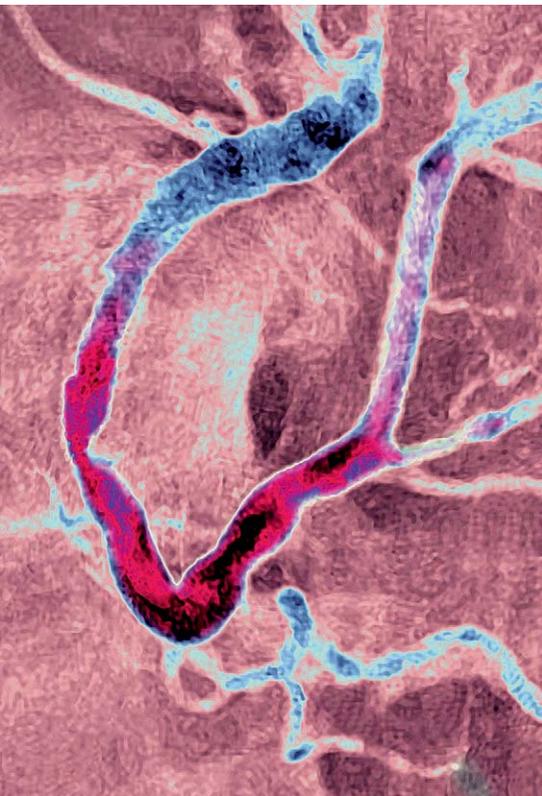


Chronische koronare Herzerkrankung

Diagnose und Behandlung nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

VNR: 2760602021142480008

Prof. Dr. med. Thomas Voigtländer, Prof. Dr. med. Holger Eggebrecht, Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau,
Prof. Dr. med. Bernd Nowak, Prof. Dr. med. Axel Schmermund



Rechte Koronararterie mit massiver Atherosklerose und intrakoronarem Thrombus.

Foto: © Cavallini James – mauritius images/BSIP

ris, ist häufig. Daten aus den USA und Europa berichten über eine Inzidenz der Angina Pectoris von 12,3 Fällen/1.000 Patientenjahre (altersadjustiert 45–74 Jahre) und eine Prävalenz von 20 % bei über 60-jährigen Männern [2, 3, 4]. Die jährliche Sterblichkeit bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom beträgt 1,6–3,2 %, wobei selbstverständlich Faktoren wie linksventrikuläre Funktion, Ausmaß der koronaren Herzerkrankung und weitere Komorbiditäten eine wichtige Rolle spielen [5].

Dennoch zeigen die Daten des Deutschen Herzbereiches, dass bereits viel erreicht wurde. In Tab. 1 ist dargestellt, wie die Sterblichkeit an kardialen Erkrankungen insgesamt und insbesondere an koronarer Herzerkrankung durch Lebensstiländerung und optimierte Therapie deutlich gesenkt werden konnte.

Um die Sterblichkeit weiter zu senken, ist es erforderlich, die koronare Herzerkrankung früh zu erkennen und gemäß der vorgestellten Leitlinie zu behandeln. Dies wird besonders deutlich an der anhaltend hohen Zahl von Patienten, die am plötzlichen Herztod sterben (in Deutschland ca. 70.000 pro Jahr). Nach Ergebnissen einer Autopsiestudie ist eine koronare Herzerkrankung bei über 35-Jährigen in 73 % der Fälle die zugrunde liegende Todesursache. Auch bei den unter 35-Jährigen liegt die koronare Herzerkrankung mit 23 % im-

mer noch an zweiter Stelle der Ursachen des plötzlichen Herztodes [6, 7].

Im Folgenden werden die neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vorgestellt [8]. Deutsche Kardiologen waren bei der Erstellung beteiligt. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat diese Leitlinie übernommen, sodass diese im August 2019 erstmals vorgestellte Leitlinie auch für Deutschland gilt.

2. Konzeptionelle Überlegungen zum chronischen Koronarsyndrom

Die Atherosklerose der Koronararterien kann lange stabile Verläufe aufweisen, aber auch zu jedem Zeitpunkt durch Ereignisse mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) unterbrochen werden. Dies ist zu meist durch eine Erosion oder eine Ruptur einer Koronarplaque verursacht. Die Berücksichtigung des dynamischen Prozesses der koronaren Herzerkrankung hat dazu geführt, dass der Terminus chronisches Koronarsyndrom eingeführt wurde – statt des Begriffes stabile koronare Herzerkrankung oder auch stabile Angina Pectoris.

In der zentralen Abbildung der Leitlinie (Abb. 1) werden Patientenverläufe dargestellt, die den Varianten eines CCS entsprechen. Der Start der Krankheitsgeschichte beginnt mit der Diagnose koronare Herzerkrankung (Nachweis einer Stenose

ESC-Guidelines 2019: Diagnosis and management of chronic coronary syndromes (CCS).

Abkürzungsverzeichnis siehe S. 307.

1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit ist aktuell für 19 % aller Todesfälle in Europa verantwortlich [1]. In Deutschland belegen die Diagnosen akuter Herzinfarkt und chronische ischämische Herzkrankheit die beiden ersten Plätze der Todesursachen [Herzbericht 2019]. Das Leitsymptom des chronischen Koronarsyndroms (CCS), die Angina pecto-

Tab. 1: Altersstandardisierte Entwicklung der Sterblichkeit von 1990–2016 pro 100.000 Einwohner

| Jahr | KHK ¹ | Klappenerkrankung | Rhythmusstörung | Heart failure | gesamt |
|------|------------------|-------------------|-----------------|---------------|--------|
| 1990 | 330,5 | 10,5 | 24,1 | 122,9 | 459,2 |
| 2000 | 256,2 | 12,4 | 25,6 | 86,8 | 381,9 |
| 2016 | 134,3 | 18,7 | 28,7 | 42,8 | 225,1 |

¹ KHK = Koronare Herzkrankheit

Quelle: Deutscher Herzbericht, Deutsche Herzstiftung 2019

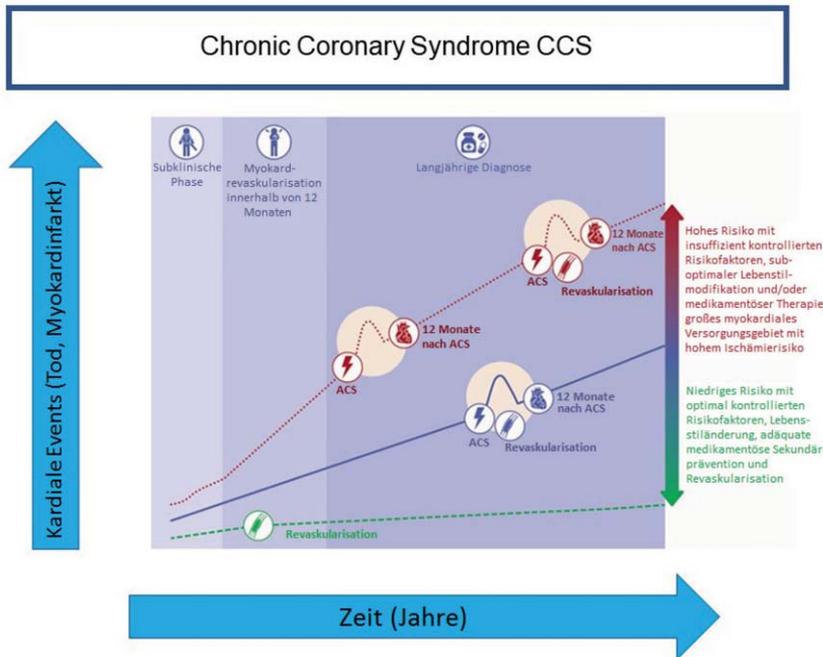


Abb. 1: Das chronisch koronare Syndrom: Zeitverlauf und koronare Ereignisse.

> 50 % oder Nachweis einer regionären Minderdurchblutung des linken Ventrikels) oder auch mit einer bereits erfolgten Revaskularisation (perkutane Koronarintervention – PCI, oder Bypassoperation). Danach entscheidet sich der Verlauf in Abhängigkeit von Lebensstiländerung, Kontrolle und Behandlung der Risikofaktoren sowie Ausmaß und Vollständigkeit der interventionellen oder operativen Revaskularisation.

Das ACS bleibt auch wegen der erheblichen prognostischen Bedeutung als eigene Entität abgegrenzt. Es beinhaltet neben den beiden Varianten des Herzinfarktes mit oder ohne ST-Hebung, STEMI und NSTEMI, auch die instabile Angina pectoris. Letztere ist definiert als Angina pecto-

ris in Ruhe, zunehmende Angina oder als das Auftreten einer Angina pectoris innerhalb der vergangenen beiden Monate. Insbesondere auf die zuletzt genannte Definition einer instabilen Angina pectoris muss geachtet werden.

3. Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Angina Pectoris und Verdacht auf koronare Herzerkrankung

3.1. Symptomatik

In der Beschreibung der ESC wird von einer typischen Angina pectoris gesprochen, wenn diese

- 1) als Druck oder Brennen retrosternal, teils mit Ausstrahlung in die Arme,

- den Rücken, Oberbauch oder auch in den Unterkiefer auftritt,
- 2) wenn die Symptomatik belastungsabhängig ist und
- 3) wenn die Beschwerden auf Ruhe oder Nitrogabe rückläufig sind.

Sind nur zwei der drei Symptome vorhanden, wird von einer atypischen Angina Pectoris gesprochen. Wenn nur ein Kriterium erfüllt ist, liegt ein nichtanginöser Thoraxschmerz vor.

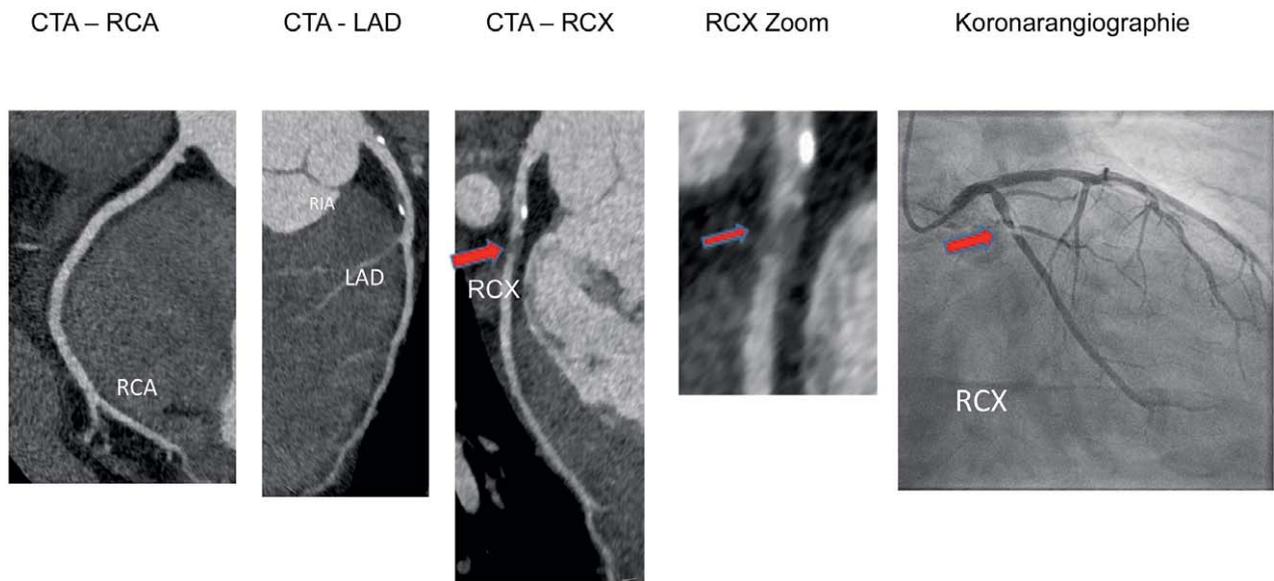
3.2. Vortestwahrscheinlichkeit

Insbesondere bei nicht typischer Angina pectoris hat vor der Einleitung einer weitgehenden Diagnostik die Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit einen hohen Stellenwert. Im Vergleich zur letzten Guideline und zu den ursprünglichen Daten von Diamond und Forrester [9] in 1979 hat sich eine bemerkenswerte Verschiebung ergeben. Die Prävalenz der Erkrankung ist offenkundig geringer und auch die Korrelation von Symptomatik und Vorliegen einer Koronarproblematik ist geringer. Die Vortestwahrscheinlichkeit wird berechnet, indem auf der Grundlage von Alter, Geschlecht und Symptomatik die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Koronarstenose von > 50 % bestimmt wird (Tab. 2). Im Gegensatz zu den Daten von Forrester et al. wird in der neuen Vortestbestimmung Dyspnoe als Anginaäquivalent mit aufgenommen [10]. Bei < 5 % Vortestwahrscheinlichkeit wird keine weitere Diagnostik empfohlen. Liegt die Vortestwahrscheinlichkeit bei 5–15 %, wird empfohlen, das Vorliegen von Risikofaktoren in die Analyse aufzunehmen. So sollte bei Nachweis von Risikofaktoren auch bei dieser niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit eine weitergehende Diagnostik erfolgen, um eine bedeutsame Koronarproblematik

Grafik: Rechte bei den Autoren

Tab. 2: Patienten mit Angina Pectoris und/oder Dyspnoe – Vortestwahrscheinlichkeit für eine Koronare Herzerkrankung

| Alter | Typisch | | Atypisch | | Nicht-Anginös | | 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 % |



Fotos: Rechte bei den Autoren

Abb. 2: CT-Angiographie (CTA) bei 54-jährigem Patienten mit hochgradiger RCX-Stenose, aber einem unauffälligen Belastungs-EKG.

auszuschließen. Nach dieser ersten Einschätzung werden in einem nächsten Schritt die Lebensqualität und die Komorbiditäten der Patientin bzw. des Patienten analysiert, um ggfs. eine rein medikamentöse Therapie durchzuführen.

3.3. EKG/Echokardiographie

Die Leitlinie empfiehlt als nächsten Schritt die EKG-Ableitung und eine Echokardiographie. Wegen des erheblichen Einflusses auf die Prognose kommt dem Nachweis einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion eine besondere Bedeutung zu. Dies hat einen wesentlichen Einfluss auf die frühe Indikationsstellung zur interventionellen oder auch chirurgischen Revaskularisationstherapie.

3.4. Diagnostik – weitergehende funktionelle oder anatomische Untersuchungen

Im Vordergrund der weiteren Diagnostik steht die Frage: Liegt wirklich eine koronare Herzerkrankung vor? In der Leitlinie wird der Terminus „rule in – rule out“ verwendet. Die Untersuchungsmethoden werden daraufhin geprüft, wie zuverlässig sie eine koronare Herzerkrankung nachweisen (rule in) sowie ausschließen können (rule out). Die funktionelle

Diagnostik kann mit einer Vielzahl von Methoden durchgeführt werden. Das viele Jahrzehnte durchgeführte konventionelle Belastungs-EKG wird allerdings mit Erscheinen der aktuellen Leitlinie nicht mehr empfohlen. Es erzielt bei der Fragestellung „rule in – rule out“ vor allem bei intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit schlechte Ergebnisse. Bessere Ergebnisse erzielen das Kardio-MRT mit der auf der Perfusionsanalyse beruhenden Ischämiediagnostik, die Myokardszintigraphie oder auch die Stressechokardiographie. Die anatomische oder auch morphologische Diagnostik stellt die Veränderungen der Koronararterien selbst dar. Mittels der koronaren CT-Angiographie (CTA) ist dies nichtinvasiv möglich. Voraussetzung ist ein modernes Multidetektor-CT-System mit mindestens 64 Detektorzeilen. Es kann eine Auflösung vergleichbar der invasiven Herzkatheteruntersuchung erreicht werden. Da ein zuverlässiges „rule in – rule out“ erreicht werden kann, hat die CTA in der Leitlinie eine IB-Empfehlung erhalten und ist somit den funktionellen Untersuchungen gleichgestellt (Abb. 2). Der Vergleich ist die invasive Koronarangiographie und damit ein morphologi-

scher Parameter. Ein ergänzender Ansatz untersucht den invasiven funktionellen Parameter der Fractional Flow Reserve (FFR) im Vergleich zu den nichtinvasiven Methoden (keine Daten allerdings zum Belastungs-EKG). Somit ist „rule in“ bei pathologischer FFR gegeben, „rule out“ bei normaler FFR. Auch bei diesem Ansatz schneidet CTA beim „rule out“ sehr gut ab. In der Summe empfehlen die Autoren bei eher niedriger Vortestwahrscheinlichkeit eine CTA und bei eher höherer Vortestwahrscheinlichkeit einen funktionellen Ischämietest.

3.5. Risikoeinschätzung

Das chronische Koronarsyndrom hat eine Vielzahl von Facetten, sodass als weitere Grundlage der Therapie eine Risikoabschätzung erfolgen muss. Ein niedriges Risiko wird angenommen, wenn die jährliche kardiale Mortalität < 1 % ist, ein mittleres Risiko bei 1–2,9 % und ein hohes Risiko bei > 3 %. Sind die vorgenannten Tests (anatomisch oder funktionell mit Ausnahme des Belastungs-EKG) negativ und die linksventrikuläre Funktion beträgt > 50 %, besteht ein Risiko von < 1%. Sind die Tests positiv und zeigen ein großes (> 10 %) Ischämieareal, be-

¹ Die ESC-Guidelines 2020 empfehlen hier Ausdauertraining 150–300 Minuten pro Woche mit moderater oder 75–150 Minuten pro Woche mit hoher Intensität verteilt auf drei bis sieben Einheiten. Krafttraining zusätzlich dreimal pro Woche [18].

steht in hohes Risiko. Auch das Vorliegen einer eingeschränkten linksventrikulären Pump-Funktion (Ejektionsfraktion [EF] < 50 %) ist ein Hinweis auf das Vorliegen eines hohen Risikos. Zeigt sich im CT oder in der invasiven Koronarangiographie eine Mehrgefäßkrankung, eine Hauptstammstenose oder eine proximale LAD-Stenose (LAD = left anterior descending coronary artery, Ramus interventricularis anterior), liegt ebenfalls ein hohes Risiko vor (Tab. 3).

4. Therapie

Mittlerweile liegt eine Vielzahl von Daten vor, die eine gute Einschätzung der unterschiedlichen therapeutischen Ansätze beim chronischen Koronarsyndrom ermöglicht. Neben den wichtigen Optionen der Lebensstiländerung besteht eine Reihe von medikamentösen Ansätzen zur Therapie des CCS. Die generellen Behandlungsziele sind eine Reduktion der Symptome Angina Pectoris und Dyspnoe sowie die Prävention von kardialen Ereignissen. Folgende Medikamentengruppen kommen zum Einsatz:

- 1) Antiischämische Therapie,
- 2) die medikamentöse Therapie zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen,
- 3) die lipidsenkende Therapie,
- 4) Renin-, Angiotensin-, Aldosteron-System-Inhibitoren insbesondere bei Einschränkung der linksventrikulären Funktion.

Einen sehr wichtigen weiteren Baustein der Behandlung für Patienten mit CCS sowohl hinsichtlich der Symptomminderung als auch unter prognostischen Aspekten stellt die Revaskularisationstherapie dar. Immer häufiger kommt die PCI zum Einsatz, dennoch hat auch die koronare Bypassoperation weiterhin ihren Stellenwert.

4.1. Lebensstil

Wie in den früheren Leitlinien hat die nichtmedikamentöse Reduktion des Risikofaktorenprofils einen wichtigen Stellenwert bei der Therapie des chronischen Koronarsyndroms. Neben der unbedingt notwendigen Nikotinkarenz gegebenenfalls mit psychologischer oder medikamentöser Hilfe stehen die regelmäßige körperliche Aktivität (empfohlen werden

30–60 Minuten moderates Training)¹, ein optimierter BMI (< 25 kg/qm) und eine gesunde Ernährung im Vordergrund (großer Anteil von Gemüse und Obst). Der Anteil an gesättigten Fettsäuren sollte nicht mehr als 10 % betragen; Alkohol sollte auf 15 g/Tag oder 100 g/Woche reduziert bleiben.

4.2. Medikamentöse Therapie

Antiischämische Therapie

Diese Therapie reduziert Angina Pectoris-Anfälle und erhöht die Angina-freie Belastungsschwelle. Es werden einzeln oder in Kombination u. a. Betablocker, Calciumantagonisten, Nitrate, Molsidomin, Ivabradin und Ranolazin eingesetzt.

Die neue Leitlinie empfiehlt den Start mit einer Kombination aus Betablockern und Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie. In einer Metaanalyse mit mehr als 750.000 Patienten (CCS, nach PCI, kein Infarkt, keine Herzinsuffizienz) konnte durch Betablockertherapie kein Effekt auf das Überleben festgestellt werden [11]. Dies gilt auch für die Calciumantagonisten. Dennoch sind zur Symptomlinderung alle Typen der Calciumantagonisten (Calciumkanalblocker, CCB) geeignet, sowohl die Non-Dihydropyridine (Verapamil, Diltiazem – kein gleichzeitiger Einsatz mit Betablockern) als auch die Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Lercanidipin).

Nitrate sind ebenfalls sehr effektiv in der Symptombehandlung, aber auch durch diese Substanzgruppe kann keine Prognoseverbesserung erreicht werden. Es werden die kurzwirksamen und die langwirksamen Nitrate (Isosorbiddinitrate und Isosorbidmononitrate) unterschieden. Nitra-

te dürfen nicht mit Phosphodiesteraseinhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil) kombiniert werden.

Zusätzlich spielen die Substanzen Ivabradin und Ranolazin eine Rolle bei der symptomatischen medikamentösen Therapie bei CCS. Ivabradin kann eingesetzt werden, wenn die Sinusknotenfrequenz weiter reduziert werden soll. Ranolazin wirkt als Natriumkanalblocker, hat darüber auch Einfluss auf den myokardialen Calciumstrom und kann über eine myokardiale Relaxation eine Reduktion der Angina Pectoris-Symptomatik bewirken.

Medikamentöse Therapie zum Schutz vor weiteren Ereignissen (Myokardinfarkt, Tod)

Antithrombotische Therapie

Bei Patienten mit CCS kann sowohl eine Thrombozytenaggregationshemmung als Monotherapie oder als duale Plättchenhemmung (DAPT) indiziert sein. Besteht bei diesen Patienten zusätzlich ein Vorhofflimmern, wird die Therapie durch eine orale Antikoagulation ergänzt. Aus diesem Grunde unterscheiden die Autoren drei verschiedene Situationen:

- 1) Antithrombotische Therapie bei CCS und Sinusrhythmus,
- 2) nach PCI und bei Sinusrhythmus,
- 3) bei CCS und Vorhofflimmern.

Antithrombotische Therapie bei CCS und Sinusrhythmus

Eine IA-Indikation besteht für ASS 100 bei diesen Patienten. Bei ASS-Unverträglichkeit kann alternativ Clopidogrel eingesetzt werden. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für koronare Ereignisse und einem niedrigem Blutungsrisiko kann auf

Tab. 3: Hohes kardiales Mortalitätsrisiko und pathologische Testergebnisse

| Methoden | Risikoparameter |
|--|---|
| SPECT | Ischämieareal > 10 % |
| Kardio-MRT | 2/16 Segmente mit Minderperfusion |
| | 3/16 Segmente dysfunktional bei Dobutamin-Stress |
| Koronar-CT (CTA) oder invasive Koronarangiographie | 3 Gefäßkrankung, Hauptstammstenose, proximale LAD |
| Invasiver funktioneller Test | FFR < 0,8 |

Dauer ein weiterer Plättchenhemmer hinzugegeben werden. Im Pegasus Trial wurde Patienten nach Infarkt, die bereits für ein Jahr eine duale Plättchenhemmung gut vertragen hatten, zusätzlich zu ASS 100 Ticagrelor 60 2x täglich gegeben, und eine Reduktion der ischämischen Ereignisse konnte nachgewiesen werden [12].

In der Compass-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten nach Infarkt oder bei einer Mehrgefäßerkrankung auch die zusätzliche Gabe des Faktor Xa-Inhibitors Rivaroxaban in einer Dosis von 2,5 mg 2x täglich zusätzlich zu ASS 100 eine Verringerung der ischämischen Ereignisse bewirkte [13]. Bei beiden Konzepten war allerdings ein niedriges Blutungsrisiko wesentlich, da sonst die Vorteile der antiischämischen Wirkung durch die Blutungskomplikationen neutralisiert wurden.

Antithrombotische Therapie nach PCI und bei Sinusrythmus

Bei Patienten mit CCS ist nach einer Stentimplantation (heutzutage erfolgt obligat die Implantation von medikamentenbeschichteten Stents) die Gabe von ASS 100 auf Dauer und die Gabe von Clopidogrel für sechs Monate (DAPT) erforderlich und entspricht einer Klasse-I A-Empfehlung. Wenn ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, kann die Gabe von Clopidogrel auf drei Monate verkürzt werden. Bei Patienten mit einem sehr hohen Blutungsrisiko oder bei manifester Blutung kann die DAPT-Phase auf einen Monat reduziert werden. Dennoch ist immer auch eine individuelle Einschätzung erforderlich. Bei Patienten mit komplexer PCI (z. B. Hauptstamm- oder Bifurkationsintervention) sollte die Verkürzung der DAPT zurückhaltend erfolgen. Eine akute Stentthrombose ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden.

Antithrombotische Therapie bei CCS und Vorhofflimmern

Bei Patienten mit CCS und Vorhofflimmern ohne vorherige Stentimplantation entspricht die antithrombotische Therapie den Empfehlungen der Vorhofflimmerbehandlung. Bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score bei Frauen von drei oder

mehr und bei Männern von zwei oder mehr wird die dauerhafte Einnahme einer direkten oralen Antikoagulation (DOAK) empfohlen [14].

Bei Patienten mit CCS und Vorhofflimmern und vorheriger Stentimplantation müssen die Konzepte zur Verhinderung von thrombembolischen Ereignissen wegen des Vorhofflimmerns (Antikoagulation) und der Prävention einer Stentthrombose (antithrombozytäre Therapie) verbunden werden. Ca. 12 % der Patienten mit PCI haben auch Vorhofflimmern [15]. Die Leitlinie betont, dass zur Antikoagulation in dieser Situation DOAK statt Vitamin K-Antagonisten (VKA) bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt werden sollten.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die vorliegenden Studiendaten auch in der Kombination mit der antithrombozytären Medikation die nichtreduzierte Dosis empfehlen (Apixaban 2 x 5 mg, Rivaroxaban 1 x 20 mg, Edoxaban 1 x 60 mg, Dabigatran 2 x 150 mg). Wenn allerdings ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt, können Rivaroxaban in der Dosis von 15 mg und Dabigatran in der Dosis von 2 x 110 mg gegeben werden. Die Kombination von antithrombozytärer Therapie und Antikoagulation wurde zunächst obligat als Tripeltherapie durchgeführt (DAPT und VKA). Sehr hohe Blutungskomplikationen führten dazu, dass in der Woest-Studie erstmals die duale Therapie (Clopidogrel und VKA) untersucht wurde. Es zeigte sich, dass bei gleicher Effektivität die Blutungsereignisse bedeutsam geringer waren als mit der Tripeltherapie. Mit dem Aufkommen der DOAK wurden diese als Komponente der dualen Therapie im Vergleich zu VKA gestet. Es zeigte sich eine nochmalige deutliche Senkung der Blutungsereignisse, und die ischämischen Ereignisse waren nicht vermehrt. Wenn auch die duale Therapie mit Clopidogrel und DOAK etabliert ist, so klärt die Datenlage bislang nicht vollständig, über welchen Zeitraum die ASS-Gabe erfolgen sollte. In der Leitlinie wird klar betont, dass periinterventivell nicht auf ASS verzichtet werden kann. Allerdings empfiehlt sie auch das Absetzen von ASS innerhalb der ersten Woche, um die Blutungsereignisse zu

minimieren. Wenn jedoch ein hohes Risiko für eine Stentthrombose vorliegt (z. B. Hauptstamm- oder Bifurkationsintervention), kann es erforderlich werden, ASS länger zur dualen Therapie hinzuzugeben, beispielsweise einen Monat lang.

Medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Spiegels

Die neue Leitlinie der ESC zusammen mit der European Atherosclerosis Society leitet aus der aktuellen Datenlage ab, dass bei Patienten mit CCS ein Zielwert von < 55 mg/dl LDL-Cholesterin erreicht werden soll. Liegt der LDL-Cholesterinspiegel ohne Therapie zwischen 70 und 135 mg/dl, sollte angestrebt werden, ≤ 50 % des Ausgangs-LDL zu erreichen. Die primäre Medikation ist ein Statin. Wenn das Therapieziel nicht erreicht werden kann, wird zusätzlich Ezetimib eingesetzt.

Bei Bestehen eines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils bzw. bei Nicht-Erreichen der Zielwerte können PCSK9-Inhibitoren eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem hohem Risiko (Klasse-I A-Empfehlung).

Weitere medikamentöse Therapieansätze

Bei mehr als 60 % der Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) ist ein CCS die Ursache. Häufig ist in der Anamnese ein großer Infarkt aufgetreten. Die medikamentösen Bausteine der Herzinsuffizienztherapie (ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteronrezeptorantagonisten, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren) kommen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz zum Einsatz. Der Hormonersatztherapie kommt kein Stellenwert zu.

Diabetes mellitus ist ein wesentlicher Risikofaktor bei Patienten mit CCS. Mehrere Studien haben gezeigt, dass mit dem Einsatz von Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-(SGLT2-)Inhibitoren (z. B. Empagliflozin, Canagliflozin oder Dapagliflozin) und Glucagon-like-peptide-1-(GLP-1)-Rezeptorantagonisten (z. B. Semaglutin oder Liraglutid) eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erreicht werden kann. In den Studien mit dem SGLT2-In-

hibitor Empagliflozin und den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid oder Sema-glutid schloss dies eine signifikante Ver-minderung der Sterblichkeit mit ein. Aufgrund dieser Datenlage empfehlen die aktuellen Leitlinien bei Patienten mit Diabetes mellitus den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptorago-nisten [16].

4.3. Revaskularisation (PCI, koronare Bypassoperation)

Die Ziele einer Revaskularisationstherapie sind die Linderung der Symptomatik und eine Verbesserung der Prognose. Im Ge-gensatz zur vorherigen Leitlinie von 2013 wird die Revaskularisationstherapie nicht mehr so restriktiv gesehen. Durch die in-

trakoronare Messung der FFR kann zuver-lässiger als mit der Morphologie alleine ei-ne hämodynamisch bedeutsame Stenose der epikardialen Koronargefäße diagnosti-ziert werden.

Neuere Daten zeigen, dass durch die FFR geführte interventionelle Koronartherapie (PCI) im Vergleich zur medikamentösen Therapie bessere Ergebnisse erzielt wer-den. Dies betrifft nicht nur eine ausge-prägte Symptombefreiheit sondern auch eine Reduktion von Infarktereignissen und kardialen Tod.

Die Entscheidung zur Revaskularisation ist neben der Symptomatik auch abhängig vom Ausmaß der Ischämie. Es liegen Da-ten vor, die eine Prognoseverbesserung durch eine Revaskularisation bei Patienten

mit einem Ischämieareal von mehr als 10 % des linksventrikulären Myokards zei-gen. Die Indikation zur Revaskularisation ist individuell auf die Patienten abzustim-men.

Für die Entscheidungsfindung sind sowohl morphologische als auch funktionelle Pa-rameter zu berücksichtigen. Morphologi-sche Parameter, die für eine Revaskulari-sation sprechen, sind die höhergradige Hauptstammstenose der linken Koronar-arterie und hochgradige (> 90 %) Steno-sen in den proximalen Koronargefäßab-schnitten.

Funktionelle Parameter, die für eine Re-vas-kularisation sprechen, sind eine FFR < 0.80 und ein großes Ischämieareal (> 10 %, z. B. dargestellt durch Myokard-szintigraphie oder Kardio-MRT). Die Re-vas-kularisation kann durch eine PCI oder eine koronare Bypassoperation (CABG) erfolgen. Dank der modernen Katheter-verfahren kann immer häufiger eine PCI durchgeführt werden, während die By-passoperation ihren Stellenwert bei kom-plexer Hauptstammstenose und diffuser Dreifgefäßkrankung behält.

Zusammenfassung

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat mit der Leitlinie 2019 eine neue Betrachtungsweise der koronaren Herz-erkrankung eingeführt [17]. Mit dem Terminus chronisches Koronarsyndrom wird sie dem häufig jahrzehntelangen Verlauf der Erkrankung gerecht. Die Leitlinie weist richtigerweise darauf hin, dass ein stabiler Verlauf der koronaren Herz-erkrankung von Ereignissen mit einem akuten Koronarsyndrom unterbrochen sein kann. Die vorgeschlagene Diagnostik der koronaren Herzerkrankung wertet die koronare CT-Untersuchung auf. Für den Ein- oder Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung wird das konventionelle Belastungs-EKG erheblich abgewertet. Die Leitlinie beleuchtet intensiv den Stellenwert der medikamentösen Therapie. ASS hat in der Primärprävention nur noch einen deutlich reduzierten Stellenwert, gehört in der Sekundärprävention aber zur langfristigen Standardtherapie und kann bei Patienten mit sehr hohem Risiko durch die zusätzliche Gabe eines

| Abkürzungsverzeichnis | |
|--------------------------|--|
| ACS | akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome) |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| CABG | koronare Bypassoperation |
| CCB | Calciumkanalblocker |
| CCS | chronisches Koronarsyndrom (chronic coronary syndrome) |
| CTA | CT-Angiographie |
| DAPT | duale Thrombozytenaggregationshemmung |
| DOAK | Direkte orale Antikoagulantien |
| ESC | Europäischen Gesellschaft für Kardiologie – European Society of Cardiology |
| EF | Ejektionsfraktion |
| FFR | Fractional Flow Reserve – fraktionelle Flussreserve. Index zur Bestimmung des Blutdurchflusses in den Herzkranzgefäßen (ohne bzw. mit Stenosen). |
| GLP-1-Rezep-toragonisten | blutzuckersenkende Arzneistoffe |
| HFrEF | Herzinsuffizienz mit erniedrigter linksventrikulärer Ejektions-fraktion |
| LAD | Ramus interventricularis anterior, kurz RIVA oder LAD, ist einer der beiden Hauptäste der Arteria coronaria sinistra |
| PCI | perkutane Koronarintervention, koronare Bypassoperation |
| SGLT-2-Inhibitoren | Arzneistoffe aus der Gruppe der Antidiabetika. SGLT2-Inhibitoren hemmen spezifisch den renalen, natriumabhängigen Gluko-setransporter SGLT-2 (Sodium dependent glucose co-transporter 2) |
| VKA | Vitamin K-Antagonisten |

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu dem -Artikel „Chronische koronare Herzerkrankung – Diagnose und Behandlung nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie“ von Prof. Dr. med. Thomas Voigtländer et al. finden Sie nachfolgend abgedruckt und im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich online über das Mitglieder-

Portal vom 25. April 2021 bis 24. Oktober 2021 möglich. Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

Dieser Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Angaben der Autoren sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte.

Patienten und/oder einer ausgeprägten Myokardischämie wird die Revaskularisation empfohlen. Überwiegend erfolgt die Revaskularisation mittels PCI, bei komplexen Hauptstammstenosen und koronarer Dreifäßlerkrankung behält die Bypassoperation ihren Stellenwert.

Prof. Dr. med. Thomas Voigtländer
Prof. Dr. med. Holger Eggebrecht
Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau
Prof. Dr. med. Bernd Nowak
Prof. Dr. med. Axel Schmermund

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Thomas Voigtländer
Cardioangiologisches Centrum Bethanien
Agaplesion Bethanien Krankenhaus
Im Prüfling 23, 60389 Frankfurt
E-Mail: t.voigtlaender@ccb.de

Die Literaturhinweise finden Sie auf unserer Website www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

P2Y12-Inhibitoren oder Rivaroxaban in niedriger Dosis ergänzt werden. Der LDL-Cholesterinwert sollte bei Patienten mit CCS primär mittels Statinen und – wenn erforderlich – zusätzlich mit Ezetimib oder PCSK-9-Inhibitoren auf

< 55 mg/dl eingestellt werden. Dies gilt insbesondere für Hochrisikopatienten.

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Diabetes mellitus hat die Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor eine Klasse I-Empfehlung. Bei symptomatischen

Personalia

Prof. Dr. med. Sandra Ciesek ist „Hochschullehrerin des Jahres“

Der Deutsche Hochschulverband (DHV) verleiht Prof. Dr. med. Sandra Ciesek (Foto), Direktorin des Instituts für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum Frankfurt und Professorin der Goethe-Universität, den Preis „Hochschullehrerin des Jahres“. Zusammen mit Prof. Dr. med. Christian Drost, Leiter des Instituts für Virologie der Berliner Charité, wird sie für ihre Beiträge im Podcast „Coronavirus Update“ des Norddeutschen Rundfunks geehrt. Ins Leben gerufen mit Beginn der Corona-Pandemie im Februar 2020, befasst sich der Podcast wissenschaftlich mit verschiedenen Aspekten der Pandemie und liefert Updates zur laufenden Forschungstätigkeit und zur Einschätzung der aktuellen La-

ge. Seit Ende August 2020 ist Ciesek, die auch die Landesärztekammer Hessen berät, regelmäßiger Gesprächsgast im wöchentlichen Wechsel mit Drost. Der DHV ehrt die beiden Wissenschaftler für ihre Verdienste als „Corona-Aufklärer“. Die Auszeichnung „Hochschullehrer des Jahres“ geht damit erstmals an ein Duo. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert und wird am 31. Mai 2021 im Rahmen der „Gala der Deutschen Wissenschaft“ verliehen. Die Veranstaltung findet in diesem Jahr virtuell statt.

(red)



Foto: Uniklinikum Frankfurt

Zum 1. April hat der in Frankfurt am Main niedergelassene Chirurg **Jan Henniger** (Foto) den Vorsitz des Berufsverbandes Niedergelassener Chirurgen (BNC) übernommen. Die



Foto: BNC/Henniger

Neuwahl im Rahmen einer digital ausgerichteten außerordentlichen Delegiertenversammlung war erforderlich geworden, nachdem der bisherige Vorsitzende **Dr. med. Christoph Schüürmann** seinen altersbedingten Rückzug aus seiner ärztlichen Tätigkeit sowie seinen politischen Ämtern bekannt gegeben hatte. Für seine neue Aufgabe bringt Henniger langjährige Erfahrung in der Berufs- und Standespolitik mit, u. a. ist er Mitglied der Vertreterversammlung der KV Hessen und der Delegiertenversammlung der LÄK Hessen. Seit 2019 ist er stellvertretender Vorsitzender des Hessischen Chirurgenverbandes, daneben ist er auch Mitglied im Berufsverband Deutscher Chirurgen.

Wichtige Personalia aus ganz Hessen bitte per E-Mail an: haebl@laekh.de

Multiple Choice-Fragen:

Chronische koronare Herzerkrankung – Diagnose und Behandlung nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

VNR: 2760602021142480008 (eine Antwort ist richtig)

1. Welcher Satz ist richtig? ASS ist...

- 1) ...wesentlicher Baustein der Primärprävention.
- 2) ...bei Vorhofflimmern und CCS eine Alternative zu DOAK.
- 3) ...nach PCI bei hohem Blutungsrisiko nach vier Wochen als Monotherapie möglich.
- 4) ...in einer Mindestdosis von 300 mg einzusetzen.

2. Diagnostik bei CCS: Welche Antwort ist richtig?

- 1) Belastungs EKG bleibt in der Stufen-diagnostik Nummer 1.
- 2) Nur Funktionsparameter (z. B. Myokardperfusion) geben Hinweise auf die Prognose.
- 3) Das Koronar-CT (CTA) hat eine zentrale Position im Diagnostikalgorithmus.
- 4) Die Myokardperfusion kann nur durch SPECT quantifiziert werden.

3. Prognose bei CCS: Welche Antwort ist richtig?

- 1) Die Atherosklerose der Herzkranzgefäße hat generell keine prognostische Bedeutung.
- 2) Das Risiko ist immer gering, nur bei NSTEMI und STEMI ist es erhöht.
- 3) Tumorerkrankungen sind mittlerweile in die Deutschland die häufigste Todesursache.
- 4) Herzinfarkt und CCS belegen die beiden ersten Plätze bei den Todesursachen in Deutschland.

4. Risikoeinschätzung bei CCS: Welche Antwort ist richtig?

- 1) Nicht erforderlich, da ohnehin klarer Behandlungsalgorithmus für alle.
- 2) Nur die Ischämiediagnostik (z. B. SPECT, MRT) ist entscheidend.
- 3) Das Koronar-CT (CTA) ist eine wesentlich Grundlage zur Einschätzung des Risikos.

- 4) Nur die Koronarangiographie kann zuverlässig morphologische Parameter der Risikoeinschätzung liefern.

5. Welche Antwort ist richtig? Vortestwahrscheinlichkeit...

- 1) ...schätzt anhand von Alter, Geschlecht und Symptomatik die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Stenose über 50 % in den Herzkranzgefäßen.
- 2) ...ist ein Parameter für die zu erwartende Mortalität.
- 3) ...bestimmt die Qualität der eingesetzten Tests.
- 4) ...ist statistischer Begriff ohne Wertigkeit bei der Diagnose CCS.

6. Therapie bei CCS: Welche Antwort ist richtig?

- 1) Lifestyle Optimierung kann häufig jegliche Medikation ersetzen.
- 2) Hormonersatztherapie hat keinen Stellenwert.
- 3) LDL < 100 mg ist bei Hochrisikopatienten ein ausreichender Zielkorridor.
- 4) PCSK-9-Inhibitoren spielen im klinischen Alltag keine Rolle.

7. Therapie bei CCS: Welche Antwort ist richtig?

- 1) Nitrate haben ihren Stellenwert bei der Therapie des CCS.
- 2) Nitrate haben eine positiven Effekt auf die Prognose.
- 3) Ivabradine hat keinen Stellenwert bei der antiischämischen Therapie.
- 4) Calciumantagonisten spielen keine Rolle bei der antiischämischen Therapie.

8. CCS und Thrombozytenaggregationshemmung: Welche Antwort ist richtig?

- 1) Nach PCI ist bei nicht erhöhtem Blutungsrisiko die Gabe von ASS 100 und Clopidogrel 75 Standard.

- 2) Bei erhöhtem Blutungsrisiko kann die duale Plättchenhemmung (DAPT) verkürzt werden.

- 3) Bei sehr hohem Blutungsrisiko kann die DAPT auf vier Wochen verkürzt werden.

- 4) 1 bis 3 ist richtig.

9. CCS, PCI und Vorhofflimmern: Welche Antwort ist richtig?

- 1) Bei ca. 4 % der PCI-Patienten liegt ein Vorhofflimmern vor.
- 2) Bei ca. 12 % der PCI-Patienten liegt ein Vorhofflimmern vor.
- 3) Bei PCI und Vorhofflimmern ist die Tripletherapie für drei Monate Standard.
- 4) Bei paroxysmalem Vorhofflimmern, aktuell Sinusrhythmus und Chads-Vasc-Score von > 3 ist DAPT für sechs Monate ausreichend.

10. CCS und Revaskularisation (PCI und Bypassoperation): Welche Antwort ist richtig?

- 1) Beide sind wichtige Behandlungsbausteine zur Symptomlinderung und Prognoseverbesserung.
- 2) Die Verbesserung der PCI-Techniken erlaubt die interventionelle Therapie auch bei komplexen Koronarbefunden. Die Bypassoperation hat ihren Stellenwert bei interventionell schwierig anzugehenden Hauptstammstenosen und diffusen drei Gefäßerkrankungen.
- 3) Die CCS-Leitlinie hat auf der Grundlage von Symptomatik und Prognoseabschätzung klare Vorgaben für eine Revaskularisationstherapie (PCI oder seltener Bypassoperation) erstellt.
- 4) 1 bis 3 ist richtig.

Literatur zum Artikel:

Chronische koronare Herzerkrankung

Diagnose und Behandlung nach der Leitlinie der ESC

von Prof. Dr. med. Thomas Voigtländer, Prof. Dr. med. Holger Eggebrecht, Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau,
Prof. Dr. med. Bernd Nowak und Prof. Dr. med. Axel Schmermund

- [1] Adam Timmis, Nick Townsend, Chris P Gale, Aleksandra Torbica, Maddalena Lettino, Steffen E Petersen, Elias A Mossialos, Aldo P Maggioni, Dzia- nis Kazakiewicz, Heidi T May, Del- phine De Smedt, Marcus Flather, Liesl Zuhlke, John F Beltrame, Radu Huculeci, Luigi Tavazzi, Gerhard Hindricks, Jeroen Bax, Barbara Casa- dei, Stephan Achenbach, Lucy Wright, Panos Vardas, European So- ciety of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019, European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 12–85
- [2] Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Her- mann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with sus- pected stable angina. *Eur Heart J* 2018;40:14261435.
- [3] Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Gomez M, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kauf- mann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Vil- lines TC, Shaw LJ, Min JK. Perfor- mance of the traditional age, sex, and angina typicality-based ap- proach for estimating pretest proba- bility of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed to- mographic angiography: results from the multinational coronary CT angio- graphy evaluation for clinical outco- mes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation* 2011;124:24232432, 24212428.
- [4] Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522523. Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Guten- brunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coro- nary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:12951300.
- [5] Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Hu- ang M, Khan MA, Kosinski AS, Kru- coff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Coo- per LS, Lee KL; PROMISE Investiga- tors. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372: 12911300.
- [6] Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation*. 1992; 85(1 Suppl.):I19–I24
- [7] Zachariasardóttir, Sára ,Risgaard, Bjarke , Ågesen, Frederik Nybye, Jab- bari, Reza, Glinge, Charlotte, Inge- mann-Hansen, Ole , Ottesen, Gyda Lolk , Thomsen, Jørgen Lange , Haunsø, Stig , Banner, Jytte , Winkel, Bo Gregers Tfelt-Hansen, Jacob: Sudden cardiac death and coronary disease in the young: A nationwide cohort study in Denmark; *International Journal of Cardiology* 236 (2017)16–22
- [8] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capo- danno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Ed- vardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mah- foud F, Masip J, Muneretto C, Valgi- migli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–477.
- [9] Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disea- se. *N Engl J Med* 1979;300: 1350–8
- [10] Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capo- danno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decrea- sing pre-test probability on the per- formance of diagnostic tests for coro- nary artery disease. *Eur Heart J Car- diovasc Imaging* 2019; doi: 10.1093/ehjci/jez054.
- [11] Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, Mukherjee D. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients ≥65 Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Car- diovasc Interv*. 2016 Aug 22; 9(16): 1639–48.
- [12] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J,

Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wi-viott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800

[13] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–30.

[14] Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuchel, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru

Popescu, Ulrich Schotten, Bart Van Putte, Panagiotis Vardas, ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962

[15] Morita Y, Hamaguchi T, Yamaji Y, Hayashi H, Nakane E, Haruna Y, et al. Temporal trends in prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2020 Jan;43(1):33–42.

[16] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Wo-

erle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG: OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:211–221.

[17] Lit.: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/09/06/11/01/2019-esc-guidelines-for-chronic-coronary-syndromes>

[18] *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 1, 1 January 2021, Pages 17–96, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605/>. Published: 29. August 2020