, Hypertonus, Diabetes), β -Blocker (LV-Dysfunktion und nach STE-ACS)

Abb. 3 ▲ Optimale medikamentöse Therapiestrategien zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse I. OMT optimale medikamentöse Therapie, CV kardiovaskulär („cardiovascular“), DAPT duale antithrombozytäre Therapie („dual anti-platelet therapy“), ACS akutes Koronarsyndrom („acute coronary syndrome“), CCS chronisches Koronarsyndrom („chronic coronary syndromes“), ACE „angiotensin-converting enzyme“, LV linksventrikulär, STE-ACS „ST-elevation acute coronary syndrome“

bereits nach 4 Wochen zu beenden. Die Leitlinien geben auch Empfehlungen für CCS-Patienten mit dauerhafter Indikation zur Antikoagulationstherapie (z.B. Vorhofflimmern) nach PCI, bei denen heute duale Therapiekonzepte aus NOAK und einem Plättchenhemmer (Clopidogrel) mit guter wissenschaftlicher Basis hinsichtlich einer Reduktion des Blutungsrisikos im Vergleich zur Tripletherapie mit VKA belegt sind. Hierbei haben sich bis dato keine Hinweise auf relevante Effektivitätsdefizite ergeben [5, 10, 16, 22].

In der COMPASS-Studie führte erstmals der Ansatz, eine niedrig dosierte Antikoagulationstherapie zusätzlich zu ASS bei Patienten im Sinusrhythmus einzusetzen, zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [8]. Dieser Benefit betraf v. a. „Hochrisikopatienten“, also CCS-Patienten mit begleitendem Diabetes, pAVK, Nikotinkonsum und/oder moderater Niereninsuffizienz [8]. Ein durch die Therapie leicht erhöhtes Blutungsrisiko ist allerdings zu beachten.

Lipidsenkende Medikation

Die Zielwerte einer cholesterinsenkenden Medikation wurden entsprechend

der aktuellen Leitlinie zu diesem Thema modifiziert. Darüber hinaus wurde erstmals mit einer Klasse-I A-Indikation ein PCSK9-Hemmer als Kombinationspartner bei Patienten empfohlen, die unter maximal tolerierter Dosis von Statin und Ezetimib den Zielwert nicht erreichen.

Kommentar. Aufgrund der prognostischen Bedeutung der LDL-Cholesterinsenkung ist neben einer personalisierten Plättchenhemmertherapie eine intensiviertere Statintherapie in der höchstmöglichen Dosis therapeutische Maxime. Es gilt, bei CCS-Patienten mit hohem Risiko ein Ziel-LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) gleichzeitig mit einer mindestens 50%igen LDL-Senkung zum Ausgangswert zu erreichen (Abb. 3).

Antianginöse Medikation

Neue Evidenzgrade oder Substanzen sind im Vergleich zu der vorherigen Leitlinie nicht aufgeführt. Auffällig ist jedoch die Einführung einer grafischen Entscheidungshilfe, wann mit welcher Substanz in Abhängigkeit verschiedener klinischer Variablen wie Herzfrequenz, Einschränkung der LV-Funktion, Herzinsuffizienz oder Blutdruck behandelt werden kann.

Kommentar. Es muss bei den ausgeführten Empfehlungen zur antianginösen Therapie (Abb. 4) immer beachtet werden, dass diesen bedeutend weniger Studienevidenz zugrunde liegt als für Plättchenhemmer und LDL-senkende Therapie [3]. Dies beginnt bei der Frage, ob primär eine Mono- oder eine Kombinationstherapie erfolgen sollte, wobei in jedem Fall auch hier ein individualisiertes Konzept anzustreben ist ([11, 13]; Abb. 4). Der Tatsache, dass Patienten häufig mit oder ohne Stenosen der Makrozirkulation auch passagere Störungen der Makrozirkulation („Vasospasmen“) oder eine die klinische CCS-Symptomatik treibende Mikrozirkulationsstörung aufweisen, haben die Leitlinien Rechnung getragen, indem nach einer erweiterten Koronardiagnostik (Messung CFR/Testung mit Acetylcholin) eine darauf ausgerichtete antianginöse Therapiestrategie einzuleiten ist [9].

Die gewählte Therapiestrategie sollte nach 2 bis 4 Wochen bereits durch eine kurzfristige klinische Verlaufskontrolle überprüft werden. Dies ist sicherlich sinnvoll, auch um etwaige Wechsel- und Nebenwirkungen mit anderen Therapeutika zu identifizieren und eine nicht oder

OMT-Therapieziel II: Antianginöse Therapieschemata					
	Standardtherapie	Herzfrequenz >80/min	Herzfrequenz <50/min	Herzinsuffizienz	Niedriger Blutdruck
1. Schritt	β-Blocker / CA-Antagonist	β-Blocker / Non-DHP-Ca-Antagonist	DHP-Ca-Antagonist	β-Blocker	β-Blocker / Non-DHP-Ca-Antagonist
2. Schritt	β-Blocker + DHP-Ca-Antagonist	β-Blocker + Ca-Antagonist	Depot-Nitrat	β-Blocker + Depot-Nitrat / β-Blocker + Ivabradin	Ivabradin / Ranolazin
3. Schritt	+ Depot-Nitrat/ Ivabradin/Ranolazin	β-Blocker + Ivabradin	DHP-Ca-Antagonist + Depot-Nitrat	+ Depot-Nitrat/ Ivabradin/Ranolazin	+ Ivabradin + Ranolazin (combine two 2nd line drugs)
4. Schritt	+ Ranolazin				

Abb. 4 ▲ Optimale medikamentöse Therapiestrategien zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse II. OMT optimale medikamentöse Therapie, DHP-CA „dihydropyridine calcium channel blockers“; DHP-Ca-Antagonist: Amlodipin, Felodipin, Lercanidipin, Nifedipin (*), Non-DHP-Ca-Antagonist Verapamil, Diltiazem. *Sternchen* nach ESC-Leitlinie empfohlen, allerdings aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften und Kontraindikationen nicht als primärer DHP-Ca-Antagonist einzusetzen

unzureichend wirksame Therapie zu beenden [15].

4. Empfehlungen zur Revaskularisation

Mit Verweis auf die in 2018 veröffentlichte ESC-Leitlinie zur Myokardrevaskularisation wurden die Empfehlungen hierzu auf eine einzig verbleibende beschränkt, dass eine Revaskularisation auch bei Patienten mit CCS und medikamentös therapierefraktärer Angina pectoris indiziert sei (Klasse I A). Allerdings wurde ein Entscheidungspfad in die Leitlinie aufgenommen, der anhand von Symptomen und dokumentiertem Ischämienachweis die Indikationsstellung zur Revaskularisation erleichtern soll. Die Daten der im Rahmen des Kongresses der American Heart Association (AHA) vorgestellten, bisher nicht publizierten ISCHEMIA-Studie lagen zum Zeitpunkt der Erstellung der aktuellen Leitlinie nicht vor. Die Einordnung dieser Daten wird dennoch separat am Schluss dieses Kommentars diskutiert (s. Addendum).

Kommentar. Der Verzicht auf die detaillierte Darstellung einer Revaskularisationsempfehlung ist maßgeblich bedingt durch die erst 2018 erschienen Leitlinie zur Myokardrevaskularisation [18].

5. Angina ohne obstruktive Erkrankung der epikardialen Koronararterien

Für Patienten mit vasospastischer Angina pectoris oder Mikrozirkulationsstörungen wird keine Belastungs-/Dobutamin-Stressechokardiographie empfohlen, sondern die invasive Messung der koronaren Flussreserve (IIa B) ggf. mit intrakoronarer Acetylcholingabe.

Kommentar. Klinische Symptome können eine deutliche Diskrepanz gegenüber nichtinvasiven Untersuchungen und der Koronar Anatomie und -funktion zeigen [19]. Die Diagnose der nichtobstruktiven KHK beruht auf klinisch klarer Angina und pathologischer nichtinvasiver Ischämietestung und ist mit einem erhöhten Risiko klinischer Ereignisse assoziiert [12].

Die intrakoronaren Druckmessungen mittels FFR bzw. iFR und ggf. Darstellungen der Koronar Anatomie durch intravaskuläre Bildgebung (IVUS, OCT) werden empfohlen. Eine randomisierte Studie (CorMiCa) konnte zeigen, dass die spezifische Therapie nach intrakoronarer Testung mittels CFR und Acetylcholin-testung zu einer signifikanten Reduktion der Anginasymptomatik führt [9].

Vasospastische Angina

Eine vasospastische Angina in Ruhe mit nächtlicher und frühmorgendlicher Häufung tritt bei jungen Patienten ohne klassische Risikofaktoren auf. Transiente ST-Streckenveränderungen während einer Anginaattacke (in der Regel in Ruhe) sind selbstlimitierend. Bei Patienten mit vasospastischen Veränderungen kommen neben Gewichtsabnahme und Änderungen der Lebensgewohnheiten Kalziumantagonist (CCBs) und/oder Nitrate zum Einsatz.

6. Patienten mit stabilisierten Symptomen und bekanntem chronischem Koronarsyndrom

Die aktuelle Leitlinie unterscheidet zwischen Patienten mit einem Zeitraum von über oder unter 1 Jahr nach ACS oder Revaskularisationsmaßnahmen. Dies wird mit der innerhalb des ersten Jahres höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen und Anpassungen der Pharmakotherapie begründet. Anhand eines farbkodierten Algorithmus werden die Abstände zwischen als notwendig erachteten ärztlichen Kontakten mit entsprechender Risikostratifizierung, Ruhe-EKG und ggf. weiterführender Diagnostik vorgegeben.

Kommentar. Die zeitliche Unterteilung der Patienten in kürzer oder länger als

1 Jahr nach diagnostiziertem CCS, ACS und/oder Revaskularisation beruht auf einer Observationsstudie aus dem Jahr 2006 an rund 3000 Patienten. Ob diese Daten jedoch die weiteren – sicherlich in der bereits mehrfach angesprochenen Bemühung um Praxisnähe – konkreten Zeitpunkte und Untersuchungsmethoden von Patienten mit CCS rechtfertigen und/oder sogar einen messbaren (Überlebens-)Vorteil für diese bringen, ist unklar [7].

7. Chronisches Koronarsyndrom in spezifischen Situationen

Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertension ist der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor, und eine Blutdrucksenkung senkt das kardiovaskuläre Risiko deutlich. Blutdruckziele (Messung in der Arztpraxis) bei Patienten mit einem CCS sind <130/80 mm Hg (I A), wobei sowohl Werte von <120/70 mm Hg, aber auch >140/80 mm Hg mit einem erhöhten Risiko verbunden sind.

Betablocker und RAAS-Blocker verbessern die Prognose nach Myokardinfarkt hypertensiver Patienten (I A). Symptomatische Patienten mit Angina sollten mit Betablockern und Kalziumantagonisten behandelt werden (I A). Eine Kombination von ACE-Hemmern und ARBs ist aufgrund einer erhöhten Rate renaler Nebenwirkungen nicht empfohlen (III).

Kommentar. Die Blutdruckgrenzen für Patienten mit CCS wurden im Vergleich zu den vorherigen Leitlinien erwartungsgemäß verschärft und somit an die 2018 erschienenen ESC/ESH-Leitlinien zum Management der arteriellen Hypertonie angepasst [24], wobei ältere Patienten >65 bzw. >80 Jahre separat betrachtet werden. Erwähnenswert ist auch, dass Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) Betablocker und RAAS-Inhibitoren in hoher Dosis erhalten sollen, auch wenn der Blutdruck unter 120/70 mm Hg liegt.

Herzklappenfehler

Eine Koronarangiographie wird vor allen operativen und interventionellen Klappeneingriffen empfohlen (I C). Eine Koronar-CT kann für Niedrigrisikopatienten in Erwägung gezogen werden (IIa C). PCI vor TAVI wird auch ohne prospektiv randomisierte Daten empfohlen (IIa C). Stressuntersuchungen bei schweren Herzklappenerkrankungen sind als Routine nicht empfohlen (III C). Symptomlimitierte Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen erscheinen sicher zur Evaluation ischämischer Symptome.

Kommentar. Bei den hier ausgesprochenen Empfehlungen handelt es sich um eine Übernahme der Handlungsempfehlungen aus der ESC/EACTS-Leitlinie 2017 für Herzklappenfehler [2]. Hinzugefügt wurde eine Klasse-III C-Empfehlung, bei Patienten mit ausgeprägten Herzklappenfehlern keinen Stresstest zur routinemäßigen Diagnose einer KHK einzusetzen.

Maligne Grunderkrankung

Ebenfalls neu aufgenommen wurden 2 Handlungsempfehlungen, versehen mit einer Klasse-I C-Evidenz zu Patienten mit aktiver Krebserkrankung und KHK. Dazu gehört die Maßgabe, bei Behandlungsentscheidungen die Lebenserwartung, weitere Komorbiditäten und potenzielle Medikamenteninteraktionen zu beachten sowie insbesondere bei gebrechlichen Patienten die am wenigsten invasive Prozedur anzustreben.

Kommentar. Patienten mit maligner Grunderkrankung und KHK stellen eine reale Herausforderung dar, insbesondere wenn eine Revaskularisationsmaßnahme notwendig wird. So beträgt, basierend auf einer kürzlich publizierten Metaanalyse, die Prävalenz von Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung, die sich einer PCI unterziehen mussten, ca. 10 %, einhergehend mit einer erhöhten kardiovaskulären 1-Jahres-Todesrate [20].

Eine Auseinandersetzung mit den Möglichkeiten und (sinnvollen) Gren-

zen einer medikamentösen, aber auch invasiven Diagnostik und Therapie erscheint daher angemessen. Die hier vorliegenden Empfehlungen zu diesem Thema machen jedoch wenig konkrete Vorgaben und verweisen auf das 2016 publizierte Positionspapier der ESC [25].

Diabetes mellitus

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus verdoppelt das Risiko, eine KHK zu entwickeln. Eine leitliniengerechte Therapie mit Blutdruckkontrolle, Lipidstoffwechselkontrolle und glykämischer Kontrolle (Ziel HbA_{1c} < 7 %) ist zur Prognoseverbesserung indiziert (I A, Behandlung nach ESC-Leitlinie Diabetes 2019) [6]. Neuere Therapieoptionen beinhalten SGLT2-Inhibitoren und GLP1-Rezeptoragonisten, die beide eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigten (I A).

Kommentar. Die neue Leitlinie konkretisiert und modifiziert die Empfehlungen der 2013 Leitlinien [23]. Inhaltlich neu wird bei Patienten mit Diabetes mellitus ein Screening mittels 12-Kanal-EKG empfohlen unabhängig vom KHK-Verdacht. Die Empfehlung (IIb B) zur Nutzung funktioneller Bildgebung oder des Koronar-CTs zum Screening asymptomatischer Patienten ab 40 Jahren ist neu. Allerdings greift die Leitlinie selbst das Argument auf, dass keine Daten zu einer Prognoseverbesserung durch diese Strategie existieren, sodass auch die Relevanz dieser Empfehlung unklar bleibt.

Chronische Niereninsuffizienz

Die Prävalenz der KHK steigt in Abhängigkeit von einer reduzierten GFR. Eine strikte Risikofaktorenkontrolle ist mit einer Verbesserung der Prognose assoziiert (I A). Nichtinvasive Belastungstests zeigen eine geringere Spezifität als bei Patienten ohne Niereninsuffizienz. Zumindest Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion profitieren von einer Revaskularisation (s. Addendum zur ISCHEMIA-Studie).

Kommentar. Einzig neu ist die tabellarische Darstellung mit Hinterlegung von

Evidenzklassen/-graden für die entsprechenden Empfehlungen für diese Patientengruppe.

Ältere Patienten

Patienten über 75 Jahre zeigen die höchste Mortalität und das höchste CCS-assoziierte Risiko. Eine Radialisstrategie und die Verwendung von DES in Kombination mit kurzzeitiger DAPT wird empfohlen.

Kommentar. Die Empfehlungen für ältere Patienten wurden konkretisiert.

(Weibliches) Geschlecht

Unterschiede in der klinischen Präsentation (mit höherer Prävalenz atypischer Beschwerden), der Spezifität diagnostischer Tests (geringere Spezifität von Belastungsuntersuchungen) und andere Faktoren führen zu unterschiedlicher Triage, Evaluation und Behandlung von weiblichen Patienten mit myokardialer Ischämie gegenüber Männern. Geschlechterspezifische Unterschiede sind insbesondere <60 Jahre nachweisbar, wobei die genauen Ursachen für diese Unterschiede ungeklärt sind. Die Stresschokardiographie ist ein empfohlener Belastungstest mit hoher diagnostischer Spezifität für Patientinnen mit Verdacht auf eine KHK. Frauen profitieren wie Männer von der Verwendung von DES gegenüber BMS, zeigen aber nach Bypassoperation eine höhere Komplikationsrate und höhere Mortalität als Männer insbesondere in höherem Alter. Eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen wird zur Senkung des Risikos ischämischer Myokardkrankungen nicht empfohlen (III C).

Kommentar. Die CCS-Leitlinie kann in Ermangelung ausreichender neuer Studienevidenz keine wegweisenden weiteren Empfehlungen für die spezifische Diagnostik und Therapie von Patientinnen geben.

Refraktäre Angina

Eine therapierefraktäre Angina liegt vor bei Patienten, die unter optimierter Medi-

kation ohne obstruktive KHK oder nach vollständiger Revaskularisation durch Bypassoperation oder PCI (einschließlich chronischer Totalverschlüsse) nicht symptomfrei sind. Die Inzidenz steigt mit dem Alter, Komorbiditäten und einer fortgeschrittenen KHK. Trotz potenzieller pharmakologischer und nichtpharmakologischer (Stammzellinfusionen, Gentherapie, Neuromodulation, externe Gegenpulsation, Koronarsinusobstruktion) Therapieoptionen ist die Datenlage schlecht.

Kommentar. Konkrete Handlungsempfehlungen existieren für diese Patientengruppe (5–10% aller Patienten) nicht.

ADDENDUM: Die ISCHEMIA-Studie bei Patienten mit CCS

Nach Publikation der Leitlinien ist jüngst die ISCHEMIA-Studie publiziert worden.

Die ISCHEMIA (International Study Of Comparative Health Effectiveness With Medical And Invasive Approaches)-Studie zeigte bei ausgewählten Patienten, dass die Revaskularisation (PCI oder Bypassoperation) einer optimalen medikamentösen Therapie in Bezug auf die Rate kardiovaskulärer Ereignisse und die Langzeitüberlebensrate nicht überlegen ist [17]. In die Studie wurden 5179 Patienten mit einer stabilen KHK und moderaten bis schweren Ischämiezeichen eingeschlossen. Patienten mit einer Hauptstammstenose (ca. 5% der gescreenten Patienten) wurden mittels bei allen Patienten durchgeführter koronarer CT ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten mit einem ACS, Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI), nichtobstruktiver KHK sowie reduzierter Pumpfunktion (LVEF <35%) ausgeschlossen. Patienten nach Revaskularisation zeigten eine deutliche Symptomreduktion der KHK und im Langzeitverlauf eine Reduktion neuer Myokardinfarkte (HR 0,67, $p < 0,01$). Es wechselten 28% der Patienten im konservativen Therapiearm zur invasiven Strategie (13,5% Verdacht auf ein Koronareignis, 3,9% Versagen der medikamentösen Therapie, 8,1% Non-Adhärenz), und 23% der Patienten die-

ser Gruppe wurden über den Verlauf von 4 Jahre revaskularisiert („cross-over“). Die symptomatische Verbesserung durch die PCI war sehr effektiv, sodass diese Behandlungsform bei therapierefraktärer Angina zweifelsohne Berechtigung erfährt.

In der ISCHEMIA-CKD („chronic kidney disease“)-Studie an Patienten mit ischämischer KHK und fortgeschrittener (GFR <30 ml/1,73 m²) oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zeigte sich kein Nutzen einer invasiven Strategie mit Revaskularisation gegenüber einer medikamentös-konservativen Strategie [1]. Die Revaskularisationsstrategie war in dieser Gruppe von Hochrisikopatienten mit einer signifikanten Erhöhung von Schlaganfällen (HR 3,76, $p = 0,004$), einer neuen Dialysepflichtigkeit oder dem Versterben (HR 1,48, $p = 0,02$) assoziiert.

Die Ergebnisse beziehen sich lediglich auf Patienten mit stabiler KHK; Patienten mit einem ACS oder akutem Myokardinfarkt profitieren klar von einer invasiven Revaskularisation und wurden in der ISCHEMIA-Studie nicht untersucht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Möllmann
Klinik für Innere Medizin I, St. Johannes
Hospital
Johannesstr. 9–17, 44137 Dortmund,
Deutschland
moellmann@me.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM et al (2020) Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 382:1608–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925>



Hoffnung für Menschen mit chronischer Herzschwäche

MHH-Studie weist Verbesserung der Herzfunktion durch mikroRNA-Blocker nach

Herzinsuffizienz ist bislang nicht heilbar und kann zum Tode führen. Bei Tieren und Menschen reguliert die nicht-kodierende mikroRNA miR132 dabei das krankhafte Wachstum der Herzmuskelzellen. Mit Hilfe der synthetisch hergestellten Gegen-Verbindung CDR132L ist dem Team um Professor Dr. Dr. Thomas Thum von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) jetzt im Großtiermodell der Nachweis gelungen, dass die Substanz den Hauptschalter für die kardiale Hypertrophie blockieren und die chronische Herzschwäche rückgängig machen kann. Die internationale Studie unter der Leitung des Direktors des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien ist im *European Heart Journal* veröffentlicht. Erstautor der Studie ist Dr. Sandor Batkai.

CDR132L gehört zu der sogenannten RNA-basierten Medizin. Das Medikament ist ein künstlich hergestelltes, passgenaues Gegenstück zu der mikroRNA miR132, die im erkrankten Herzen vermehrt gebildet wird. Das Antisense-Oligonukleotid blockiert den regulatorischen Schalter und verhindert dadurch, dass miR132 die Herzmuskelzellen zum krankhaften Wachstum anregen kann. „Wir haben in unserer Studie gezeigt, dass CDR132L therapeutisch wirksam und nebenwirkungsfrei war“, betont der Professor Thum. Die Substanz sei somit eine neue Möglichkeit, nicht nur wie bislang die Symptome der Herzinsuffizienz zu behandeln, sondern die Erkrankung selbst im chronischen Stadium heilen zu können, sagt der Kardiologe. Das Molekül wird nun bereits an Patienten mit Herzschwäche im Rahmen einer klinischen Studie getestet.

Quelle: www.mhh.de

2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al (2017) 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
3. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ (2015) Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 22:837–848. <https://doi.org/10.1177/2047487314533217>
4. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al (2015) Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 372:1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
5. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al (2017) Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 377:1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al (2020) 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
7. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL et al (2006) Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 332:262–267. <https://doi.org/10.1136/bmj.38695.605440.AE>
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al (2017) Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377:1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
9. Ford TJ, Corcoran D, Sidik N et al (2018) Coronary microvascular dysfunction: assessment of both structure and function. *J Am Coll Cardiol* 72:584–586. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.545>
10. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al (2016) Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 375:2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
11. Husted SE, Ohman EM (2015) Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 386:691–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61283-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61283-1)
12. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al (2012) Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 33:734–744. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>
13. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L (2002) Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 13:427–436. <https://doi.org/10.1097/00019501-200212000-00008>
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
15. Leistner DM, Landmesser U (2019) Maintaining cardiovascular health in the digital era. *Eur Heart J* 40:9–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy790>
16. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al (2019) Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 380:1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
17. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al (2020) Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 382:1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
18. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al (2018) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
19. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al (2010) Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 362:886–895. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>
20. Quintana RA, Monlezun DJ, Davogustto G et al (2020) Outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with cancer. *Int J Cardiol* 300:106–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.09.016>
21. Reeh J, Thering CB, Heitmann M et al (2019) Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 40:1426–1435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
22. Schäfer A, Flieler U, Bauersachs J (2020) Anti-thrombotic strategies in elderly patients receiving platelet inhibitors. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz032>
23. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
24. Williams B, Mancia G, Spiering W et al (2018) 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 36:2284–2309. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961>
25. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al (2016) 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 37:2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>