

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. med. U. Tebbe

**Therapie der koronaren Dreifäßerkrankung im Alter
(Patienten älter als 75 Jahre)**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christian Frank Fiete John

aus Hannover

Göttingen 2015

Dissertationsarbeit erstellt
unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe
Chefarzt der Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische
Intensivmedizin
am Klinikum Lippe Detmold
in den Jahren 2011 bis 2015

Dekan:	Prof. Dr. rer.nat. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. U. Tebbe
II. Berichterstatter/in:	PD Dr. med. B. Danner
III. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. sc. hum. T. Friede
Tag der mündlichen Prüfung:	30.03.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Statistische Daten zur ischämischen Herzerkrankung, Entwicklung der Untersuchungshäufigkeit und Therapie sowie der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung	1
1.2	Therapieprinzipien der koronaren Herzerkrankung.....	4
1.2.1	Nicht-medikamentöse Therapie (Veränderung des Lebensstils).....	4
1.2.2	Medikamentöse Therapie	8
1.2.3	Revaskularisation	13
1.3	Besonderheiten im Alter	15
1.3.1	Lebenserwartung.....	15
1.3.2	Klinische Studien und hohes Patientenalter	15
1.3.3	Risikofaktor Alter.....	16
2	Methodik.....	17
2.1	Ethikkommission.....	17
2.2	Studiendesign	17
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2.2	Datenerfassung und Datendokumentation	18
2.2.3	Risikostratifizierung.....	18
2.2.4	Ermittlung des Syntaxscores	19
2.2.5	Subgruppen	20
2.2.6	Verlaufsbeobachtung	20
2.3	Statistische Auswertung	20
2.4	Literaturrecherche.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Ergebnisse des gesamten Kollektives	22

3.1.1	Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie, Geschlechterverteilung.....	22
3.1.2	Indikation für Koronarangiographie, kardiovaskuläre Anamnese	23
3.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	24
3.1.4	Follow-up.....	24
3.1.5	Unterschiede zwischen den drei Gruppen.....	25
3.1.6	Follow-up.....	26
3.2	Subgruppenanalyse: Akutes Koronarsyndrom	28
3.2.1	Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie, Geschlechterverteilung.....	28
3.2.2	Kardiovaskuläre Anamnese	29
3.2.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	30
3.2.4	Follow-up.....	30
3.3	Subgruppenanalyse: Stabile Angina pectoris	32
3.3.1	Altersdurchschnitt, Geschlechterverteilung	32
3.3.2	Kardiovaskuläre Anamnese	33
3.3.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	33
3.3.4	Follow-up.....	34
3.4	Subgruppenanalyse: Männer	36
3.4.1	Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie	36
3.4.2	Kardiovaskuläre Anamnese	37
3.4.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	37
3.4.4	Follow-up.....	38
3.5	Subgruppenanalyse: Frauen	40
3.5.1	Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie	40
3.5.2	Kardiovaskuläre Anamnese	40
3.5.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	42
3.5.4	Follow-up.....	42

3.6	Subgruppenanalyse: Diabetiker	44
3.6.1	Altersdurchschnitt, erhaltene Therapie Geschlechterverteilung	44
3.6.2	Kardiovaskuläre Anamnese	45
3.6.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	45
3.6.4	Follow-up.....	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Überblick über die aktuelle Studienlage zur Therapie der koronaren Herzerkrankung 48	
4.2	Vergleich der Therapien im Rahmen einer stabilen koronaren Herzerkrankung – eine Übersicht der aktuellen Studien.....	48
4.2.1	Vergleich: Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und Revaskularisation .	48
4.2.2	Vergleich: Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und perkutane koronare Intervention (PCI)	49
4.2.3	Vergleich: Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und Bypassoperation (CABG)	50
4.2.4	Vergleich Perkutane koronare Intervention (PCI) und Bypassoperation (CABG) 50	
4.2.5	Vergleich zwischen Optimaler medikamentöser Therapie (OMT), perkutaner koronarer Intervention (PCI) und Bypassoperation(CABG)	52
4.2.6	Weiterentwicklung der perkutanen koronaren Revaskularisation; Auswirkungen von <i>bare-metal-stents</i> und <i>drug-eluting-stents</i>	53
4.2.7	Alte Patienten: Vergleich Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und Revaskularisation	53
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	55
4.3.1	Gesamtes Kollektiv und einzelne Subgruppen.....	55
4.3.2	Interpretation der Ergebnisse	56
4.4	Limitierungen der Analyse	57
5	Zusammenfassung.....	58

6	Anhang.....	61
6.1	Tabellenanhang	61
6.2	Tabellenverzeichnis	67
6.3	Abbildungsverzeichnis	69
7	Literaturverzeichnis.....	70
	Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

ACB	aortokoronarer Bypass (Arterie oder Vene)
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CABG	<i>coronary artery bypass graft</i>
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
HMG-CoA-Reduktasehemmer	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase -Hemmer
KHK	koronare Herzkrankheit
LAD	Ramus interventrikularis anterior (RIVA; <i>left anterior descending</i>)
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MACCE	<i>major adverse cardiac and cerebrovascular events</i>
MACE	<i>major adverse cardiac events</i>
MT	<i>medical therapy</i>
OMT	optimale medikamentöse Therapie
PCI	perkutane koronare Intervention

1 Einleitung

1.1 Statistische Daten zur ischämischen Herzerkrankung, Entwicklung der Untersuchungshäufigkeit und Therapie sowie der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung

In der Todesursachenstatistik in Deutschland nehmen die Herz- Kreislauferkrankungen seit über 30 Jahren den ersten Platz ein. Wobei seit 1983 die ischämischen Herzerkrankungen (chronisch ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) Platz 1 und 2 in dieser Statistik einnehmen [STATISTISCHES BUNDESAMT 2015].

So war in Deutschland im Jahr 2011 die chronisch ischämische Herzkrankheit mit einem Anteil von 8,3% die häufigste Todesursache. An zweiter Stelle stand der akute Myokardinfarkt mit einem Anteil von 6,1%. Die Gruppe der über 75-Jährigen machte dabei 82,4% der an einer chronisch ischämischen Herzkrankheit Verstorbenen aus. Auch bei der Todesursache „akuter Myokardinfarkt“ machte die Gruppe der über 75-Jährigen mit 64,9% den größten Teil aus [STATISTISCHES BUNDESAMT 2013(a)]. Die Zahl der vollstationären Behandlungen in Deutschland mit der Hauptdiagnose einer „Ischämischen Herzerkrankung“ lag im Jahr 2011 bei 660.047. Dies entspricht einer Morbiditätsziffer von 806,5 Fällen je 100.000 Einwohner. In der Gruppe der über 75-Jährigen steigt die Morbiditätsziffer auf 2828,5 Fälle je 100.000 Einwohner [STATISTISCHES BUNDESAMT 2013 (b)].

Dabei betrug die durchschnittliche stationäre Verweildauer 6,2 Tage. In der Gruppe der 75 bis 80-Jährigen stieg die Verweildauer auf durchschnittlich 7 Tage, in der Gruppe der 85 bis 95-Jährigen betrug die Verweildauer 8,1 Tage.

In Krankenhäusern verstarben 2011 insgesamt 22.997 Patienten aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung, 14.500 von ihnen waren älter als 75 Jahre [STATISTISCHES BUNDESAMT 2013 (b)].

Insgesamt ist die Sterbeziffer (Anzahl Tote/100.000 Einwohner) durch die Fortschritte in der Kardiochirurgie und Kardiologie im Laufe der Jahre zurückgegangen. So ist sie zwischen 1980 und 2009 von 204,8 auf 165,5 oder um 19,2% gesunken [BRUCKENBERGER 2011], im Jahr 2011 erreichte die Sterbeziffer mit 155,3 den bislang niedrigsten Stand [DEUTSCHE HERZSTIFTUNG 2014].

Während die stationäre Morbiditätsziffer bei einer „Ischämischen Herzerkrankung“ sinkt, steigt die Anzahl der Linksherzkatheteruntersuchungen und Stent-Implantationen.

2010 wurden in Deutschland in 521 Zentren insgesamt 881.514 Linksherzkatheteruntersuchungen sowie 325.872 perkutane Koronarinterventionen (PCI) durchgeführt. Dies entspricht einer Steigerung im Vergleich zu 2009 um 1,9% bei den Linksherzkatheteruntersuchungen und von 5,1% bei den perkutanen Koronarinterventionen. Während einer perkutanen Koronarintervention wurde 2010 in 87% der Fälle ein Stent gesetzt.

Dabei entfielen 2010 35,7% aller Linksherzkatheteruntersuchungen und 34,9% aller PCIs auf die Altersgruppe der 70 bis 80-Jährigen und noch 13,9% der Linksherzkatheteruntersuchungen beziehungsweise 14,9% der PCIs auf die Altersgruppe der über 80-Jährigen [BRUCKENBERGER 2011].

Die Interventionsquote (Anteil der Interventionen/Linksherzkatheteruntersuchung) der über 18-jährigen Patienten liegt im Schnitt bei der PCI bei 37%, bei der isolierten Koronaroperation bei 4,9%. In der Altersgruppe der 70 bis 80-Jährigen liegt die Quote ähnlich bei 36,1% und 5,4%. In der Altersgruppe der über 80-Jährigen hat sich die Interventionsquote zugunsten der PCI auf 39,5% versus 3,0% verschoben.

Die Anzahl der CABG – Operationen in den 79 herzchirurgischen Zentren lag im Jahre 2010 bei 55.993. Dies sind 4,3% weniger als im Vorjahr.

40% der Patienten gehören in die Altersgruppe der 70 bis 80-Jährigen. 8,6% gehören zur Gruppe der über 80-Jährigen.

Zudem kommt hinzu, dass die hohen Altersgruppen wachsen. Abbildung 1 zeigt die relative Veränderung der Bevölkerungsanteile von 2000 auf 2013 der Bundesrepublik Deutschland. Während es insgesamt zu einem Rückgang der Bevölkerung von 1,5% bei den Männern und 2,1% bei den Frauen kam, zeigt sich ein sehr hoher relativer Anstieg insbesondere der Männer in den hohen Altersgruppen (70 - < 80 Jahre und ≥ 80 Jahre). Dass der relative Anstieg bei den Frauen geringer ausfällt, liegt vor allem daran, dass Frauen einen höheren Bevölkerungsanteil in den hohen Altersgruppen stellen [Deutsche Herzstiftung 2014].

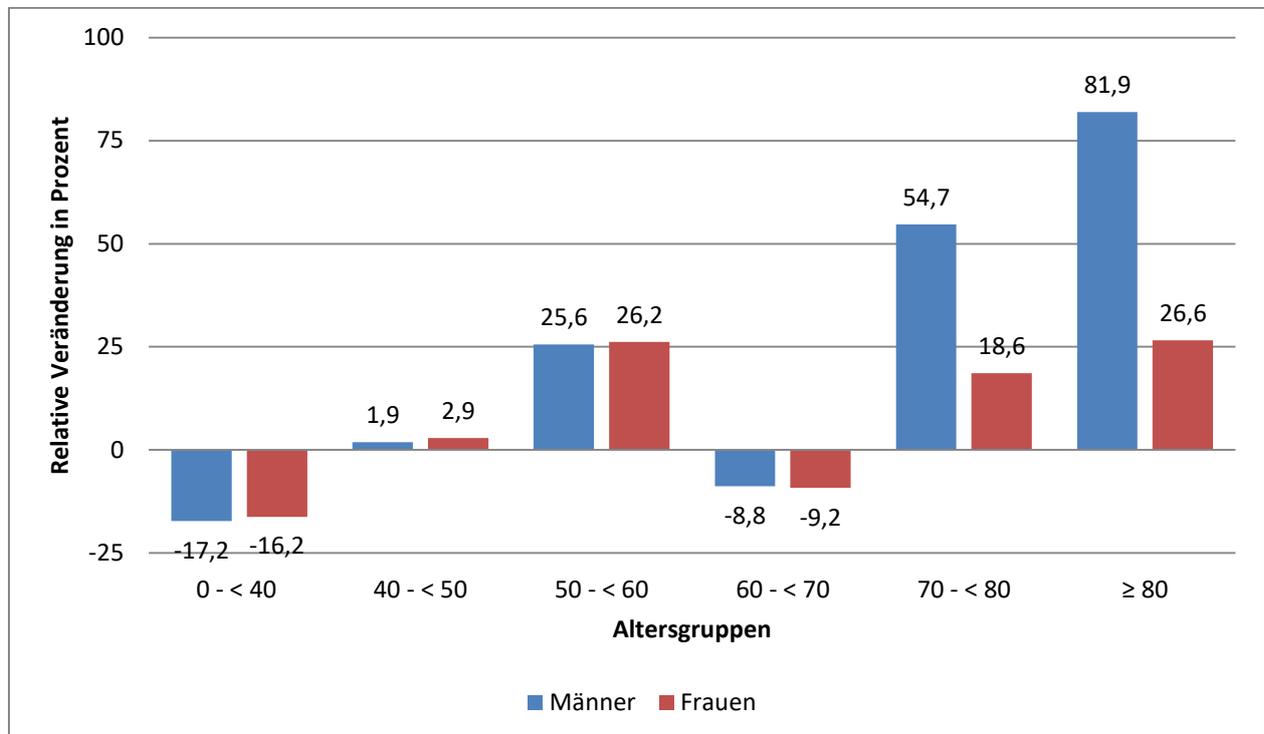


Abbildung 1: Relative Veränderung der Bevölkerungsanteile von 2000 auf 2013 [Abbildung modifiziert nach DEUTSCHE HERZSTIFTUNG 2014].

Laut der 12. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Version 1) des statistischen Bundesamtes wird sich die deutsche Bevölkerung um gut 4,4 Millionen bis 2030 auf dann 77.349.000 verringern. Dabei wird sich der Bevölkerungsanteil der über 75-Jährigen jedoch von 9,2% im Jahr 2010 auf 13,7% im Jahr 2030 erhöhen, was einer relativen Steigerung von knapp 49% entspricht [STATISTISCHES BUNDESAMT 2009].

Diese Daten legen nahe, dass in Zukunft spezifische Behandlungsstrategien und Therapien insbesondere für alte Menschen an Bedeutung gewinnen.

1.2 Therapieprinzipien der koronaren Herzerkrankung

Grundsätzlich muss bei der Therapie der koronaren Herzerkrankung zwischen der chronisch stabilen koronaren Herzerkrankung und dem akuten Koronarsyndrom unterschieden werden. Hierbei dient das akute Koronarsyndrom als Sammelbegriff für den ST-Hebungsinfarkt, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt und die instabile Angina pectoris, also die akut lebensbedrohlichen Erkrankungen.

Entsprechend den unterschiedlichen Therapien hat die europäische Gesellschaft für Kardiologie drei verschiedene Leitlinien veröffentlicht. Zwei Leitlinien behandeln dabei das Management des akuten Koronarsyndroms [HAMM et al. 2011] [STEG et al. 2012], eine Leitlinie behandelt die Therapie der stabilen koronaren Herzerkrankung [MONTALESCOT et al. 2013].

Die optimale Therapie basiert dabei auf einer nicht-medikamentösen Therapie durch Veränderung des Lebensstils, einer optimierten medikamentösen Therapie und falls notwendig unterstützend einer invasiven Revaskularisation. Hierbei werden folgende vier Ziele verfolgt:

- Reduktion der kardiovaskulären Mortalität
- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität
- Kontrolle und Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- Steigerung der Lebensqualität.

1.2.1 Nicht-medikamentöse Therapie (Veränderung des Lebensstils)

1.2.1.1 Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren

YUSUF et al. zeigten in einer 2004 publizierten Studie, dass weltweit über 90% des attributalen Risikos für einen myokardialen Infarkt durch neun einfach zu messende und potentiell behandelbare Risikofaktoren bestimmt werden.

Hierzu zählen Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie (im Falle der Studie: Verhältnis ApoB/ApoA1), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Übergewicht, psychosoziale Faktoren, Ernährungsgewohnheiten (täglich Obst und Gemüse haben einen positiven Einfluss), fehlende regelmäßige körperliche Betätigung und Alkoholkonsum. Hierbei zeigte sich, dass die zwei größten Risikofaktoren Nikotinabusus und Dyslipoproteinämie zusammen für ca. 2/3 des attributalen Risikos für einen akuten Myokardinfarkt verantwortlich waren.

1.2.1.2 Nikotinabstinenz

Die größte relative Risikoreduktion durch eine einzelne Maßnahme kann durch eine Nikotinabstinenz erreicht werden. In einer Metaanalyse von 20 Studien konnte eine relative Risikoreduktion um 36% bezogen auf Tod jedweder Ursache gezeigt werden [CRITCHLEY und CAPEWELL 2003].

1.2.1.3 Körperliche Betätigung, Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion

Eine signifikante Prognoseverbesserung konnte nachgewiesen werden für eine regelmäßige körperliche Betätigung, eine Ernährungsumstellung auf eine mediterrane Küche sowie für eine Gewichtsreduktion. So erhöht regelmäßiger Sport bei Patienten nach Koronarintervention signifikant die Belastbarkeit und kann das Fortschreiten von Koronarstenosen verlangsamen [NIEBAUER et al. 1997]. Zudem wird die Funktion der koronaren Endothelfunktion signifikant gebessert [HAMBRECHT et al. 2000] [GIELEN et al. 2001]. Zur Ernährungsumstellung empfiehlt sich eine fettarme, ballaststoffreiche Kost mit viel Gemüse und wenig Fleisch. Für die positive Auswirkung einer mediterranen Küche konnte in der „Lyon Diet Heart Study“ eine signifikante Abnahme der kombinierten Endpunkte kardialer Tod und nicht tödlicher Herzinfarkt beziehungsweise kardialer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris und Embolie bewiesen werden [DE LORGERIL et al. 1999]. Auch sollte eine Gewichtsreduktion auf einen BMI zwischen 22,5 kg/m² und 25 kg/m² angestrebt werden. In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Mortalität mit steigendem BMI zunimmt [WHITLOCK et al. 2009]. Für ältere Patienten (> 65 Jahre) scheint ein erhöhtes Risiko erst ab einem BMI von 27 kg/m² zu gelten [HEIAT et al. 2001].

Eine positive Ernährungsumstellung und regelmäßige körperliche Betätigung können bei der Gewichtsreduktion helfen. Diese Veränderungen der Lebensgewohnheiten tragen auch erheblich zur Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei und bilden somit eine wesentliche Grundlage für eine optimale Therapie.

1.2.1.4 Dyslipoproteinämie

Die Einstellung einer Dyslipoproteinämie sollte mit einem Ziel-LDL (Low Density Lipoprotein) von < 70 mg/dl erfolgen [MONTALESCOT et al. 2013]. Zum Erreichen des Ziels sollte, wie oben angeführt, der Patient zu einer Änderung seines Lebensstils mit entsprechender Umstellung seiner Ernährung und regelmäßiger körperlicher Betätigung angehalten werden.

Eine Schulung der Patienten bezüglich der Ernährung scheint hier einen positiven Einfluss zu haben [REES et al. 2013].

Zusätzlich sollte bei Risikopatienten eine Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) durchgeführt werden. Hier konnte eine kardiovaskuläre Risikoreduktion unabhängig vom Cholesterin- und LDL-Wert nachgewiesen werden [BAIGENT et al. 2005].

1.2.1.5 Arterielle Hypertonie

Erhöhte Blutdruckwerte gehen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [VAN DEN HOOGEN et al. 2000]. Als Zielblutdruck wird aktuell ein systolischer Blutdruckwert zwischen 130 und 140 mmHg empfohlen. Bei alten Patienten wird eine Therapie ab systolischen Blutdruckwerten > 160 mmHg empfohlen, mit Zielwerten von 140 bis 150 mmHg. Bei mobilen Patienten unter 80 Jahren in altersentsprechend gutem Allgemeinzustand können systolische Ziel-Blutdruckwerte < 140 mmHg in Erwägung gezogen werden [MANCIA et al. 2013]. DAHLOF et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 1991 an 1627 Patienten zwischen 70 und 84 Jahren zeigen, dass auch alte Patienten von einer aktiven Blutdruck-senkenden Therapie profitieren. Wobei nur Patienten mit wiederholt nachgewiesenen Werten > 180/90 mmHg oder > 105 mmHg diastolisch in die Studie eingeschlossen wurden. Neben hypertensiven Blutdruckwerten sollten auch Hypotonien vermieden werden. Für Blutdruckwerte von 130 mmHg oder darunter konnte keine Verbesserung bezüglich der kardiovaskulären Risiken gezeigt werden. OKIN et al. zeigten 2012, dass mit diesen Blutdruckwerten ein signifikant erhöhtes Risiko für Tod aus jedweder Ursache einhergeht. Der optimale diastolische Blutdruck scheint zwischen 80 und 90 mmHg zu liegen [BANGALORE et al. 2010].

1.2.1.6 Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod. Es sollte ein HbA1c Wert < 7% vom Hb angestrebt werden [MONTALESCOT et al. 2013]. Zudem konnte für dieses Kollektiv gezeigt werden, dass eine intensive Therapie der Risikofaktoren die Mortalität signifikant senken kann [GAEDE et al. 2008].

1.2.1.7 Alkohol

Beobachtungsstudien zeigten, dass übermäßiger Alkoholkonsum mit einer erhöhten Mortalität und erhöhten kardiovaskulären Morbidität einhergeht. Geringer Alkoholkonsum (<30 g Alkohol/Tag, entsprechend ein bis zwei Getränken für Männer beziehungsweise < 20 g Alkohol/Tag, entsprechend einem alkoholischen Getränk für Frauen) hat keinen negativen Einfluss auf das individuelle Risiko, sondern hat in Beobachtungsstudien einen potentiellen Vorteil gezeigt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Gefahr für einen möglichen Alkoholabusus diesen potentiellen Vorteil wieder aufhebt [GOLDBERG et al. 2001] [KEIL et al. 1997].

1.2.1.8 Psychosoziale Faktoren

Psychosoziale Faktoren, insbesondere eine Depression, haben einen nachgewiesenen negativen Effekt auf die Entstehung und die Prognose einer koronaren Herzerkrankung.

Eine Depression hat sowohl negative Einflüsse auf den Lebensstil als auch direkte negative pathophysiologische Auswirkungen; so wird aufgrund der Antriebsarmut weniger Sport getrieben, schädliches Verhalten wie Rauchen wird nicht eingestellt, auch besteht häufig eine Non-compliance [ROZANSKI et al. 1999].

Auf pathophysiologischer Ebene kommt es zu mehreren Veränderungen. So konnten CAROLL et al. bereits 1976 zeigen, dass es im Rahmen einer Depression zu einem Hyperkortisolismus ähnlich wie bei einem Morbus Cushing kommen kann.

Zudem kommt es im Rahmen einer Major Depression zu einer gestörten Thrombozytenfunktion mit erhöhter Aktivierung [MUSSELMAN et al. 1996].

Weiterhin wurden erhöhte Spiegel für den Plättchenfaktor 4 (PF4) und β -Thromboglobulin (β -TG) im Rahmen einer Depression nachgewiesen [LAGHRISSE-THODE et al. 1997].

1.2.2 Medikamentöse Therapie

Auch die medikamentöse Therapie dient dem Ziel, die Prognose oder die Symptome der Patienten zu bessern. Unter einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) versteht man die Einnahme eines oder zweier antianginöser Medikamente sowie weiterer Medikamente zur Sekundärprävention einer koronaren Herzerkrankung [HENDERSON und O'FLYNN 2012].

1.2.2.1 Antianginöse Therapie

Mittel der ersten Wahl einer antianginösen Therapie sind Betablocker und Calcium-Kanal-Blocker.

Betablocker

Betablocker wirken negativ inotrop, negativ chronotrop sowie negativ bathmotrop. Somit vermindern sie den Sauerstoffverbrauch des Myokards und verbessern die Myokarddurchblutung durch Verlängerung der Diastole. Betablocker verbessern die Prognose nach Myokardinfarkt. So konnte eine 29%ige Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod und erneuten Myokardinfarkt bei Patienten nach Myokardinfarkt gezeigt werden [LAW et al. 2009]. Zudem verbessern Betablocker die Belastbarkeit und können ischämische Beschwerden kontrollieren.

Kalzium-Kanal-Blocker:

Kalzium-Kanal-Blocker hemmen spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ (vor allem an den Gefäßen) und T-Typ (vor allem am Herzen). Hierdurch wird der Kalziumeinstrom in die Zelle reduziert, und es kommt am Herzen zur negativ inotropen und negativ chronotropen Wirkung und am Gefäß zur Vasodilatation.

Bei den Kalzium-Kanal-Blockern kann man insgesamt drei Gruppen unterscheiden: Phenylalkylamine (Verapamil-Typ) mit überwiegender Wirkung auf den Herzmuskel, Dihydropyridine (Nifedipin-Typ) mit überwiegender Wirkung auf das Gefäßsystem sowie Benzothiazepine (Diltiazem-Typ) welche sowohl auf das Herz als auch auf das Gefäßsystem wirken.

Phenylalkylamine senken den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch die negativ inotrope und chronotrope Wirkung am Herzen. Als Folge sinkt zusätzlich der Blutdruck.

Dihydropyridine entwickeln ihre antianginöse Wirkung durch eine Vasodilatation und damit eine Nachlastsenkung des Herzens.

Nicht-Dihydropyridine (Verapamil, Diltiazem)

In der APSIS-Studie wurde gezeigt, dass die antianginöse Wirksamkeit von Verapamil mit der Wirksamkeit von Metoprolol vergleichbar ist [REHNQVIST et al. 1996].

Aufgrund der ausgeprägten negativ-inotropen Wirkung von Verapamil ist eine Anwendung nur bei erhaltener linksventrikulärer Funktion möglich. Eine gemeinsame Therapie mit Verapamil und Betablocker ist aufgrund der Gefahr eines höhergradigen AV-Blockes kontraindiziert.

Diltiazem kann belastungsinduzierte Angina pectoris-Beschwerden mindern, zeigte sich jedoch in einer kleinen Studie Atenolol unterlegen [STEFFENSEN et al. 1993].

Dihydropyridine

In der ACTION-Studie konnte gezeigt werden, dass das Dihydropyridin Nifedipin die Anzahl an Herzkatheteruntersuchungen und Interventionen senken konnte. Ein Einfluss auf das kardiovaskuläre Ereignis-freie Überleben konnte nicht nachgewiesen werden [POOLE-WILSON et al. 2004]. In der CAMELOT-Studie wurde gezeigt, dass Amlodipin bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und normalen Blutdruckwerten die kardiovaskuläre Ereignisrate senkt [NISSEN et al. 2004]. Jedoch ist eine Monotherapie mit Amlodipin einer Monotherapie mit Verapamil oder einer Kombinationstherapie mit Amlodipin und Atenolol in der Reduktion belastungsinduzierter Angina pectoris-Beschwerden unterlegen [FRISHMAN et al. 1999].

Kurz- und langwirksame Nitrate

Nitrate wirken über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid vasodilatatorisch.

Kurzwirksame Nitrate dienen als Bedarfsmedikation zur Kupierung von akuten, belastungsinduzierten Angina pectoris-Beschwerden [HENDERSON und O'FLYNN 2012].

Zur dauerhaften Einnahme eignen sich lang wirksame Nitrate, wobei eine Toleranzentwicklung auftreten kann [THADANI et al. 1982].

Zur Vorbeugung sollten entsprechend lange Nitrat-freie Intervalle eingehalten werden.

Weitere antianginöse Medikamente

Weitere Therapieoptionen stehen mit Ranolazin, Ivabradine, Trimetazadine, Nicrorandil und Molsidomin vor allem als add-on-Therapie zur Verfügung, belastbare Studien gibt es jedoch kaum. So wurde zum Beispiel für Ivabradine in einer Studie gezeigt, dass die antianginöse

Therapie nicht inferior zu Atenolol ist, jedoch betrug die Studiendauer nur vier Monate [TARDIF et al. 2005].

Auch konnte in einer weiteren vier Monate dauernden Studie gezeigt werden, dass die Kombination aus Atenolol und Ivradradine vorteilhaft ist [TARDIF et al. 2009].

1.2.2.2 HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)

Für HMG-CoA-Reduktasehemmer konnte, wie oben angeführt, eine Verbesserung der Prognose unabhängig von Cholesterin oder LDL-Wert erreicht werden. Wenn keine Kontraindikationen bestehen, gehören Statine somit bei allen Patienten einer koronaren Herzerkrankung zur Sekundärprophylaxe [HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP 2002].

1.2.2.3 Hemmer im Renin – Angiotensin-Aldosteron-System

ACE-Hemmer (Hemmer des Angiotensin converting Enzyms) haben eine nachgewiesene Prognoseverbesserung bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion [THE SOLVD INVESTIGATORS 1991] [FLATHER et al. 2000].

Bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion sind die Daten nicht so eindeutig. In zwei randomisierten Doppelblind-Studien (HOPE und EUROPA) konnte eine signifikante Reduktion der Gesamt-Mortalität, der kardiovaskulären Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierungshäufigkeit und des Auftretens einer Herzinsuffizienz gezeigt werden [YUSUF et al. 2000] [FOX et al. 2003].

2004 wurden die PEACE und die CAMELOT-Studie veröffentlicht. In beiden Studien konnte keine signifikante Risikoreduktion bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung nachgewiesen werden [BRAUNWALD et al. 2004] [NISSEN et al. 2004].

In den gepoolten Daten einer Metaanalyse der HOPE, EUROPA und PEACE-Studie konnte an 29805 Patienten eine signifikante Risikoreduktion für Gesamt-Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, CABG-Operationen und Auftreten einer Herzinsuffizienz gezeigt werden. Die Risikoreduktion lag auf ähnlichem Niveau wie es schon für ACE-Hemmer und Herzinsuffizienz gezeigt wurde [DAGENAIS et al. 2006].

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte auch eine größere Metaanalyse, die ebenfalls 2006 publiziert wurde [DANCHIN et al. 2006]. Neben den oben angeführten 4 Studien wurden

noch die Daten der PART-2- [MACMAHON et al. 2000], SCAT- [TEO et al. 2000] und QUIET-Studie [PITT et al. 2001] mit insgesamt 33960 Patienten analysiert.

Der prognostische Nutzen im Sinne der *number needed to treat* (NNT) ist für ACE-Hemmer bei stabiler koronarer Herzerkrankung zur Verhinderung eines Todesfalles (NNT = 108) deutlich geringer als für Simvastatin zur Sekundärprävention (NNT=25-56), für Betablocker nach Myokardinfarkt (NNT = 42) oder für ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion (EF < 35%) (NNT = 22) [ONG et al. 2013].

Eine signifikante Verbesserung der Prognose konnte bei Angiotensin-Rezeptorblockern in der Studie nicht nachgewiesen werden.

1.2.2.4 Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS)

In einer Metaanalyse von 287 randomisierten Studien mit insgesamt 135.000 Patienten, bei denen ein Thrombozytenaggregationshemmer gegen Placebo oder zwei Thrombozytenaggregationshemmer gegeneinander verglichen wurde, konnte eine signifikante Risikoreduktion für vaskuläre Ereignisse durch einen Thrombozytenaggregationshemmer gezeigt werden. Hierbei zeigte sich eine niedrige Dosierung von ASS (75-150mg/Tag) als effektive Thrombozytenaggregationshemmung [ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION 2002]. Der kardiovaskulären Risikoreduktion steht ein erhöhtes Blutungsrisiko durch die Thrombozytenaggregationshemmer gegenüber [McQUAID und LAINE 2006].

P2Y12-Inhibitoren

Eine weitere Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer bilden die P2Y12-Inhibitoren. Für Clopidogrel konnte in der CAPRIE-Studie [CAPRIE Steering Committee 1996] gezeigt werden, dass Clopidogrel den kombinierten Endpunkt ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt oder vaskulärer Tod signifikant besser senkt als ASS. Bezogen auf Herzinfarkt, Schlaganfall oder Blutungsrisiko ergab sich kein signifikanter Unterschied. Hierbei ist zu beachten, dass zum einen das positive Ergebnis durch die Subgruppe der pAVK Patienten zustande kommt, und zum anderen gegen eine relativ hohe ASS Dosierung von 325 mg/Tag getestet wurde.

Im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms konnte WIVIOTT et al. 2007 nachweisen, dass Prasugrel im Vergleich mit Clopidogrel signifikant besser ist, um den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall zu vermeiden. Jedoch zeigte sich bei Prasugrel ein erhöhtes Blutungsrisiko, bei der Gesamtmortalität ergab sich kein Unterschied.

CANNON et al. konnten in der PLATO-Studie zeigen, dass im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms Ticagrelor signifikant besser den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall vermeiden konnte als Clopidogrel. Das Blutungsrisiko war nicht signifikant erhöht [Cannon et al. 2010].

Für eine stabile koronare Herzerkrankung konnte bislang keine Überlegenheit für Prasugrel oder Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bewiesen werden. Prasugrel war Clopidogrel bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne Revaskularisation nicht überlegen [ROE et al. 2012].

Eine Kombination von ASS und Clopidogrel konnte in der CHARISMA-Studie keinen zusätzlichen präventiven Effekt gegenüber einer Monotherapie mit ASS bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung zeigen [BHATT et al. 2006].

1.2.3 Revaskularisation

Seit gut 50 Jahren steht die Revaskularisation als zusätzliche Therapieoption zur Verfügung. Abbildung 2 gibt einen Überblick über randomisierte Vergleichsstudien zur Revaskularisation und medikamentösen Therapie.

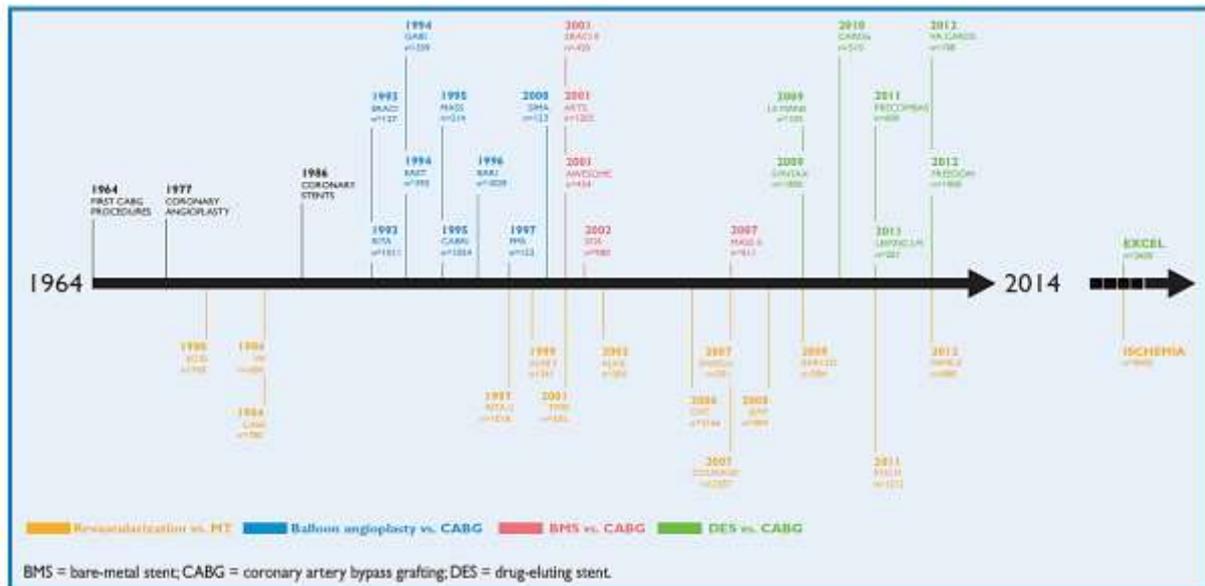


Abbildung 2: Übersicht von randomisierten Vergleichsstudien der letzten 50 Jahre
Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der European Society of Cardiology
© European Society of Cardiology (ESC) www.escardio.org [WINDECKER et al. 2014].

Die etablierte Indikation zur Revaskularisation mittels einer Bypassoperation oder einer perkutanen Intervention bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung ist eine Verbesserung medikamentös nicht ausreichend therapierbarer Angina pectoris-Beschwerden oder eine Verbesserung einer myokardialen Ischämie [Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) WINDECKER et al. 2014]. Eine Revaskularisation mittels perkutaner Intervention oder Bypassoperation kann bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung die Symptomatik verbessern. HUEB et al. zeigten 2010, dass die Überlebensrate nach 10 Jahren sich nicht signifikant zwischen den Gruppen CABG, PCI und MT (medical therapy) unterschied. Im Vergleich mit der MT-Gruppe war in der CABG-Gruppe eine signifikante Verbesserung bezogen auf kardialen Tod, akuten Myokardinfarkt sowie erneute Revaskularisation nachweisbar. Die PCI-Gruppe zeigte sich bei kardialen Tod und akutem Myokardinfarkt der MT-Gruppe überlegen. In einer Metaanalyse von 28 Studien und insgesamt 13121 Patienten zeigten JEREMIAS et al. (2009)

eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate von Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung durch eine Revaskularisation gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie. Zwischen den zwei Revaskularisationsarten gab es keinen signifikanten Unterschied. Der oben beschriebene signifikante Unterschied zwischen MT-Gruppe und PCI-Gruppe bezogen auf den nicht fatalen Myokardinfarkt war jedoch nicht mehr nachweisbar.

1.2.3.1 Revaskularisation im akuten Koronarsyndrom

Für die Therapie des akuten Koronarsyndroms kommt initial noch das Ziel hinzu, eine Reperfusion im ischämischen Areal wieder herzustellen. Dies ist insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt von Bedeutung. Hierbei ist eine perkutane Revaskularisation einer fibrinolytischen Therapie überlegen. Dies belegen die Daten einer Metaanalyse von KEELEY et al., in der 23 randomisierte Studien verglichen wurden [KEELEY et al. 2003].

Jedoch muss die Zeit, die bis zur Revaskularisation vergeht, kurz gehalten werden. So wurde in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass mit steigender Zeit zwischen Intervention und potentieller Lysetherapie der Überlebensvorteil der perkutanen Intervention sinkt. Das mathematische Mittel in der Studie lag bei 114 Minuten, jedoch war der Unterschied auch stark von Patientencharakteristiken abhängig [PINTO et al. 2006]. In der Leitlinie wird als Ziel vom ersten Patientenkontakt bis zur Revaskularisation eine Zeit von weniger als 60 Minuten genannt, ein Zeitfenster von höchstens 120 Minuten sollte auf jeden Fall eingehalten werden [STEG et al. 2012]. Beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt ist die Zeit zur Revaskularisation patientenabhängig, daher wird die Bildung des GRACE-Scores empfohlen [EGGERS et al. 2010].

Aktuell wird eine Zeit von 120 Minuten für Patienten mit einem sehr hohen Risikoprofil, < 24 Stunden für Patienten mit einem hohen Risikoprofil (GRACE-Score > 140) und < 72 Stunden für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (GRACE-Score < 140), aber mindestens einem Hochrisikofaktor empfohlen.

1.3 Besonderheiten im Alter

1.3.1 Lebenserwartung

Die Lebenserwartung im Alter ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung im Alter in Deutschland 1995/97 bis 2009/2011 [STATISTISCHES BUNDESAMT 2012].

Alter	Geschlecht	Periode 1995/1997	Periode 2005/2007	Periode 2009/2011
Durchschnittliche weitere Lebenserwartung in Jahren				
75 Jährige	Männer	8,96	10,23	10,58
	Frauen	11,19	12,31	12,60
80 Jährige	Männer	6,63	7,56	7,77
	Frauen	8,12	8,92	9,13
85 Jährige	Männer	4,86	5,39	5,52
	Frauen	5,69	6,17	6,29

1.3.2 Klinische Studien und hohes Patientenalter

Alte Patienten sind in klinischen Studien unterrepräsentiert. Der durchschnittliche Anteil der Patienten über 75 Jahre in 143 randomisierten Studien eines akuten Koronarsyndroms, die zwischen 1996 und 2000 publiziert wurden, lag bei 10,8 %. Im gleichen Zeitraum lag der Anteil der über 75-jährigen Patienten in den USA mit einem akuten Myokardinfarkt bei 37% [LEE et al. 2001].

Außerdem besteht die Möglichkeit eines Selektionsbias. In einer Studie von GOLOMB et al. wurde gezeigt, dass insbesondere ältere Studienteilnehmer sich deutlich von der gleichaltrigen Gesamtbevölkerung unterscheiden und somit die Ergebnisse nicht unbedingt auf die Allgemeinheit zu übertragen sind [GOLOMB et al. 2012].

1.3.3 Risikofaktor Alter

Hohes Patientenalter geht mit einem erhöhten Risiko für Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz einher. Zudem steigt mit dem Alter die Häufigkeit von koronaren Mehrgefäßerkrankungen mit komplexen Koronarstenosen. Aber auch Alter an sich ist ein unabhängiger Risikofaktor. So kommt es mit steigendem Alter zu einem signifikanten Anstieg der Blutungskomplikationen oder der Kontrastmittel-induzierten Niereninsuffizienz nach Koronarangiographie. In der GRACE-Studie kam es bei über 80-Jährigen in 6,8% der Fälle zu schwerwiegenden, interventionsbedingten Blutungen [MOSCUCCI et al. 2003]. In einer Studie von MEHRAN et al. (2004) kam es bei 21,8% der Patienten über 75 Jahren zu einem Kontrastmittel-induzierten Nierenversagen nach Koronarangiographie. SEN et al. zeigten 2012 in einer propensity score-matched Studie nach Bypassoperationen, dass es in der Gruppe der 80-Jährigen (Mittleres Alter 82,3 Jahre) zu einem signifikanten Anstieg der 30 Tage Mortalität, der Beatmungsdauer, des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der Schlaganfallrate kam im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mittleres Alter 66,8 Jahre) kam. Im Follow-up der Überlebenden zeigte sich eine Überlebensrate von 94,5% nach 12 Monaten und 80,4% nach 36 Monaten. Dies deckt sich auch mit Ergebnissen aus anderen Studien, wie zum Beispiel des TIME-Trials. Eine Intervention geht immer mit einem erhöhten initialen Risiko durch den Eingriff einher und der mögliche Benefit wird erst nach Monaten oder auch Jahren das initiale Risiko ausgleichen [PFISTERER et al. 2003].

2 Methodik

2.1 Ethikkommission

Eine Anfrage über das Promotionsprojekt wurde an die Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen gestellt. Am 07.05.2012 erteilte die Ethikkommission ihre Zustimmung zum Dissertationsprojekt mit dem Titel: „Therapie der koronaren Dreifäßerkrankung im Alter (Patienten > 75 Jahre).“

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung anhand der Krankenunterlagen des Klinikums Lippe Detmold. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten, bei denen mittels Koronarangiographie in den zwei Herzkatheterlaboren des Klinikums Lippe Detmold in den Jahren 2005, 2006 und 2007 eine koronare Dreifäßerkrankung festgestellt wurde und die zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 75 Jahre alt waren.

Die durchgeführte Therapie wurde vom behandelnden Kardiologen anhand von klinischen und angiographischen Faktoren unter Berücksichtigung des Behandlungswunsches des Patienten festgelegt.

Abhängig von der erhaltenen Therapie wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. In die erste Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine medikamentöse Therapie erfolgte (Optimal medikamentöse Therapie (OMT) Gruppe). Die zweite Gruppe bildeten Patienten, die zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine interventionelle Revaskularisation erhielten (PCI-Gruppe). In der dritten Gruppe erhielten die Patienten zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine operative Revaskularisation (CABG-Gruppe). Zur operativen Revaskularisation war eine Verlegung in ein kardiochirurgisches Zentrum notwendig.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten der kardiologischen Abteilung des Klinikums Lippe Detmold der Jahre 2005, 2006 und 2007, bei denen invasiv eine koronare Dreifäßerkrankung diagnostiziert wurde und die zum Zeitpunkt der

Linksherzkatheteruntersuchung mindestens 75 Jahre alt waren. Es wurden sowohl Patienten mit einer Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung eingeschlossen als auch Patienten mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung oder mit einer kardialen Bypassoperation in der Vorgeschichte. Patienten, die eine Teilnahme nach schriftlicher Aufklärung ablehnten, wurden ausgeschlossen.

2.2.2 Datenerfassung und Datendokumentation

Zur Datenerfassung wurden die Krankenakten, Koronarfilme und Entlassungsbriefe des Krankenhauses Lippe Detmold retrospektiv analysiert. Im Falle einer Bypassoperation wurde zusätzlich der Operationsbericht mit einbezogen. Die benötigten Daten wurden mit einem standardisierten Bogen erfasst und in pseudonymisierter Form elektronisch gespeichert.

2.2.3 Risikostratifizierung

Folgende Daten wurden zu Beginn der Untersuchung erfasst:

- Alter bei Intervention
- Geschlecht
- bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren:
 - arterielle Hypertonie
 - Nikotinabusus
 - Fettstoffwechselstörung
 - Diabetes mellitus
- Indikation für die Herzkatheteruntersuchung (Akutes Koronarsyndrom oder Stabile Angina pectoris)
- vorbekannte koronare Herzerkrankung
- Bypassoperation in der Vorgeschichte
- Anatomische Risikostratifizierung mittels Syntaxscore

2.2.4 Ermittlung des Syntaxscores

Der Syntaxscore [SIANOS et al. 2005] wurde anhand der originalen Koronarangiographie-Filme mit Hilfe des online-calculators (www.syntaxscore.com) ermittelt. Bei Patienten, die bereits in der Vorgeschichte eine Bypassoperation erhalten hatten, wurde kein Syntaxscore berechnet. Die Ermittlung des Syntaxscores wird in Abbildung 3 dargestellt.

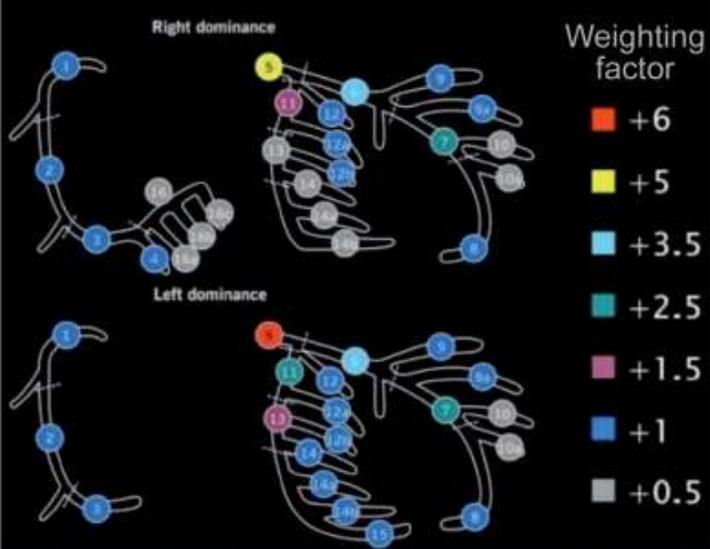
Steps	Variable assessed	Description
Step 1	Dominance	The weight of individual coronary segments varies according to coronary artery dominance (right or left). Co-dominance does not exist as an option in the SYNTAX score.
Step 2	Coronary segment	<p>The diseased coronary segment directly affects the score as each coronary segment is assigned a weight, depending on its location, ranging from 0.5 (i.e. posterolateral branch) to 6 (i.e. left main in case of left dominance).</p> 
Step 3	Diameter stenosis	<p>The score of each diseased coronary segment is multiplied by 2 in case of a stenosis 50–99% and by 5 in case of total occlusion.</p> <p>In case of total occlusion, additional points will be added as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age >3 months or unknown +1 - Blunt stump +1 - Bridging +1 - First segment visible distally +1 per non visible segment - Side branch at the occlusion +1 if <1.5 mm diameter +1 if both <1.5 and ≥1.5 mm diameter +0 if ≥1.5 mm diameter (i.e. bifurcation lesion)
Step 4	Trifurcation lesion	<p>The presence of a trifurcation lesion adds additional points based on the number of diseased segments:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 segment +3 - 2 segments +4 - 3 segments +5 - 4 segments +6
Step 5	Bifurcation lesion	<p>The presence of a bifurcation lesion adds additional points based on the type of bifurcation according to the Medina classification:²⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medina 1,0,0 or 0,1,0 or 1,1,0: add 1 additional point - Medina 1,1,1 or 0,0,1 or 1,0,1 or 0,1,1: add 2 additional point <p>Additionally, the presence of a bifurcation angle <70° adds 1 additional point.</p>
Step 6	Aorto-ostial lesion	The presence of aorto-ostial lesion segments adds 1 additional point.
Step 7	Severe tortuosity	The presence of severe tortuosity proximal of the diseased segment adds 2 additional points.
Step 8	Lesion length	Lesion length >20 mm adds 1 additional point.
Step 9	Calcification	The presence of heavy calcification adds 2 additional points.
Step 10	Thrombus	The presence of thrombus adds 1 additional point.
Step 11	Diffuse disease/small vessels	The presence of diffusely diseased and narrowed segments distal to the lesion (i.e. when at least 75% of the length of the segment distal to the lesion has a vessel diameter of <2 mm) adds 1 point per segment number.

Abbildung 3: Ermittlung des Syntaxscores

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der European Society of Cardiology © European Society of Cardiology (ESC) www.escardio.org [WINDECKER et al. 2014].

Anhand des Syntaxscores wurden die Patienten wie von SIANOS et al. 2005 beschrieben in eine niedrige (Syntaxscore 0 bis 22), eine mittlere (Syntaxscore 23 bis 32) und eine hohe Risikogruppe (Syntaxscore > 33) eingeteilt.

2.2.5 Subgruppen

Zusätzlich zum gesamten Studienkollektiv wurden Subgruppen gebildet und analysiert. Eine Subgruppe bildeten alle Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt, Nicht-ST-Hebungsinfarkt oder instabile Angina pectoris). Eine zweite Subgruppe wurde aus den Patienten, die eine Koronarangiographie bei stabiler koronarer Herzerkrankung erhielten gebildet. Zudem wurden Männer und Frauen getrennt analysiert. In der fünften Subgruppe wurden alle Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus zusammengefasst.

2.2.6 Verlaufsbeobachtung

Die Datenerhebung für die Verlaufsbeobachtung erfolgte mittels schriftlicher und telefonischer Kontaktaufnahme mit den Patienten unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens. War eine direkte Kontaktaufnahme nicht möglich, wurden als Bezugspersonen angegebene Angehörige oder der behandelnde Hausarzt befragt. Zudem erfolgte eine Auswertung weiterer stationärer Daten des Klinikums Lippe Detmold. Als primärer Endpunkt wurde der Tod aus jedweder Ursache festgelegt. Als sekundärer Endpunkt wurden die *major adverse cardiac and cerebrovascular events* (MACCE) definiert:

- Erneute Koronarangiographie
- Myokardinfarkt
- Cerebrale Ischämie

Das Follow-up wurde im November 2012 abgeschlossen.

2.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form elektronisch gespeichert. Die Datenangabe erfolgte in prozentualen Anteilen, Mittelwerten (mit Standardabweichung) sowie Medianen, zudem wurden Signifikanzniveaus errechnet und Kaplan-Meier-

Überlebenskurven erstellt [KAPLAN und MEIER 1958]. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ festgesetzt. Die drei Gruppen wurden einzeln miteinander verglichen.

Die Speicherung, statistische Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010 und Microsoft Word 2010.

Zur Berechnung der Signifikanz wurde bei nominalen Daten, soweit möglich, ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei niedrigen Fallzahlen erfolgte die Signifikanzberechnung mittels Fisher's Exact Test.

2.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte zum Teil über das Internet. Vor allem mittels Suchanfragen über www.google.de und über die Datenbank pubmed.com. Zudem konnte auf die Zeitschriften und E-Journals der Niedersächsischen Staats- und Universitätsbibliothek der Georg-August-Universität Göttingen zurückgegriffen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des gesamten Kollektives

3.1.1 Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie, Geschlechterverteilung

Die Entscheidung, ob eine Revaskularisation durchgeführt werden sollte und wenn ja, in welcher Form, wurde primär vom intervenierenden Kardiologen getroffen. Wenn eine Bypassoperation angezeigt war, wurde der Koronarangiographiefilm zur Begutachtung in ein Herz-chirurgisches Zentrum (in der Regel Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen oder Schüchtermann Klinik, Bad Rothenfelde). Bei der Wahl der Therapie wurden neben den gültigen Leitlinien auch die Wünsche der Patienten berücksichtigt. Die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie), die kardialen Vorgeschichten und allgemeine Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Syntaxscore) wurden ermittelt um sicherzustellen, dass die Patientenkollektive miteinander vergleichbar sind. Insgesamt wurden 434 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter bei Intervention von 79,1 +/- 3,6 Jahren untersucht. 32% der Patienten wurden mittels medikamentöser Therapie behandelt, 43,6% erhielten eine interventionelle Revaskularisation und 24,4% wurden operativ revaskularisiert. 71,9% der Patienten waren Männer, 28,1% waren Frauen. (Siehe auch Tabelle 2 und Abbildung 4).

Tabelle 2: Übersicht Alter, Therapie, Geschlecht

	Gesamtes Kollektiv:
n =	434
Durchschnittliches Alter bei Intervention	79,1 +/- 3,6
Durchgeführte Therapie	
OMT	32,0%
PCI	43,6%
CABG	24,4%
Geschlecht	
Männer	71,9%
Frauen	28,1%

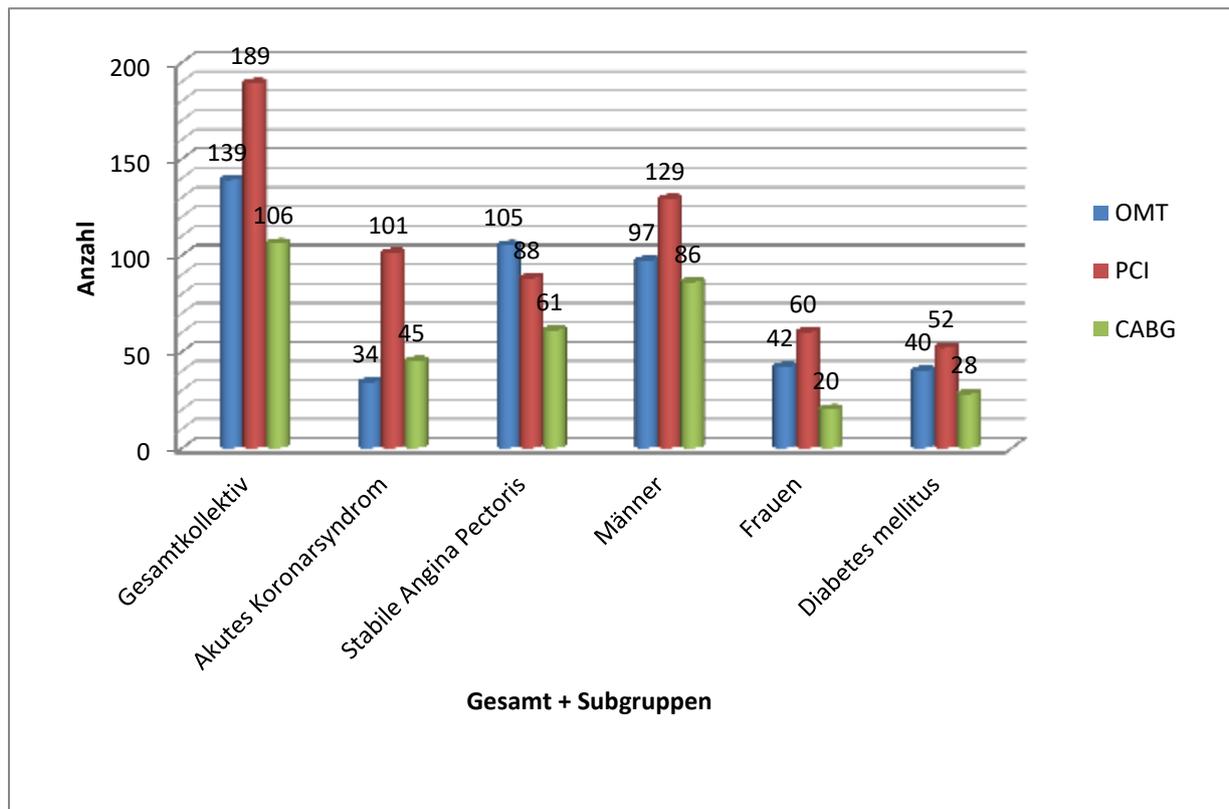


Abbildung 4: Therapieverteilung: Gesamtkollektiv und Subgruppen

3.1.2 Indikation für Koronarangiographie, kardiovaskuläre Anamnese

Insgesamt erhielten 41,5% der Patienten die Koronarangiographie im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms. Bei 61,3% der Patienten war eine koronare Herzerkrankung vorbekannt, 34,1% der Patienten waren bereits in der Vergangenheit Bypass operiert worden. Anhand der Koronarangiographiefilme wurde retrospektiv der Syntaxscore [SIANOS et al. 2005] ermittelt. Bei 34,5% der Patienten konnte kein Syntaxscore berechnet werden. Bei zwei Patienten war es aufgrund eines Datenfehlers nicht mehr möglich den Koronarangiographie-Film zu öffnen, die übrigen Patienten hatten bereits eine koronare Bypassoperation in der Vorgeschichte. 33,9% der Patienten hatten einen Syntaxscore bis 21 und damit ein niedriges Interventionsrisiko. Insgesamt 31,6% der Patienten fielen in die Intermediate- und in die High- Risk- Gruppe (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Indikation und kardiovaskuläre Anamnese

Syntaxscore (Punkte)	
Syntax-Median	22
Kein Syntaxscore zu berechnen	34,5%
Syntax: Niedriges Risiko (0 – 22)	33,9%
Syntax: Mittleres + hohes Risiko (> 22)	31,6%
Indikation für Koronarangiographie	
Akutes Koronarsyndrom	41,5%
Stabile Angina pectoris	58,5%
Anamnese einer KHK	
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	38,7%
Bekannte koronare Herzerkrankung	61,3%
Frühere Bypassoperation	34,1%

3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich im gesamten Kollektiv folgende Verteilung:

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Anteil im Kollektiv
Diabetes Mellitus	27,6%
Arterielle Hypertonie	79,5%
Nikotinabusus	4,4 %
Hyperlipoproteinämie	45,6%

3.1.4 Follow-up

Im Follow-up über im Mittel 54 (± 15) Monate zeigte sich eine Sterberate von 34,3%. Von den Überlebenden mussten sich in diesem Zeitraum 21,1% einer erneuten Intervention am Herzen unterziehen, bei 4,6% kam es zu einem Myokardinfarkt und 7,4% erlitten eine cerebrale Ischämie (Stroke).

Tabelle 5: Follow-up

Ergebnisse des Follow-ups:	
Lebend	65,7%
Tot	34,3%
MACCE Rate der Überlebenden:	
PCI	21,1%
Myokardinfarkt	4,6%
Stroke	7,4%

3.1.5 Unterschiede zwischen den drei Gruppen

Im Vergleich der drei Therapiegruppen zeigte sich in der Bypass-Gruppe ein signifikant niedrigerer Anteil an Frauen von unter 20%, wohingegen der Anteil von Frauen in den anderen beiden Gruppen über 30% lag. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie gab es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der einzelnen Gruppen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen der OMT und der interventionellen Gruppe bezüglich der Raucher, sowie zwischen interventioneller Gruppe und operativ revaskularisierter Gruppe bei der Hyperlipoproteinämie. (Siehe Tabelle 6). Signifikante Unterschiede sind in der Tabelle mittels hochgestellter Ziffern gekennzeichnet. Für die numerischen p-Werte sei auf die ausführlichen Tabellen im Anhang verwiesen.

Tabelle 6: Gruppenvergleich kardiovaskuläre Risikofaktoren

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
n =		434	139 (32,0%)	189 (43,6%)	106 (24,4%)
Durchschnittliches Alter bei Intervention (in Jahren)		79,1 ± 3,6	78,7 ± 3,3	79,7 ± 3,9	78,5 ± 3,0
Geschlecht					
	Männer	2*,3* 71,9%	69,8%	68,3%	81,1%
	Frauen	2*,3* 28,1%	30,2%	31,7%	18,9%
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
	Diabetes Mellitus	4* 27,6%	28,8%	27,5%	26,4%
	Arterielle Hypertonie	4* 79,5%	79,9%	81,5%	75,5%
	Nikotinabusus	1* 4,4%	1,4%	6,3%	4,7%
	Hyperlipoproteinämie	3* 45,6%	44,6%	52,9%	34,0%

Legende: 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe (p<0,05)
 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe (p<0,05)
 3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe (p<0,05)
 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

Einen signifikanten Unterschied gab es in dem Verhältnis zwischen elektiver Koronarangiographie bei stabiler Angina pectoris und akuter Koronarangiographie aufgrund eines akuten Koronarsyndroms. Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms eine Herzkatheteruntersuchung erhielten, wurden signifikant häufiger revaskularisiert. Ebenso traten signifikant mehr Erstdiagnosen einer koronaren Herzerkrankung in der CABG-Gruppe auf. Der Anteil der Patienten mit einer koronaren Bypassoperation in der Vorgeschichte war in der konservativen Therapiegruppe mit 53,2% am größten, während der Anteil in der CABG-Gruppe nur bei 11,3% lag.

Tabelle 7: Vergleich Indikation, kardiovaskuläre Anamnese

		Gesamt (n=434)	OMT (n=139)	PCI (n=189)	CABG (n=106)
Indikation für Koronarangiographie					
Akutes Koronarsyndrom	1*,2*	41,5%	24,5%	53,4%	42,5%
Stabile Angina pectoris	1*,2*	58,5%	75,5%	46,6%	57,5%
Anamnese einer KHK					
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	1*,2*,3*	38,7%	20,9%	40,7%	58,5%
Bekannte koronare Herzerkrankung	1*,2*,3*	61,3%	79,1%	59,3%	41,5%
Frühere Bypassoperation	1*,2*,3*	34,1%	53,2%	32,8%	11,3%

Legende: 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
 3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)

3.1.6 Follow-up

Für die Sterberate konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Bei der MACCE-Rate zeigte sich eine signifikant höhere Rate an späteren Koronarinterventionen in der OMT-Gruppe. Zudem war in der OMT-Gruppe die Rate an Myokardinfarkten signifikant erhöht im Vergleich zur CABG-Gruppe.

Tabelle 8: Vergleich Follow-up

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Ergebnisse des Follow-ups:					
Lebend	4*	65,7%	60,4%	67,7%	68,9%
Tot	4*	34,3%	39,6%	32,3%	31,1%
MACCE Rate der Überlebenden:					
PCI	1*,2*	21,1%	32,1%	19,5%	11%
Myokardinfarkt	2*	4,6%	8,3%	4,7%	0%
Stroke	4*	7,4%	7,1%	5,5%	11%

Legende: 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

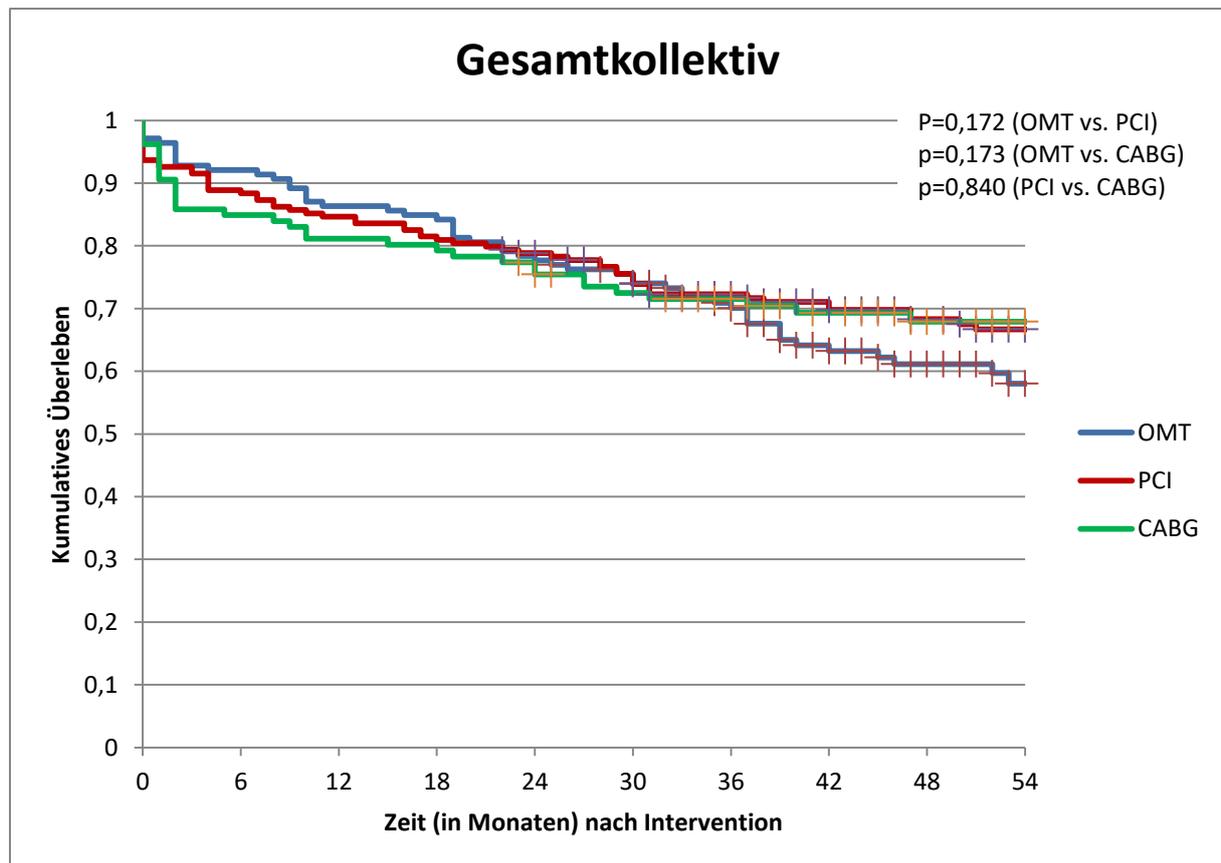


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtkollektiv
 + markiert zensierte Daten im Verlauf des Follow-ups.
 Kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

3.2 Subgruppenanalyse: Akutes Koronarsyndrom

3.2.1 Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie, Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 180 Patienten aufgrund eines akuten Koronarsyndroms untersucht. 56,1% der Patienten wurden interventionell behandelt, bei 25% der Patienten wurde eine Bypassoperation vorgeschlagen und bei 18,9% erfolgte eine rein medikamentöse Therapie.

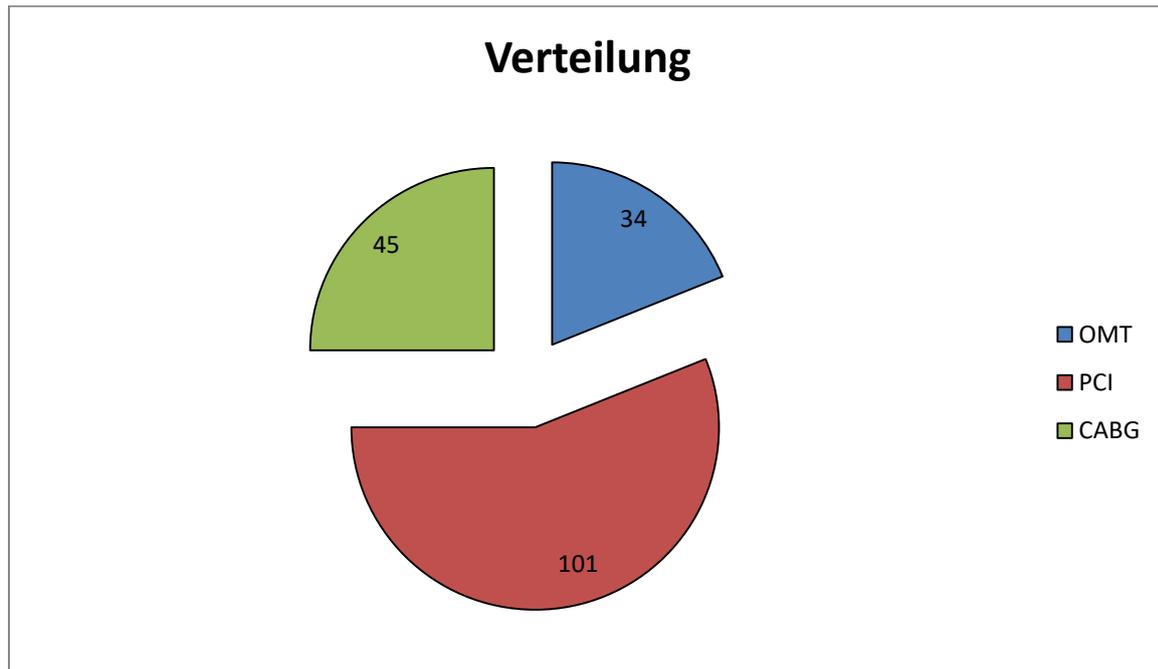


Abbildung 6: Akutes Koronarsyndrom: Verteilung der Therapien

Bei Alter und Geschlechterverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Akutes Koronarsyndrom: Alter und Geschlechterverteilung

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
n =		180	34	101	45
Durchschnittliches Alter bei Intervention		79,5	80,1	79,6	78,7
Geschlecht					
	Männer	4* 65,6%	58,8%	63,4%	75,6%
	Frauen	4* 34,4%	41,2%	36,6%	24,4%

Legende: 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

3.2.2 Kardiovaskuläre Anamnese

In der CABG-Gruppe war der Anteil der Erstdiagnosen einer koronaren Herzerkrankung signifikant höher im Vergleich mit den anderen zwei Gruppen. Zudem gab es in dieser Gruppe keinen Patienten, der bereits früher Bypass-operiert wurde. Zwischen der Gruppe der interventionell revaskularisierten Patienten und der konservativ Therapierten ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 10: Akutes Koronarsyndrom: Kardiovaskuläre Anamnese

	Gesamt	OMT	PCI	CABG
Anamnese einer KHK				
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung 2*,3*	55,6%	47,1%	51,5%	71,1%
Bekannte koronare Herzerkrankung 2*,3*	44,4%	52,9%	48,5%	28,9%
Frühere Bypassoperation 2*,3*	22,8%	38,2%	27,7%	0,0%

Legende: 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)

Bei der retrospektiven Erhebung des Syntaxscores zeigte sich ein deutlich höherer Anteil von Patienten mit einem mittleren und hohen Syntax Risiko in der CABG-Gruppe. Entsprechend lag auch der Syntax Median Score deutlich über dem Median Score der anderen beiden Gruppen.

Tabelle 11: Akutes Koronarsyndrom: Syntaxscore

	Gesamt	OMT	PCI	CABG
Syntaxscore				
Syntax-Median	25,5	24,5	22	32,5
Kein Syntaxscore zu berechnen 2*,3*	23,3%	41,2%	26,7%	2,2%
Syntax: Niedriges Risiko 3*	30,6%	26,5%	38,6%	15,6%
Syntax: Mittleres + hohes Risiko 2*,3*	46,1%	32,4%	34,7%	82,2%

Legende: 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)

3.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Der Anteil der Diabetiker war in der interventionell revascularisierten Gruppe signifikant geringer als in der konservativen Gruppe. Ansonsten ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den drei Gruppen.

Tabelle 12: Akutes Koronarsyndrom: Risikofaktoren

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes Mellitus	1*	31,7%	47,1%	23,8%	37,8%
Arterielle Hypertonie	4*	79,4%	88,2%	77,2%	77,8%
Nikotinabusus	4*	3,3%	2,9%	4,0%	2,2%
Hyperlipoproteinämie	4*	43,3%	38,2%	47,5%	37,8%

Legende: 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe (p<0,05)
4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

3.2.4 Follow-up

In der Subgruppe der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom zeigte sich eine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei der Gruppe der konservativ behandelten Patienten. Bezüglich dieses Endpunktes zeigte sich kein Unterschied zwischen interventioneller und operativer Revaskularisation. Patienten in der interventionellen Gruppe mussten sich jedoch signifikant häufiger einer erneuten Koronarangiographie unterziehen als Patienten, die operiert wurden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Akutes Koronarsyndrom: Follow-up

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Ergebnisse des Follow-ups:					
Lebend	1*,2*	61,7%	44,1%	65,3%	66,7%
Tot	1*,2*	38,3%	55,9%	34,7%	33,3%
MACCE Rate der Überlebenden:					
PCI	3*	15,3%	13,3%	21,2%	3,3%
Myokardinfarkt	4*	5,4%	13,3%	6,1%	0,0%
Stroke	4*	7,2%	0,0%	7,6%	10,0%

Legende: 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe (p<0,05)
2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe (p<0,05)
3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe (p<0,05)
4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

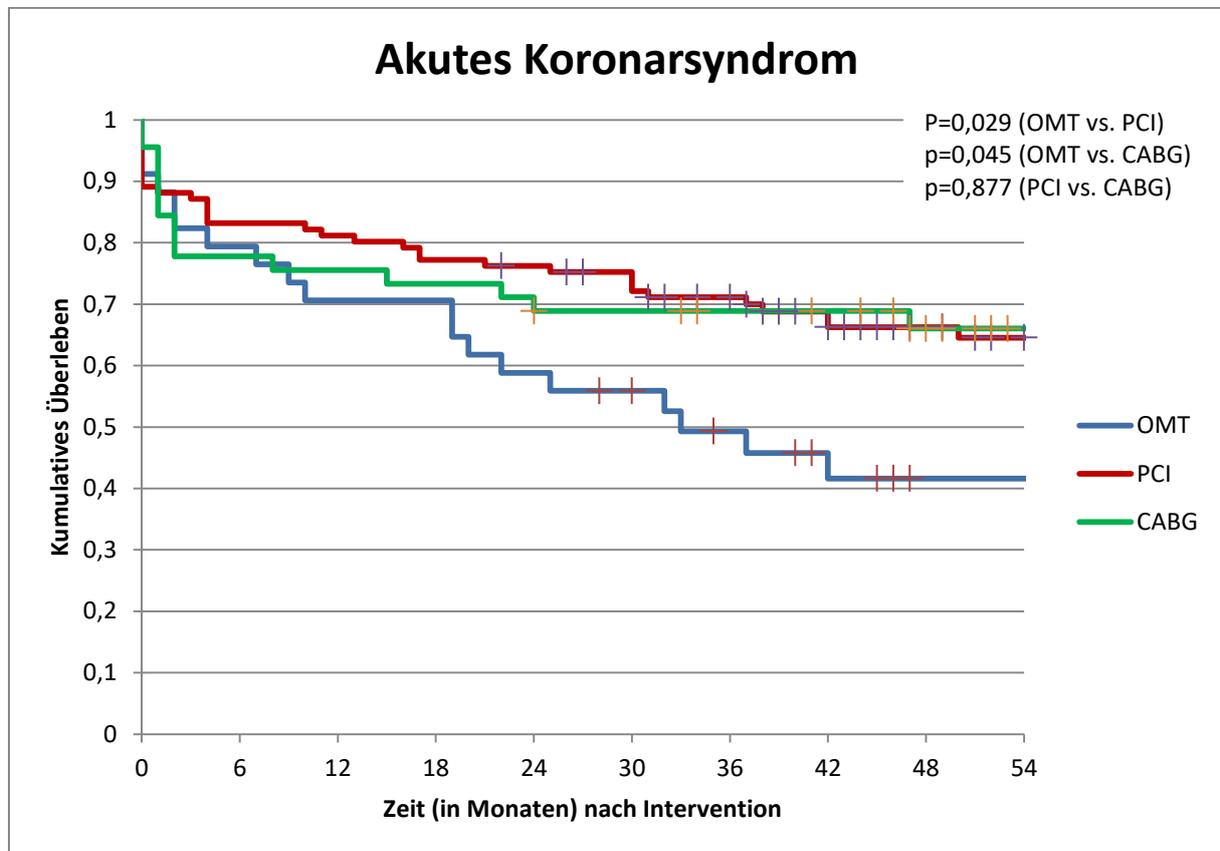


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Akutes Koronarsyndrom
+ markiert zensierte Daten im Verlauf des Follow-ups.

Signifikanter Unterschied zwischen OMT und PCI sowie zwischen OMT und CABG ($p < 0,05$).

3.3 Subgruppenanalyse: Stabile Angina pectoris

3.3.1 Altersdurchschnitt, Geschlechterverteilung

Bei insgesamt 254 Patienten wurde eine elektive Koronarangiographie durchgeführt. Bei 41,3% der Patienten wurde eine konservative, medikamentöse Therapie gewählt, 58,7% mussten revaskularisiert werden.

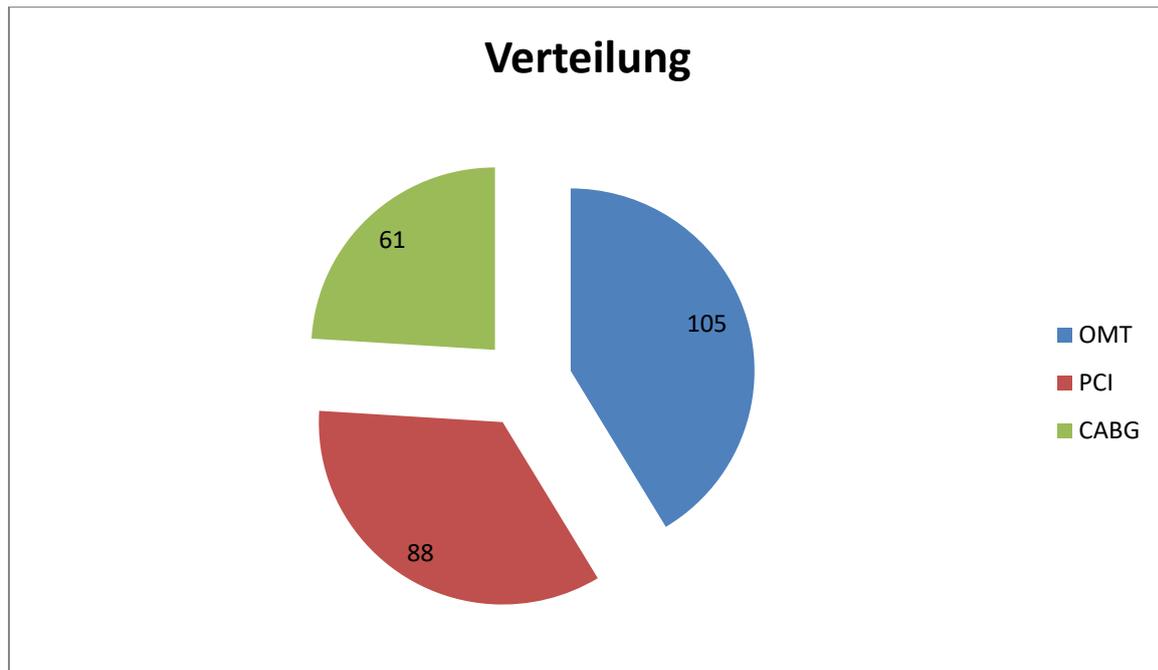


Abbildung 8: Stabile Angina pectoris: Verteilung der Therapien

Das durchschnittliche Alter der Patienten war vergleichbar. Der Anteil der Männer war in der CABG-Gruppe mit 85,2% signifikant höher.

Tabelle 14: Stabile Angina pectoris: Alter, Geschlechterverteilung

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
n =		254	105	88	61
Durchschnittliches Alter bei Intervention		78,5	78,2	79,8	78,3
Geschlecht					
Männer	2*,3*	76,4%	73,3%	73,9%	85,2%
Frauen	2*,3*	23,6%	26,7%	26,1%	14,8%

Legende: 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)

3.3.2 Kardiovaskuläre Anamnese

Von den Patienten, die eine konservative Therapie bei stabiler Angina pectoris erhielten, waren 58% der Patienten bereits Bypass operiert worden. Dementsprechend hoch war der Anteil an Patienten, bei denen kein Syntaxscore nachträglich ermittelt werden konnte. Bei den revaskularisierten Patienten zeigt sich, dass die Patienten mit einem hohen Risiko überwiegend zur Bypassoperation vorgestellt wurden, während ein Großteil der Patienten mit niedrigem Risiko eine interventionelle Therapie erhielt.

Tabelle 15: Stabile Angina pectoris: Syntaxscore und Anamnese

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Syntaxscore					
Syntax-Median		18,5	18	12	29
Kein Syntaxscore zu berechnen	1*,2*,3*	42,5%	58,1%	39,8%	19,7%
Syntax: Niedriges Risiko	1*,3*	36,2%	26,7%	56,8%	23,0%
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	1*,2*,3*	21,3%	15,2%	3,4%	57,4%
Anamnese einer KHK					
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	1*,2*,3*	26,8%	12,4%	28,4%	49,2%
Bekannte koronare Herzerkrankung	1*,2*,3*	73,2%	87,6%	71,6%	50,8%
Frühere Bypassoperation	1*,2*,3*	42,1%	58,1%	38,6%	19,7%

Legende: 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
 3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)

3.3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bezüglich der erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich, dass die bypassoperierte Gruppe tendenziell weniger vorbelastet war. Der Anteil der Raucher war in der konservativen Gruppe signifikant geringer als in der PCI-Gruppe. In der CABG-Gruppe hatten die Patienten signifikant seltener eine Hyperlipoproteinämie.

Tabelle 16: Stabile Angina pectoris: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes Mellitus	4*	24,8%	22,9%	31,8%	18,0%
Arterielle Hypertonie	4*	79,5%	77,1%	86,4%	73,8%
Nikotinabusus	1*	5,1%	1,0%	9,1%	6,6%
Hyperlipoproteinämie	2*,3*	47,2%	46,7%	59,1%	31,1%

Legende:

- 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
- 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
- 3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
- 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

3.3.4 Follow-up

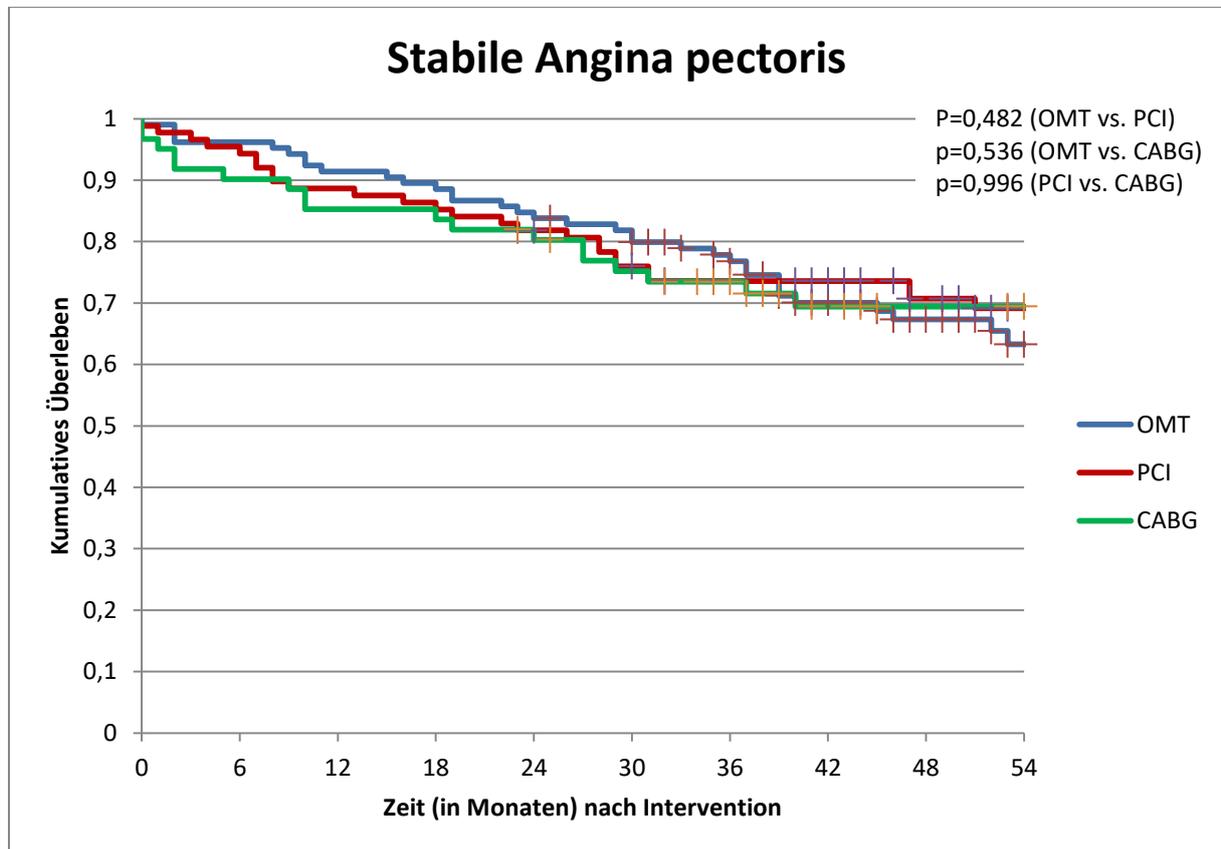
Bezogen auf die Sterblichkeit zeigte sich kein Unterschied zwischen den drei Gruppen. Einzig die Zahl der erneuten Koronarangiographien war in der konservativen Gruppe signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Bezüglich eines erneuten Infarktes oder eines Schlaganfalls konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Tabelle 17: Stabile Angina pectoris: Follow-up

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Ergebnisse des Follow-ups:					
Lebend	4*	68,5%	65,7%	70,5%	70,5%
Tot	4*	31,5%	34,3%	29,5%	29,5%
MACCE Rate der Überlebenden:					
PCI	1*,2*	24,7%	36,2%	17,7%	16,3%
Myokardinfarkt	4*	4,0%	7,2%	3,2%	0,0%
Stroke	4*	7,5%	8,7%	3,2%	11,6%

Legende:

- 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
- 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
- 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen



**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Stabile Angina pectoris
+ markiert zensierte Daten im Verlauf des Follow-ups.
Kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.**

3.4 Subgruppenanalyse: Männer

3.4.1 Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie

Von den untersuchten Männern erhielten 30,9% eine konservative Therapie, 41,7% eine PCI und 27,4% wurden zur Bypassoperation vorgestellt.

Tabelle 18: Männer: Anzahl und Alter

	Gesamt	OMT	PCI	CABG
n =	312	97	129	86
Durchschnittliches Alter bei Intervention	78,8	78,1	79,5	78,4

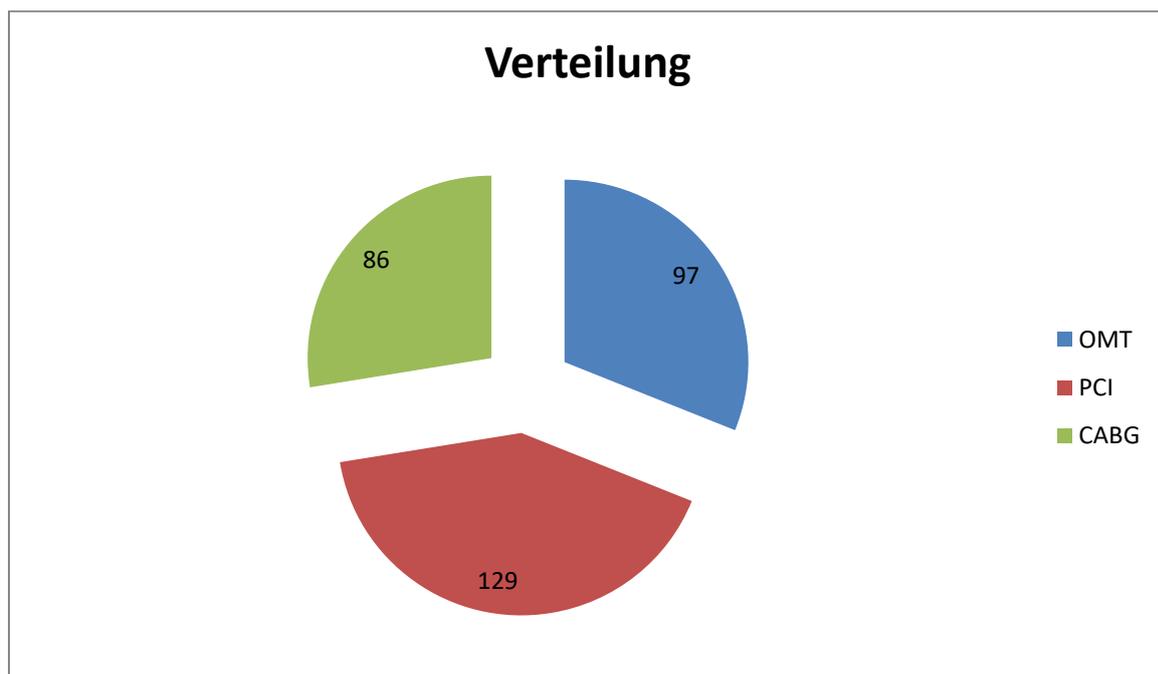


Abbildung 10: Männer: Verteilung der Therapien

3.4.2 Kardiovaskuläre Anamnese

Bezüglich der kardiovaskulären Vorgeschichte und der Indikation zur Koronarangiographie ergab sich ein uneinheitliches Bild. Während in der konservativen Gruppe fast 80% der Patienten eine elektive Koronarangiographie bei stabiler Angina pectoris erhielten, lag der Anteil in der PCI-Gruppe bei gut 50% und in der CABG-Gruppe bei 60%.

Der Syntaxscore war erwartungsgemäß in der Bypass-Gruppe am höchsten, während er in den anderen beiden Gruppen vergleichbar war. Der Anteil der Patienten, die früher bereits eine Bypassoperation hatten, war in der konservativen Gruppe am höchsten mit 60%, lag in der PCI-Gruppe bei 37,2% und in der CABG-Gruppe bei 9,3%.

Tabelle 19: Männer: Syntaxscore, Indikation, Anamnese

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Syntaxscore					
Syntax-Median		22	18	17	30,75
Kein Syntaxscore zu berechnen	1*,2*,3*	36,9%	61,9%	37,2%	8,1%
Syntax: Niedriges Risiko	1*,3*	32,4%	23,7%	44,2%	24,4%
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	2*,3*	30,8%	14,4%	18,6%	67,4%
Indikation für Koronarangiographie					
Akutes Koronarsyndrom	1*,2*	37,8%	20,6%	49,6%	39,5%
Stabile Angina pectoris	1*,2*	62,2%	79,4%	50,4%	60,5%
Anamnese einer KHK					
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung		34,6%	15,5%	34,9%	55,8%
Bekannte koronare Herzerkrankung	1*,2*,3*	65,4%	84,5%	65,1%	44,2%
Frühere Bypassoperation	1*,2*,3*	36,9%	60,8%	37,2%	9,3%

Legende: **1*** Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
 3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)

3.4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den Gruppen war vergleichbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Rauchern zwischen konservativer und PCI-Gruppe. Zudem litten signifikant mehr Patienten an einer Hyperlipoproteinämie in der PCI-Gruppe verglichen mit der CABG-Gruppe.

Tabelle 20: Männer: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes Mellitus	4*	26,3%	25,8%	25,6%	27,9%
Arterielle Hypertonie	4*	77,9%	76,3%	80,6%	75,6%
Nikotinabusus	1*	5,4%	2,1%	8,5%	4,7%
Hyperlipoproteinämie	3*	46,5%	46,4%	55,0%	33,7%

Legende: **1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)**
3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

3.4.4 Follow-up

Im Follow-up zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Sterblichkeit. Eine Signifikanz ergab sich im Vergleich zwischen konservativer Gruppe und CABG-Gruppe bezogen auf erneute Koronarintervention.

Tabelle 21: Männer: Follow-up

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Ergebnisse des Follow-ups:					
Lebend	4*	64,1%	58,8%	66,7%	66,3%
Tot	4*	35,9%	41,2%	33,3%	33,7%
MACCE Rate der Überlebenden:					
PCI	2*	21,0%	33,3%	19,8%	10,5%
Myokardinfarkt	4*	3,0%	7,0%	2,3%	0,0%
Stroke	4*	9,0%	10,5%	5,8%	12,3%

Legende: **2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)**
4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

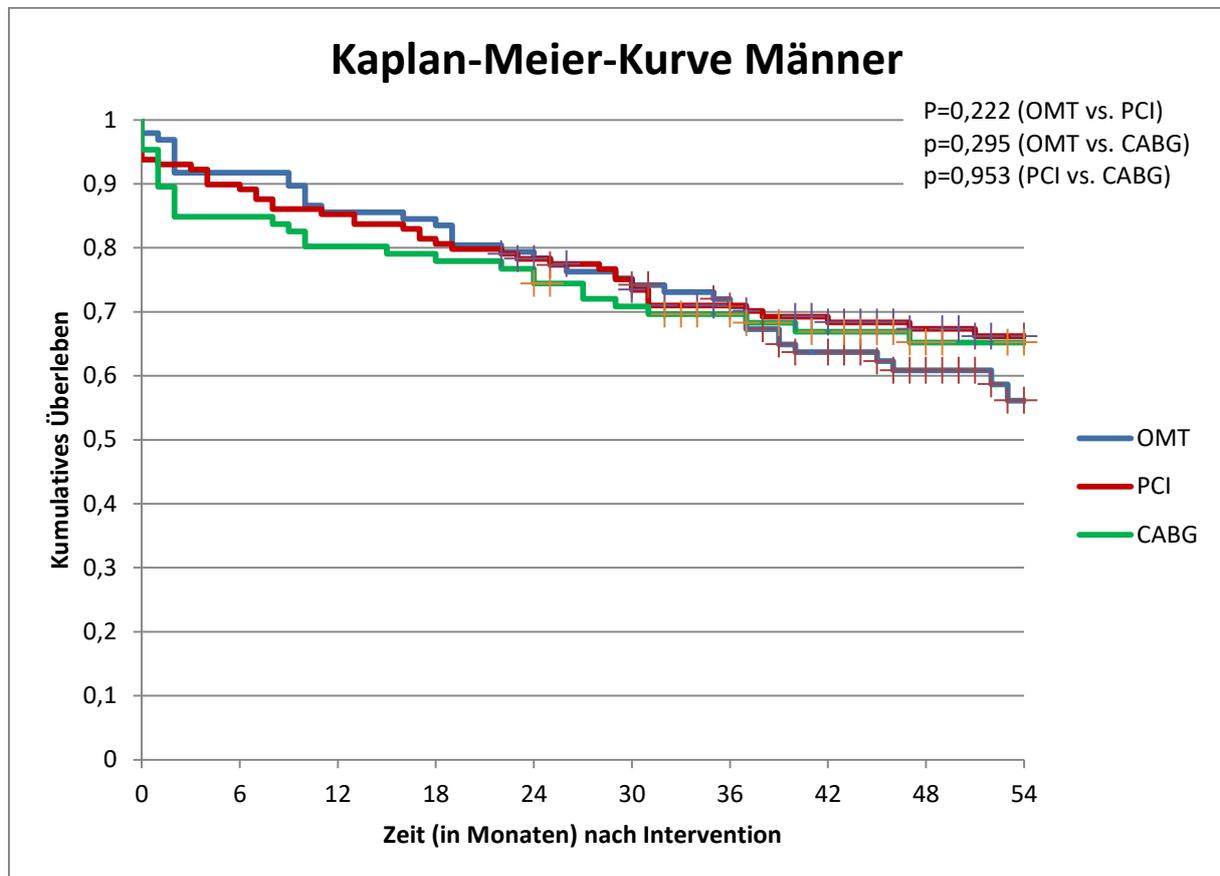


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Männer
+ markiert zensierte Daten im Verlauf des Follow-ups.
Kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

3.5 Subgruppenanalyse: Frauen

3.5.1 Altersdurchschnitt, durchgeführte Therapie

Insgesamt wurden 122 Frauen nachverfolgt. Bei 80 Frauen wurde eine Revaskularisation durchgeführt. 60 von ihnen wurden interventionell revaskularisiert, bei 20 Patientinnen erfolgte die Revaskularisation operativ.

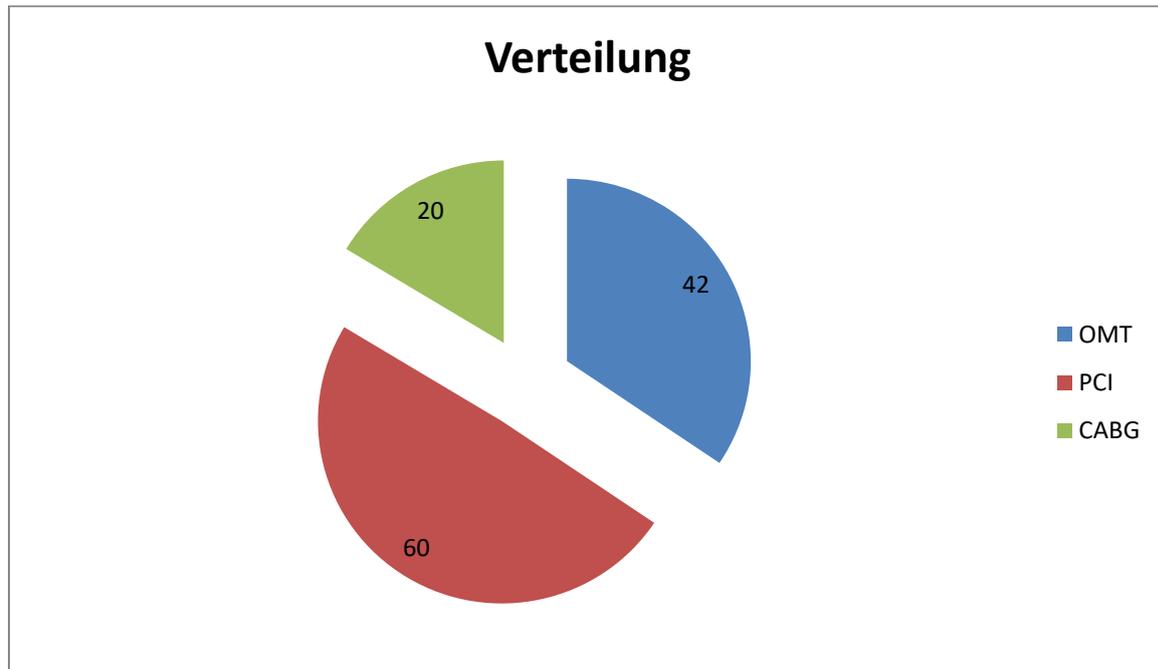


Abbildung 12: Frauen: Verteilung der Therapien

Das durchschnittliche Alter war in der operierten Gruppe etwas geringer verglichen mit den anderen zwei Gruppen.

Tabelle 22: Frauen: Anzahl und Alter

	Gesamt	OMT	PCI	CABG
n =	122	42	60	20
Durchschnittliches Alter bei Intervention	79,1	80,0	80,1	78,6

3.5.2 Kardiovaskuläre Anamnese

Der Syntaxscore als Anhaltspunkt für die Komplexität der koronaren Herzerkrankung zeigte erwartungsgemäß einen deutlich höheren Wert in der Gruppe der Bypass operierten. In der

Gruppe der interventionell revaskularisierten Patientinnen war ein Großteil von ihnen in der Syntax-Gruppe mit niedrigem Risiko. In der konservativen Gruppe war der Anteil der Patientinnen mit mittlerem bis hohem Syntaxscore ähnlich häufig wie das niedrige Risiko. In der Bypass-operierten Gruppe war der Anteil mit mittlerem und hohem Risiko im Syntaxscore mit 70% mit Abstand am höchsten.

In der konservativen Gruppe zeigte sich auch bei den Frauen der höchste Anteil der Patientinnen, die schon früher einmal Bypass-operiert wurden, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen.

Als Indikation zur Koronarangiographie zeigte sich ein Unterschied zwischen der konservativen Gruppe und der PCI-Gruppe. Während in der konservativen Gruppe zwei Drittel der Patienten eine elektive Untersuchung bei stabiler Angina pectoris erhielten, wurden in der PCI-Gruppe über 60% der Patienten aufgrund eines akuten Koronarsyndroms koronarangiographiert.

Tabelle 23: Frauen: Syntaxscore, Anamnese und Indikation

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Syntaxscore					
Syntax-Median		21	21	19	33
Kein Syntaxscore zu berechnen	4*	27,9%	35,7%	23,3%	25,0%
Syntax: Niedriges Risiko	1*,2*,3*	38,5%	33,3%	53,3%	5,0%
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	2*,3*	33,6%	31,0%	23,3%	70,0%
Anamnese einer KHK					
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	1*,2*	49,2%	33,3%	53,3%	70,0%
Bekannte koronare Herzerkrankung	1*,2*	50,8%	66,7%	46,7%	30,0%
Frühere Bypassoperation	4*	27,0%	35,7%	23,3%	20,0%
Indikation für Koronarangiographie					
Akutes Koronarsyndrom	1*	50,8%	33,3%	61,7%	55,0%
Stabile Angina pectoris	1*	49,2%	66,7%	38,3%	45,0%

Legende:

- 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
- 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
- 3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
- 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

3.5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren waren in der Subgruppe der Frauen gleichmäßig über alle drei Gruppen verteilt. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen.

Tabelle 24: Frauen: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes Mellitus	4*	31,1%	35,7%	31,7%	20,0%
Arterielle Hypertonie	4*	83,6%	88,1%	83,3%	75,0%
Nikotinabusus	4*	1,6%	0,0%	1,7%	5,0%
Hyperlipoproteinämie	4*	43,4%	40,5%	48,3%	35,0%

Legende: 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

3.5.4 Follow-up

In der Subgruppe der Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes Tod oder der MACCE-Rate. Zwar zeigte sich erneut die Tendenz, dass die Sterblichkeit und die Notwendigkeit einer erneuten Koronarangiographie in der konservativen Gruppe am höchsten sind, doch konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden.

Tabelle 25: Frauen: Follow-up

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Ergebnisse des Follow-ups:					
Lebend	4*	69,7%	64,3%	70,0%	80,0%
Tot	4*	30,3%	35,7%	30,0%	20,0%
MACCE Rate der Überlebenden:					
PCI	4*	21,2%	29,6%	19,0%	12,5%
Myokardinfarkt	4*	8,2%	11,1%	9,5%	0,0%
Stroke	4*	3,5%	0,0%	4,8%	6,3%

Legende: 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

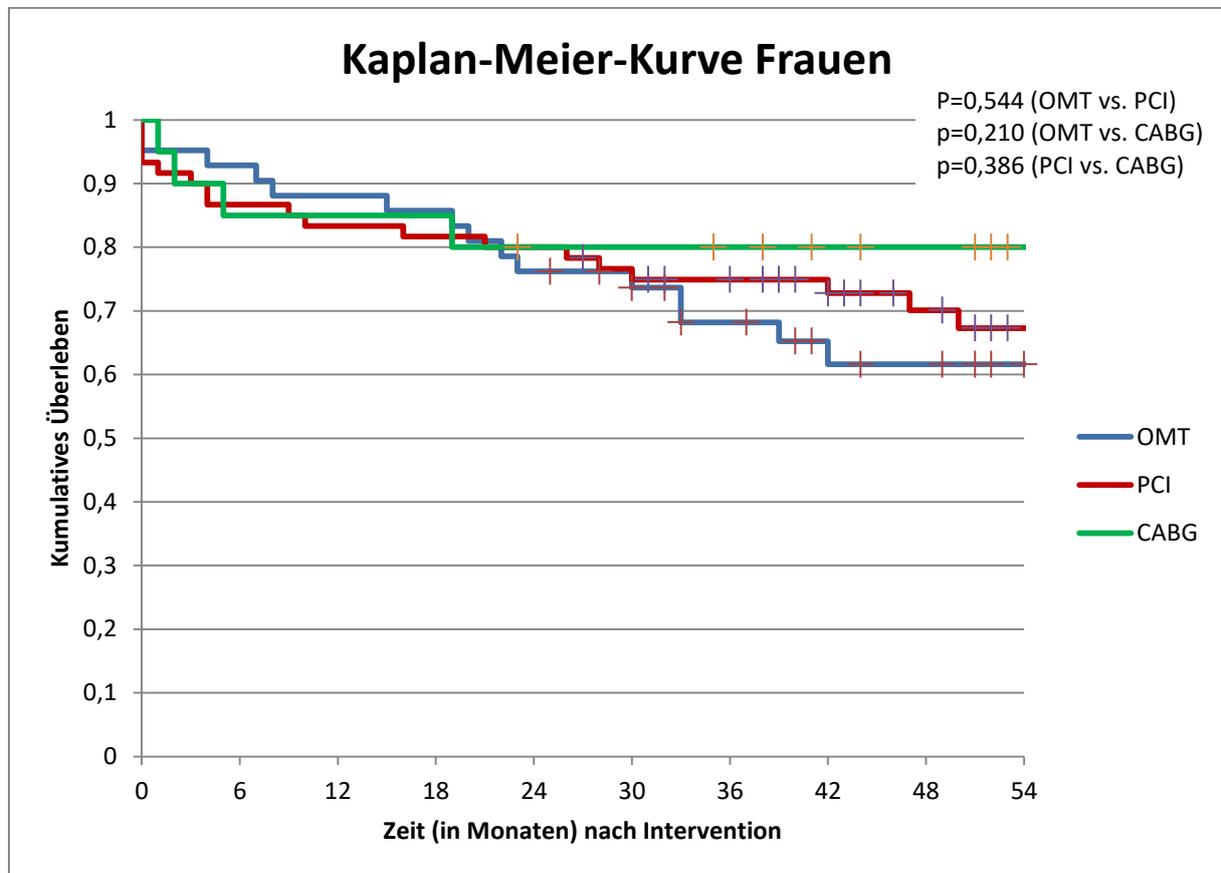


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: Frauen
+ markiert zensierte Daten im Verlauf des Follow-ups.
Kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

3.6 Subgruppenanalyse: Diabetiker

3.6.1 Altersdurchschnitt, erhaltene Therapie Geschlechterverteilung

Die Subgruppe der Diabetiker umfasst insgesamt 120 Patienten. 33,3% der Patienten wurden konservativ behandelt, 43,3% erhielten eine interventionelle Revaskularisation, 23,3% erhielten eine Operation.

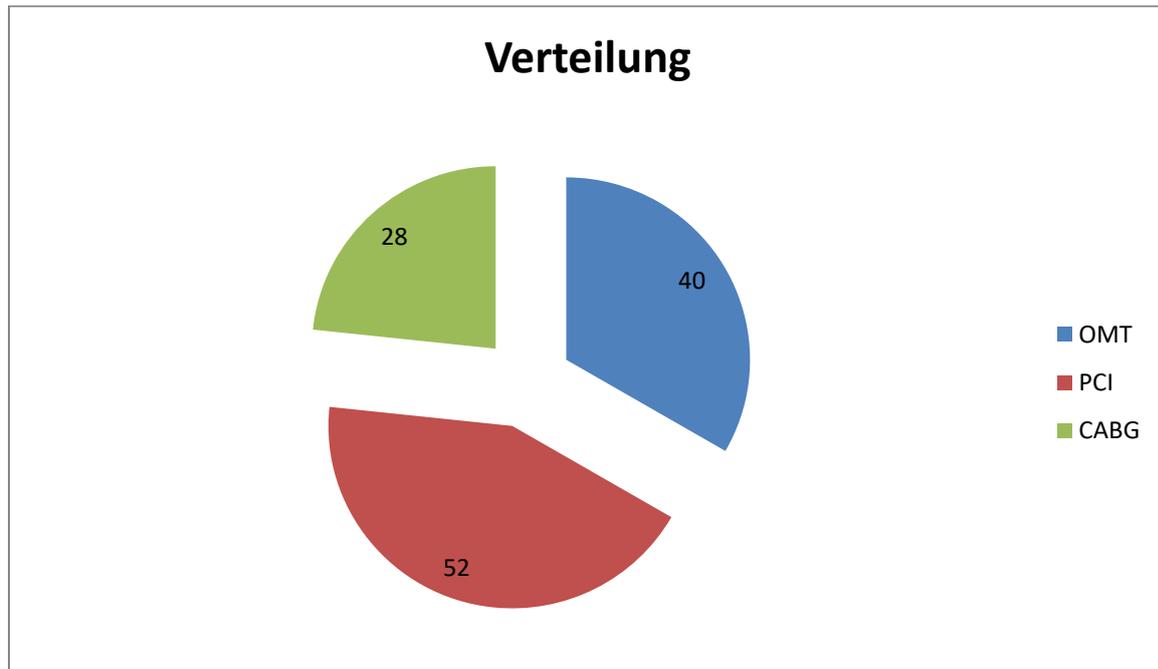


Abbildung 14: Diabetiker: Verteilung der Therapien

Der Anteil der Frauen war in der operativen Gruppe mit 14,3% deutlich geringer als in den anderen beiden Gruppen mit 37,5% beziehungsweise 36,5%.

Tabelle 26: Diabetiker: Anzahl, Alter, Geschlechterverteilung

	Gesamt	OMT	PCI	CABG	
n =	120	40	52	28	
Durchschnittliches Alter bei Intervention	79,3	78,7	80,5	77,6	
Geschlecht					
Männer	2*,3*	68,3%	62,5%	63,5%	85,7%
Frauen	2*,3*	31,7%	37,5%	36,5%	14,3%

Legende: 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)

3.6.2 Kardiovaskuläre Anamnese

Im Vergleich der Gruppen fallen erneut ein höherer Syntaxscore und ein höherer Anteil der Patienten mit mittlerem und hohem Risiko im Syntaxscore in der Bypass-operierten Gruppe auf. Die Indikation zur Koronarangiographie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Tabelle 27: Diabetiker: Syntaxscore, Anamnese, Indikation

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Syntaxscore					
Syntax-Median		23	21,5	20,5	31,25
Kein Syntaxscore zu berechnen	2*,3*	30,0%	42,5%	32,7%	7,1%
Syntax: Niedriges Risiko	3*	34,2%	30,0%	46,2%	17,9%
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	2*,3*	35,8%	27,5%	21,2%	75,0%
Anamnese einer KHK					
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	2*,3*	40,8%	27,5%	38,5%	64,3%
Bekannte koronare Herzerkrankung	2*,3*	59,2%	72,5%	61,5%	35,7%
Frühere Bypassoperation	2*,3*	28,3%	40,0%	30,8%	7,1%
Indikation für Koronarangiographie					
Akutes Koronarsyndrom	4*	47,5%	40,0%	46,2%	60,7%
Stabile Angina pectoris	4*	52,5%	60,0%	53,8%	39,3%

Legende:

- 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
- 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
- 3* Signifikanter Unterschied zwischen PCI- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
- 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

3.6.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung von arterieller Hypertonie und Hyperlipoproteinämie. Der einzige Unterschied bestand darin, dass nur in der PCI-Gruppe Raucher vertreten waren.

Tabelle 28: Diabetiker: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes Mellitus		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Arterielle Hypertonie	4*	85,8%	85,0%	88,5%	82,1%
Nikotinabusus	1*	5,0%	0,0%	11,5%	0,0%
Hyperlipoproteinämie	4*	47,5%	40,0%	51,9%	50,0%

Legende: 1* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und PCI-Gruppe ($p < 0,05$)
 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen

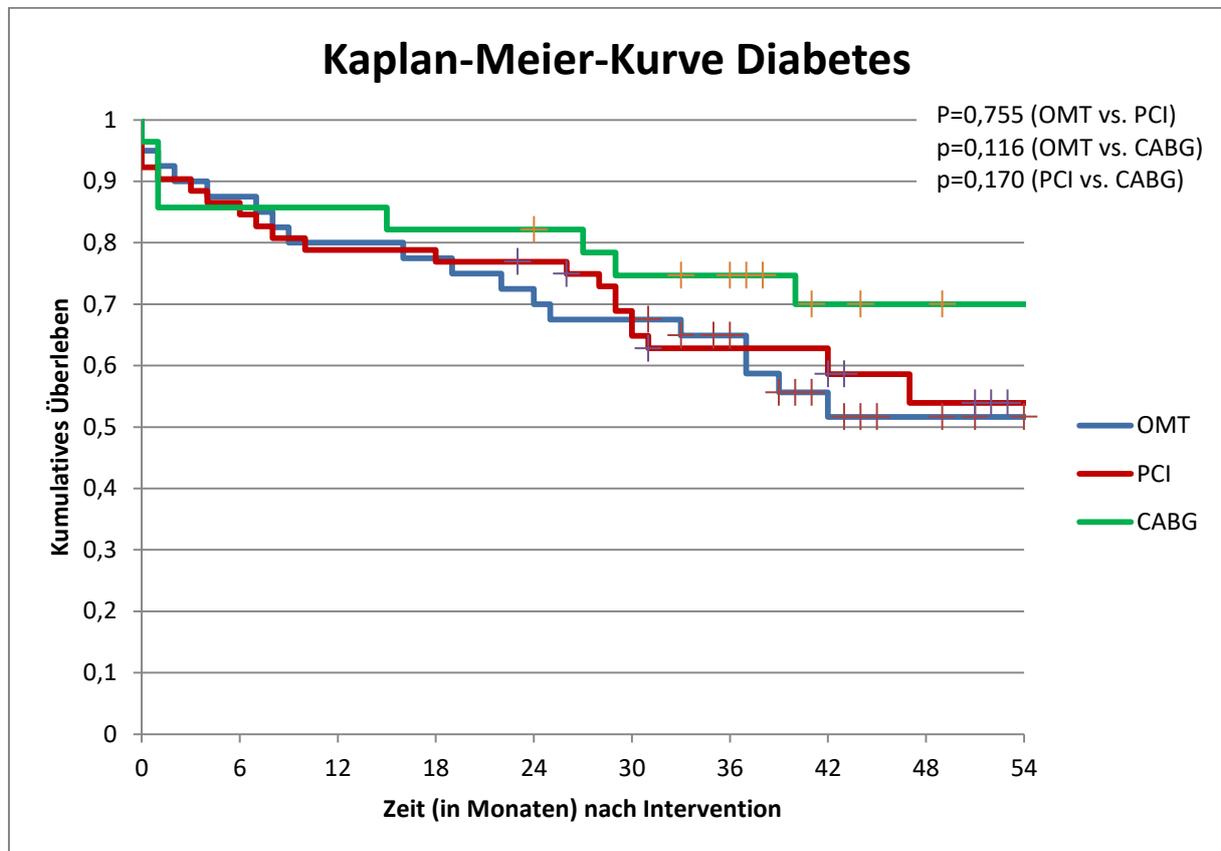
3.6.4 Follow-up

Im Follow-up der Diabetiker zeigt sich erneut eine abnehmende Sterberate von der OMT-Gruppe über die PCI-Gruppe bis zur CABG-Gruppe, jedoch wird kein Signifikanzniveau erreicht. Bezüglich der MACCE Kriterien gilt ähnliches. Hier ist die Rate an erneuten Koronarangiographien in der OMT-Gruppe am höchsten. Verglichen mit der CABG-Gruppe wird auch das Signifikanzniveau erreicht.

Tabelle 29: Diabetiker: Follow-up

		Gesamt	OMT	PCI	CABG
Ergebnisse des Follow-ups:					
Lebend	4*	58,3%	52,5%	55,8%	71,4%
Tot	4*	41,7%	47,5%	44,2%	28,6%
MACCE Rate der Überlebenden:					
PCI	2*	17,1%	33,3%	13,8%	5,0%
Infarkt	4*	1,4%	4,8%	0,0%	0,0%
Stroke	4*	8,6%	14,3%	6,9%	5,0%

Legende: 2* Signifikanter Unterschied zwischen OMT- und CABG-Gruppe ($p < 0,05$)
 4* Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen



**Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Diabetiker
+ markiert zensierte Daten im Verlauf des Follow-ups.
Kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.**

4 Diskussion

4.1 Überblick über die aktuelle Studienlage zur Therapie der koronaren Herzerkrankung

Bei der Wahl der Therapie der koronaren Herzerkrankung muss man zwischen einer stabilen koronaren Herzerkrankung und einem akuten Koronarsyndrom mit Ischämieschmerz unterscheiden.

Bei einer stabilen koronaren Herzerkrankung haben sich drei Therapieregime etabliert. Die Grundlage bildet eine optimale medikamentöse Therapie (OMT), hinzu kommen die Revaskularisationsstrategien mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder Bypassoperation (CABG).

Im Fall eines akuten Koronarsyndroms sollte eine frühzeitige invasive Diagnostik und Revaskularisation angestrebt werden. In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass eine routinemäßig durchgeführte frühe invasive Diagnostik und Revaskularisation die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Rate erneuter Herzinfarkte, insbesondere in der Hochrisikogruppe, senkt [BAVRY et al. 2006] [Fox et al. 2010].

Randomisierte Studien, die die unterschiedlichen Optionen der Revaskularisation im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms vergleichen, fehlen. Aktuell wird eine randomisierte Studie durchgeführt, die klären soll, ob im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms nur die *culprit lesion* oder aber alle signifikanten Stenosen revaskuliert werden sollte [Kelly et al. 2013].

4.2 Vergleich der Therapien im Rahmen einer stabilen koronaren Herzerkrankung – eine Übersicht der aktuellen Studien

4.2.1 Vergleich: Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und Revaskularisation

Eine Revaskularisation mit optimaler medikamentöser Therapie ist einer alleinigen optimierten medikamentösen Therapie überlegen. So konnten JEREMIAS et al. (2009) in einer umfangreichen Metaanalyse von insgesamt 28 randomisierten Studien zeigen, dass eine Revaskularisation eine signifikante Reduktion der Mortalität mit einer Odds Ratio von

0,74 nach sich zieht. In der Analyse wurden sechs Studien, die CABG mit OMT verglichen, 17 Studien PCI vs. OMT sowie fünf Studien, die CABG oder PCI mit OMT verglichen, eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter in den Studien lag zwischen 49 und 64 Jahren. Nur eine Studie (TIME) hatte ein durchschnittliches Alter von 80 Jahren. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Revaskularisation mittels PCI und CABG konnte nicht nachgewiesen werden.

Hierbei muss man anmerken, dass in fünf der sechs CABG vs. OMT Studien lediglich venöse Grafts verwendet wurden, sowie in 12 der 17 Studien PCI vs. OMT eine Revaskularisierung lediglich mittels Ballondilatation erfolgte. Da es zwischenzeitlich eine Verbesserung der invasiven Therapien, zum Beispiel die Verwendung von Arterien als Grafts [LOOP et al. 1986] oder die Einführung von *drug-eluting-stents* gab, ist eine weitere Verbesserung der Mortalität möglich.

4.2.2 Vergleich: Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und perkutane koronare Intervention (PCI)

Einzelne randomisierte Studien oder kleinere Metaanalysen, die eine optimale medikamentöse Therapie mit einer perkutanen koronaren Intervention verglichen, konnten aufgrund zu geringer Patientenzahlen keinen signifikanten Unterschied, bezogen auf Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, zwischen der OMT und PCI zeigen.

In einer Metaanalyse von sechs randomisierten Studien zwischen 1979 und 1998 (1904 Patienten) verbesserte eine PCI Angina pectoris-Beschwerden besser als eine OMT, jedoch auf Kosten einer erhöhten Rate an CABG-Operationen. Bezüglich der Endpunkte Tod, Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation waren zu wenig Patienten eingeschlossen [BUCHER et al. 2000].

Eine randomisierte prospektive Studie mit 2287 Patienten, durchgeführt zwischen 1999 und 2004, zeigte eine signifikante Abnahme von Angina pectoris-Beschwerden sowohl in der OMT als auch in der PCI-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen OMT und PCI, bezogen auf Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, konnte nicht nachgewiesen werden. Die PCI-Gruppe zeigte jedoch eine signifikante Reduktion in der Rate einer erneuten Revaskularisation [BODEN et al. 2007].

In einer späteren Metaanalyse aus dem Jahr 2005 wurden 11 randomisierte Studien mit insgesamt 2950 Patienten untersucht. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen PCI oder OMT bezogen auf Mortalität, kardial bedingten Tod, tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation während des Follow-ups [KATRITSIS und IOANNIDIS 2005].

Erst 2008 konnte in einer Metaanalyse von 17 randomisierten Studien an insgesamt 7513 Patienten eine relative Risikoreduktion der Mortalität von 20% zugunsten der PCI-Gruppe gegenüber der OMT-Gruppe gezeigt werden. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem kürzlich zurückliegenden Myokardinfarkt stärker von einer PCI profitieren (Risikoreduktion 35%). Zudem war die Revaskularisation effektiver, um Angina pectoris Beschwerden zu mindern [SCHÖMIG et al. 2008].

4.2.3 Vergleich: Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und Bypassoperation (CABG)

1994 konnte in einer Metaanalyse von 7 randomisierten Studien aus den Jahren 1972 bis 1984 an insgesamt 2649 Patienten gezeigt werden, dass eine Revaskularisation mittels Bypassoperation einer medikamentösen Therapie überlegen ist. Für eine Revaskularisation mittels Bypassoperation konnte über 10 Jahre eine signifikant niedrigere Mortalität aufgezeigt werden als für eine alleinige medikamentöse Therapie. Zudem zeigte sich ein *cross-over* von der OMT-Gruppe zur Bypassoperation von 41% innerhalb des Follow-ups. Den größten Nutzen hatten die Patienten der höchsten Risikogruppe.

Einschränkend muss man anmerken, dass der Anteil der 60-Jährigen bei nur 7% lag und Patienten über 65 Jahre ausgeschlossen waren [YUSUF et al. 1994].

4.2.4 Vergleich Perkutane koronare Intervention (PCI) und Bypassoperation (CABG)

Eine Revaskularisierung bei isolierter LAD - Stenose mittels Bypassoperation ist einer perkutanen koronaren Intervention überlegen, da eine erneute Revaskularisierung signifikant seltener notwendig ist. So konnte in zwei Metaanalysen, bei denen PCI und CABG bei isolierter Stenose der LAD verglichen wurden, kein signifikanter Unterschied zwischen

den zwei Therapieformen, bezogen auf Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall, gezeigt werden. Es ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied zugunsten der CABG Therapie, bezogen auf die Punkte erneute Angina pectoris und erneute Revaskularisation. Das durchschnittliche Alter in den Studien lag zwischen 54 und 63 Jahren. Ausgeschlossen wurden Patienten, die älter als 75 Jahre waren [AZIZ et al. 2007] [KAPOOR et al. 2008].

BLAZEK et al. zeigten 2013 im 10-Jahre-Follow-up einer randomisierten Studie an 220 Patienten bei isolierter LAD-Stenose ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen *bare-metal-stent* Implantation und minimal invasiver Bypassoperation bezogen auf Tod und Myokardinfarkt. Es zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Reinterventionsrate in der PCI-Gruppe.

Bei Mehrgefäßerkrankungen in einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien mit einem mittleren Follow-up von 5,9 Jahren konnte kein Unterschied bezogen auf die Mortalität gezeigt werden. Das mediane Alter in den Studien betrug 61 Jahre, der Anteil der Patienten über 75 Jahre betrug 5%. Es ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied zugunsten der CABG in der Subgruppe der Diabetiker und bei älteren Patienten (> 65 Jahre). Einschränkend muss erwähnt werden, dass in den sechs älteren Studien die perkutane Koronarintervention mittels Ballondilatation erfolgte und nur in den vier neueren Studien eine Stentimplantation erfolgte. Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen Ballonangioplastie und Stentimplantation gezeigt werden [HLATKY et al. 2009].

Mit der Syntax-Studie wurde 2009 eine große multizentrische Studie mit 1800 Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung und / oder Hauptstammstenose vorgestellt. Das durchschnittliche Alter betrug 65 Jahre. Nach einem Follow-up von einem Jahr zeigte sich eine signifikant höhere MACCE Rate in der PCI-Gruppe aufgrund einer erhöhten Rate an erneuter Revaskularisation. Bezogen auf Tod und Myokardinfarkt ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen, ein Schlaganfall trat signifikant häufiger in der CABG-Gruppe auf [SERRUYS et al. 2009].

In dem zwischenzeitlich veröffentlichten 5-Jahres-Follow-up zeigte sich ein differenziertes Bild zwischen PCI und CABG. Im gesamten Kollektiv zeigte sich eine signifikant höhere MACCE Rate, bedingt durch eine höhere Rate an Myokardinfarkten und an erneuten Revaskularisationen in der PCI-Gruppe. Bezogen auf Tod und Schlaganfall bestand kein signifikanter Unterschied. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass bei Patienten mit einem niedrigen Syntaxscore (≤ 22 Punkte) oder einer Hauptstammstenose mit niedrigem oder

mittlerem Syntaxscore (≤ 22 Punkte, bzw. 23 bis 32 Punkte) kein signifikanter Unterschied in der MACCE Rate zwischen PCI und CABG besteht.

In der Subgruppe der Patienten mit einem hohen Syntaxscore (≥ 33 Punkte) zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Mortalität durch eine CABG Intervention [MOHR et al. 2013].

Somit scheint eine Bypassoperation besonders bei komplexen Dreigefäßerkrankungen einer perkutanen koronaren Intervention überlegen.

4.2.5 Vergleich zwischen Optimaler medikamentöser Therapie (OMT), perkutaner koronarer Intervention (PCI) und Bypassoperation(CABG)

In der MASS II-Studie zeigten HUEB et al. (2004), in einer randomisierten single center Studie mit 611 Patienten, dass alle drei Therapieformen „Medikamentöse Therapie“ (MT), „perkutane koronare Intervention“ (PCI) und „Bypassoperation“ (CABG) niedrige Todesraten haben. Der Anteil an koronaren 3-Gefäßerkrankungen lag bei 58% (PCI, CABG) bzw. 59% (MT). Das durchschnittliche Alter betrug 60 Jahre in den 3 Gruppen. Nach einem Jahr zeigte sich eine konservative medikamentöse Therapie der PCI überlegen bezüglich kurzfristiger Komplikationen oder erneuter Revaskularisationen binnen des ersten Jahres. Die Bypassoperation vermochte Angina pectoris signifikant besser zu senken als eine alleinige medikamentöse Therapie.

Nach 5 Jahren Follow-up zeigten HUEB et al. 2007, dass eine OMT langfristig mit einem Anstieg von Events und erneuten Revaskularisationen einhergeht. Nach 5 Jahren zeigte sich weiterhin kein Unterschied zwischen den 3 Gruppen bezogen auf den Endpunkt Tod. Bezogen auf den kombinierten Endpunkt „Event-free survival“ (Tod, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation) zeigte sich die CABG-Gruppe der MT und PCI-Gruppe signifikant überlegen. Zwischen der MT und PCI-Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Verglichen mit der MT-Gruppe, zeigte die CABG-Gruppe eine signifikant niedrigere Rate an erneuten Myokardinfarkten oder erneuten Revaskularisationen. Verglichen mit der PCI-Gruppe war die CABG-Gruppe bei erneuter Revaskularisation signifikant besser. Bezogen auf den sekundären Endpunkt Freiheit von Angina pectoris zeigte sich ein signifikanter Nachteil der MT-Gruppe (54,8%) gegenüber CABG (74,2%) und PCI (77,3%).

Nach 10 Jahren Follow-up blieben die Ergebnisse relativ konstant. So war die CABG-Gruppe der MT und der PCI-Gruppe signifikant beim kombinierten Endpunkt, beim nicht tödlichen

Myokardinfarkt und bei erneuten Revaskularisationen überlegen. Beim sekundären Endpunkt „Freiheit von Angina pectoris-Beschwerden“ zeigten sich weiterhin die interventionellen Gruppen PCI und CABG der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen [HUEB et al. 2010].

4.2.6 Weiterentwicklung der perkutanen koronaren Revaskularisation; Auswirkungen von *bare-metal-stents* und *drug-eluting-stents*

Seit der ersten Ballonangioplastie am 16. September 1977 [GRÜNTZIG 1978] hat sich die Technik ständig weiterentwickelt.

In den oben angeführten Metaanalysen wurden gerade die älteren Studien mit reiner Ballonangioplastie durchgeführt und in neueren Studien wurden überwiegend *bare-metal-stents* verwendet.

In einer Metaanalyse von 29 Studien mit insgesamt 9918 Patienten konnte gezeigt werden, dass *bare-metal-stents* die Rate an Re-Stenosen und die Notwendigkeit einer erneuten perkutanen koronaren Intervention reduzierten, verglichen mit einer reinen Ballon-Angioplastie. Ein signifikanter Unterschied bezogen auf Tod, Myokardinfarkt oder notwendiger CABG ergab sich jedoch nicht [BROPHY et al. 2003].

Für drug eluting stents konnte in einer 2009 publizierten Metaanalyse der bis 2008 durchgeführten randomisierten Studien kein signifikanter Unterschied bezogen auf Tod oder Myokardinfarkt im Vergleich mit *bare-metal-stents* nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion um 55% der Ziel-Gefäß Revaskularisation. In der gleichen Metaanalyse wurden auch Beobachtungsstudien analysiert. Hier zeigten sich die *drug-eluting-stents* den *bare-metal-stents* signifikant überlegen, sowohl bei Tod als auch bei Myokardinfarkt und Ziel-Gefäß-Revaskularisation [KIRTANE et al. 2009].

4.2.7 Alte Patienten: Vergleich Optimale medikamentöse Therapie (OMT) und Revaskularisation

In den meisten Studien sind alte Patienten unterrepräsentiert. Die Ergebnisse der TIME-Studie [TIME INVESTIGATORS 2001] legen jedoch nahe, dass bei alten Patienten über 75 Jahre sowohl eine optimierte medikamentöse als auch eine invasive Therapie eine

Alternative darstellen. Eine invasive Therapie geht mit einem erhöhten periprozeduralen Risiko einher, jedoch kann eine erfolgreiche Revaskularisation die MACE-Rate signifikant senken. Wobei auch eine zunächst abwartende, medikamentöse Therapie gerechtfertigt zu sein scheint und eine invasive Intervention nur dann erfolgen sollte, wenn mit einer optimalen medikamentösen Therapie keine Besserung der Angina pectoris-Beschwerden erreicht werden kann. Sowohl eine optimierte medikamentöse Therapie, als auch eine invasive Therapie, kann bei alten Patienten die Lebensqualität verbessern und Angina pectoris-Beschwerden mildern [PFISTERER et al. 2003] [PFISTERER 2004].

In der Studie zeigte sich ein von der Wahl der Therapie unabhängiger Anstieg der Sterblichkeit bei Patienten über 80 Jahre, mit zurückliegender kardialer Dekompensation, einer linksventrikulären EF < 45% oder zwei und mehr Komorbiditäten.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.3.1 Gesamtes Kollektiv und einzelne Subgruppen

In der retrospektiven Analyse wurden bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom signifikant mehr Revaskularisationen durchgeführt, als bei Patienten, die sich mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung vorstellten. In dem retrospektiv ermittelten Syntaxscore [SIANOS et al. 2005] zeigte sich, dass vor allem Patienten mit komplexen Stenosen (mittlerer und hoher Syntaxscore) zur Bypassoperation vorgestellt wurden, wohingegen einfache Stenosen (niedriger Syntaxscore) vor allem mittels perkutaner koronarer Intervention versorgt wurden.

In der hier durchgeführten retrospektiven Analyse konnte bei alten Patienten kein erhöhtes Mortalitäts-Risiko aufgrund einer invasiven Revaskularisation während des Follow-up nachgewiesen werden. Wobei besonders in den ersten 6 Monaten die Überlebensrate in der OMT-Gruppe höher war als in den zwei invasiven Gruppen. Eine höhere Überlebensrate zeigten die Kurven für die invasive Therapie erst nach 24 Monaten. Hierbei wurde jedoch nie ein Signifikanzniveau erreicht. Dies lässt sich vermutlich mit dem erhöhten prozeduralen Risiko während der Revaskularisation erklären. In der ähnlichen Studienpopulation des Time Trials wurde ein Mortalitätsrisiko von 2,5% bedingt durch eine Revaskularisation gezeigt [THE TIME INVESTIGATORS 2001]. Dies gilt besonders bei alten Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung. Eine optimale medikamentöse Therapie scheint in dieser Subgruppe eine begründete Alternative zur Revaskularisation darzustellen. So konnte in der Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall gezeigt werden. Einzig in der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation zeigte sich die OMT-Gruppe den anderen zwei Gruppen unterlegen. Auch dies zeigt deutliche Parallelen zum Time-Trial, bei dem auch ein hoher Anteil an *cross-over* zur Revaskularisation zu verzeichnen war.

Sollten Patienten diesen Nachteil fürchten, kann eine Revaskularisation empfohlen werden. Insbesondere war eine Übersterblichkeit im Verlauf nicht nachweisbar, jedoch sollte man den Patienten auf das erhöhte Risiko des Eingriffes hinweisen.

Anders scheint es sich bei alten Patienten zu verhalten, die sich im Rahmen eines akuten Koronarsyndromes vorstellen. Hier zeigte sich im Verlauf eine Übersterblichkeit in der medikamentösen Gruppe. Bereits nach drei Monaten lag die Kaplan-Meier-Kurve der PCI-

Gruppe oberhalb der OMT-Gruppe. Daher sollte auch bei alten Patienten eine rasche Revaskularisation angestrebt werden, da der Nutzen der Revaskularisation das prozedurale Risiko rasch übersteigt. In der Wahl der Revaskularisationstechnik zeigte sich ein Vorteil in der CABG-Gruppe, da hier signifikant weniger erneute Revaskularisationen notwendig waren. Dies ist ein bekannter Nachteil der PCI und wurde bereits in randomisierten Studien nachgewiesen [SERRUYS et al. 2009] [HUEB et al. 2010].

In den erhobenen Daten ergab sich kein Unterschied in der nach Geschlecht getrennten Analyse. Somit sollte die Wahl der Therapie für den Patienten nicht vom Geschlecht abhängig gemacht werden.

Als weitere Untergruppe wurden die Diabetiker analysiert. Die Überlebensrate war in der CABG-Gruppe tendenziell höher als in den anderen beiden Gruppen, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Dies ist vermutlich einer zu geringen Fallzahl in dieser Subgruppe geschuldet. Die OMT-Gruppe zeigte eine signifikant häufigere Revaskularisationsrate im Follow-up als die CABG-Gruppe. Bezogen auf die Tendenz bei der Mortalität deckt sich das Ergebnis mit den Ergebnissen einer Metanalyse von HLATKY 2009, wonach insbesondere Diabetiker von einer Bypassoperation profitieren.

4.3.2 Interpretation der Ergebnisse

Die in dieser Studie untersuchten Patienten haben ein ungünstiges Risikoprofil. Neben dem Alter von mindestens 75 Jahren lag bei allen eine koronare 3-Gefäßerkrankung vor und mehr als ein Drittel der Patienten war bereits im Vorfeld Bypass operiert. Somit stellen diese Patienten ein Hochrisiko-Kollektiv dar. Dies zeigte sich auch an der hohen Mortalitätsrate von 34% über 4,5 Jahre. Aufgrund der demographischen Entwicklung und der zunehmend besseren medizinischen Versorgung ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit komplexen Koronarstenosen in Zukunft steigen wird.

Insbesondere im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms besteht auch bei alten Patienten eine Indikation zu einer invasiven Diagnostik und wenn möglich sollte eine Revaskularisation angestrebt werden. Analog der aktuell gültigen Leitlinie von 2011 sollte wenn möglich die *culprit lesion* primär versorgt werden. Im Intervall sollte dann eine komplette Revaskularisation entweder mittels PCI bei niedrigem Syntaxscore oder mittels CABG bei mittlerem oder hohem Syntaxscore angestrebt werden [HAMM et al. 2011].

Etwas anders ist es bei alten Menschen mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung.

Hier sollte die Entscheidung für eine Therapieform ausführlich mit dem Patienten diskutiert werden, da sich eine mögliche Verbesserung durch eine Revaskularisation erst langfristig einstellt und kurzfristig mit einer interventionsbedingt erhöhten Mortalität einhergeht. Neben den Wünschen des Patienten sollte hier auch insbesondere auf Begleiterkrankungen geachtet werden. Eine optimale medikamentöse Therapie stellt eine begründete Alternative ohne Anstieg der Mortalität dar. Zudem kann eine invasive Diagnostik mit dem Ziel einer Revaskularisation im Verlauf bei fortbestehenden, medikamentös nicht ausreichend kontrollierten Angina pectoris Beschwerden durchgeführt werden. Auch wenn die oben angeführten Studien zum überwiegenden Teil ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv hatten, scheinen die Schlussfolgerungen auch auf alte Patienten übertragbar zu sein.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse profitierten insbesondere Patienten mit einem Diabetes mellitus oder einem hohen Syntaxscore von einer CABG-Operation.

4.4 Limitierungen der Analyse

Da es sich um eine retrograde Auswertung von Daten handelt, ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen. So werden multimorbide Patienten in reduziertem Allgemeinzustand vermutlich eher eine alleinige medikamentöse Therapie erhalten, während Patienten in altersentsprechend gutem Allgemeinzustand vermutlich eher zur Bypassoperation vorgestellt werden. Ebenso hatten auch die Patienten in der medikamentösen Gruppe das prozedurale Risiko einer diagnostischen Koronarangiographie zu tragen. Dies bedeutet einerseits, dass bei einer Entscheidung für eine alleinige medikamentöse Therapie auch auf eine diagnostische Koronarangiographie verzichtet werden kann, andererseits bedeutet dies aber auch, dass die eingeschlossenen Patienten zumindest im Allgemeinen noch einen guten Allgemeinzustand hatten, sonst wäre eine diagnostische Koronarangiographie gar nicht erst durchgeführt worden.

Ein weiterer Kritikpunkt der retrospektiven Analyse ist die Tatsache, dass auch Patienten, bei denen eine Revaskularisation nicht möglich schien und daher vom Untersucher nicht versucht wurde, automatisch in die OMT-Gruppe gerieten. Somit besteht die Möglichkeit eines negativen BIAS zuungunsten der OMT-Gruppe entstand.

5 Zusammenfassung

Ischämische Herzerkrankungen machen seit über 30 Jahren die meisten Todesfälle in Deutschland aus. Der größte Anteil der Verstorbenen kommt aus der Gruppe der über 75-Jährigen (> 75%). Aufgrund der zu erwartenden Bevölkerungsentwicklung wird in den nächsten Jahren und Jahrzehnten der Anteil der über 75-Jährigen in Deutschland stetig zunehmen.

Daraus folgend wird es auch zu einem Anstieg der alten Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen kommen. In den meisten klinischen Studien sind diese Patienten jedoch unterrepräsentiert oder aber gesünder als der Durchschnitt der Altersgenossen.

Zur Festlegung der optimalen Therapie sind bereits viele randomisierte prospektive Studien durchgeführt worden, die in diversen Leitlinien zusammengefasst werden. So gibt es von der European Society of Cardiology eine Leitlinie zur stabilen koronaren Herzerkrankung, zwei Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom und eine Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation.

Die Therapie der koronaren Herzerkrankung versucht durch Veränderungen der Lebensgewohnheiten und eine optimale medikamentöse Therapie die kardiovaskulären Risikofaktoren zu vermindern um somit die Mortalität und Morbidität zu senken, sowie die Lebensqualität des Patienten zu steigern. Die dritte Säule besteht in der Revaskularisation des Myokards, sei es mittels Bypassoperation oder interventionell mittels Stent-Implantation. Eine Revaskularisation geht jedoch immer mit einem eingriffsbedingten Risiko einher, welches mit steigendem Patientenalter zunimmt.

In der vorliegenden systematischen, retrospektiven, *single center*-Analyse wurden 434 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 79,1 Jahren, bei denen invasiv eine koronare Dreifäßerkrankung nachgewiesen wurde, untersucht. Bei 38,7% der Patienten war die koronare Herzerkrankung eine Erstdiagnose, bei 34,1% der Patienten war in der Vorgeschichte eine Bypassoperation durchgeführt worden. In der CABG-Gruppe war der Anteil an Männern höher, die Patienten hatten häufiger komplizierte Stenosen und Verschlüsse und somit einen mittleren bis hohen Syntaxscore. Im gesamten Kollektiv ergab sich im Follow-up von durchschnittlich 4,5 Jahren bezüglich der Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen OMT, PCI und CABG. In der OMT-Gruppe kam es zu signifikant mehr Revaskularisationen ($p < 0,01$) und Myokardinfarkten ($p = 0,02$)

verglichen mit der CABG-Gruppe. Bezogen auf einen nicht-tödlichen Schlaganfall ergab sich kein Unterschied.

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (n=180) zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität in der OMT-Gruppe verglichen mit der PCI- (p=0,029) und CABG-Gruppe (p=0,045). Erneute Revaskularisationen mussten signifikant häufiger in der PCI-Gruppe durchgeführt werden als in der CABG-Gruppe (p=0,032).

Das Ergebnis spricht dafür, dass obwohl Alter als unabhängiger Risikofaktor für Interventionskomplikationen bekannt ist, auch Patienten im hohen Alter von einer Revaskularisation im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms profitieren, hierbei sollten jedoch die Komorbiditäten berücksichtigt werden. Dabei sind sowohl die perkutane Koronarintervention als auch die Bypassoperation vergleichbare Optionen.

In der Subgruppe der Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung (n=254) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen bezogen auf Mortalität. Im Follow-up zeigte sich eine signifikant höhere Rate an erneuten Revaskularisationen in der OMT-Gruppe verglichen mit der PCI-Gruppe (p=0,018) und der CABG-Gruppe (p=0,023). Im Gegensatz zum akuten Koronarsyndrom scheint eine Revaskularisation im Rahmen einer stabilen koronaren Herzerkrankung keinen Überlebensvorteil zu haben. Eine alleinige medikamentöse Therapie ist, insbesondere bei Patienten mit einem hohen periprozeduralen Risiko eine sichere Alternative. Die Rate an späteren Revaskularisationen von 36,2% spricht jedoch für eine hohe *cross-over* Rate.

Die Subgruppe der Diabetiker umfasste 120 Patienten. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl ergab sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Mortalität. Es zeigte sich jedoch eine deutliche Tendenz zugunsten der CABG-Gruppe. Bei erneuten Revaskularisationen zeigte sich eine signifikante Erhöhung in der OMT-Gruppe verglichen mit der CABG-Gruppe (p=0,045).

Zusammenfassend ist eine Revaskularisation auch im hohen Patientenalter eine sichere Therapieoption, obwohl mit zunehmendem Patientenalter auch das Interventionsrisiko und relevante Komorbiditäten zunehmen. Insbesondere im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms sollte eine Revaskularisation angestrebt werden. Bei stabiler koronarer Herzerkrankung ist eine alleinige medikamentöse Therapie eine gute Behandlungsalternative, jedoch ist die Rate an späteren Revaskularisationen hoch.

Bei der Wahl der Revaskularisation sind sowohl die perkutane Koronarintervention als auch die aortokoronare Bypassoperation sicher. Hier sollten bei der Therapieentscheidung Komorbiditäten, Patientenwunsch und die Komplexität der Läsionen berücksichtigt werden. Insbesondere Patienten mit einem Diabetes mellitus oder einem hohen Syntaxscore scheinen von einer operativen Revaskularisation zu profitieren.

Aufgrund der retrospektiven Analyse ist jedoch ein Selektionsbias nicht auszuschließen.

Es bedarf einer randomisierten prospektiven Studie an über 75-jährigen Patienten, um die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse zu verifizieren. Hierbei sollten auch Punkte wie Lebensqualität, Kosten für das Gesundheitswesen sowie Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten berücksichtigt werden.

6 Anhang

6.1 Tabellenanhang

Tabellenanhang 1: Gesamtes Kollektiv

	Gesamtkollektiv		OMT		PCI		CABG		Individueller Vergleich der Gruppen		
	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	Grp 1 vs Grp 2	Grp 1 vs Grp 3	Grp 2 vs Grp 3
n=		434		139		189		106			
Durchschnittliches Alter bei Intervention		79,1		78,7		79,7		78,5			
Geschlecht											
Männer	71,9%	312	69,8%	97	68,3%	129	81,1%	86	0,767	0,043	0,017
Frauen	28,1%	122	30,2%	42	31,7%	60	18,9%	20	0,767	0,043	0,017
Syntaxscore											
Syntax-Median		22		20,25		17,5		31			
Kein Syntaxscore zu berechnen	34,5%	150	54,0%	75	32,8%	62	12,3%	13	<0,01	<0,01	<0,01
Syntax: Niedriges Risiko	33,9%	147	26,6%	37	47,1%	89	19,8%	21	<0,01	0,214	<0,01
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	31,6%	137	19,4%	27	20,1%	38	67,9%	72	0,878	<0,01	<0,01
Indikation für Koronarangiographie											
Akutes Koronarsyndrom	41,5%	180	24,5%	34	53,4%	101	42,5%	45	<0,01	<0,01	0,070
Stabile Angina pectoris	58,5%	254	75,5%	105	46,6%	88	57,5%	61	<0,01	<0,01	0,070
Anamnese einer KHK											
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	38,7%	168	20,9%	29	40,7%	77	58,5%	62	<0,01	<0,01	<0,01
Bekannte koronare Herzerkrankung	61,3%	266	79,1%	110	59,3%	112	41,5%	44	<0,01	<0,01	<0,01
Frühere Bypassoperation	34,1%	148	53,2%	74	32,8%	62	11,3%	12	<0,01	<0,01	<0,01
Kardiovaskuläre Risikofaktoren											
Diabetes Mellitus	27,6%	120	28,8%	40	27,5%	52	26,4%	28	0,801	0,683	0,839
Arterielle Hypertonie	79,5%	345	79,9%	111	81,5%	154	75,5%	80	0,712	0,412	0,221
Nikotinabusus	4,4%	19	1,4%	2	6,3%	12	4,7%	5	* 0,049	* 0,244	* 0,795
Hyperlipoproteinämie	45,6%	198	44,6%	62	52,9%	100	34,0%	36	0,137	0,092	<0,01
Ergebnisse des Follow ups											
Lebend	65,7%	285	60,4%	84	67,7%	128	68,9%	73	0,172	0,173	0,840
Tot	34,3%	149	39,6%	55	32,3%	61	31,1%	33	0,172	0,173	0,840
MACCE Rate der Überlebenden											
PCI	21,1%	60	32,1%	27	19,5%	25	11,0%	8	0,037	<0,01	0,115
Infarkt	4,6%	13	8,3%	7	4,7%	6	0,0%	0	0,279	* 0,020	* 0,091
Stroke	7,4%	21	7,1%	6	5,5%	7	11,0%	8	0,619	0,403	0,154

p-Werte ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test (ohne Markierung) oder Fisher's Exact Test (markiert durch *)

Tabellenanhang 2: Akutes Koronarsyndrom

	Gesamtkollektiv		OMT		PCI		CABG		Individueller Vergleich der Gruppen		
	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	Grp 1 vs Grp 2	Grp 1 vs Grp 3	Grp 2 vs Grp 3
n=		180		34		101		45			
Durchschnittliches Alter bei Intervention		79,5		80,1		79,6		78,7			
Geschlecht											
Männer	65,6%	118	58,8%	20	63,4%	64	75,6%	34	0,637	0,113	0,148
Frauen	34,4%	62	41,2%	14	36,6%	37	24,4%	11	0,637	0,113	0,148
Syntaxscore											
Syntax-Median		25,5		24,5		22		32,5			
Kein Syntaxscore zu berechnen	23,3%	42	41,2%	14	26,7%	27	2,2%	1	0,113	* <0,01	* <0,01
Syntax: Niedriges Risiko	30,6%	55	26,5%	9	38,6%	39	15,6%	7	0,201	0,232	<0,01
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	46,1%	83	32,4%	11	34,7%	35	82,2%	37	0,807	<0,01	<0,01
Anamnese einer KHK											
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	55,6%	100	47,1%	16	51,5%	52	71,1%	32	0,655	0,030	0,027
Bekannte koronare Herzerkrankung	44,4%	80	52,9%	18	48,5%	49	28,9%	13	0,655	0,030	0,027
Frühere Bypassoperation	22,8%	41	38,2%	13	27,7%	28	0,0%	0	0,249	* <0,01	* <0,01
Kardiovaskuläre Risikofaktoren											
Diabetes Mellitus	31,7%	57	47,1%	16	23,8%	24	37,8%	17	0,010	0,408	0,082
Arterielle Hypertonie	79,4%	143	88,2%	30	77,2%	78	77,8%	35	0,165	0,228	0,942
Nikotinabusus	3,3%	6	2,9%	1	4,0%	4	2,2%	1	* 1	* 1	* 1
Hyperlipoproteinämie	43,3%	78	38,2%	13	47,5%	48	37,8%	17	0,346	0,967	0,274
Ergebnisse des Follow ups											
Lebend	61,7%	111	44,1%	15	65,3%	66	66,7%	30	0,029	0,045	0,877
Tot	38,3%	69	55,9%	19	34,7%	35	33,3%	15	0,029	0,045	0,877
MACCE Rate der Überlebenden											
PCI	15,3%	17	13,3%	2	21,2%	14	3,3%	1	* 0,723	* 0,254	* 0,032
Infarkt	5,4%	6	13,3%	2	6,1%	4	0,0%	0	* 0,307	* 0,106	* 0,306
Stroke	7,2%	8	0,0%	0	7,6%	5	10,0%	3	* 0,578	* 0,540	* 0,702

p-Werte ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test (ohne Markierung) oder Fisher's Exact Test (markiert durch *)

Tabellenanhang 3: Stabile Angina pectoris

	Gesamtkollektiv		OMT		PCI		CABG		Individueller Vergleich der Gruppen		
	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	Grp 1 vs Grp 2 p =	Grp 1 vs Grp 3 p =	Grp 2 vs Grp 3 p =
n=		254		105		88		61			
Durchschnittliches Alter bei Intervention		78,5		78,2		79,8		78,3			
Geschlecht											
Männer	76,4%	194	73,3%	77	73,9%	65	85,2%	52	0,934	0,075	0,096
Frauen	23,6%	60	26,7%	28	26,1%	23	14,8%	9	0,934	0,075	0,096
Syntaxscore											
Syntax-Median		18,5		18		12		29			
Kein Syntaxscore zu berechnen	42,5%	108	58,1%	61	39,8%	35	19,7%	12	0,011	<0,01	<0,01
Syntax: Niedriges Risiko	36,2%	92	26,7%	28	56,8%	50	23,0%	14	<0,01	0,595	<0,01
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	21,3%	54	15,2%	16	3,4%	3	57,4%	35	* <0,01	<0,01	* <0,01
Anamnese einer KHK											
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	26,8%	68	12,4%	13	28,4%	25	49,2%	30	<0,01	<0,01	<0,01
Bekannte koronare Herzerkrankung	73,2%	186	87,6%	92	71,6%	63	50,8%	31	<0,01	<0,01	<0,01
Frühere Bypassoperation	42,1%	107	58,1%	61	38,6%	34	19,7%	12	<0,01	<0,01	0,014
Kardiovaskuläre Risikofaktoren											
Diabetes Mellitus	24,8%	63	22,9%	24	31,8%	28	18,0%	11	0,162	0,463	0,060
Arterielle Hypertonie	79,5%	202	77,1%	81	86,4%	76	73,8%	45	0,101	0,624	0,053
Nikotinabusus	5,1%	13	1,0%	1	9,1%	8	6,6%	4	* 0,012	* 0,062	* 0,762
Hyperlipoproteinämie	47,2%	120	46,7%	49	59,1%	52	31,1%	19	0,085	0,050	<0,01
Ergebnisse des Follow ups											
Lebend	68,5%	174	65,7%	69	70,5%	62	70,5%	43	0,482	0,526	0,996
Tot	31,5%	80	34,3%	36	29,5%	26	29,5%	18	0,482	0,526	0,996
MACCE Rate der Überlebenden											
PCI	24,7%	43	36,2%	25	17,7%	11	16,3%	7	0,018	0,023	0,845
Infarkt	4,0%	7	7,2%	5	3,2%	2	0,0%	0	* 0,445	* 0,154	* 0,512
Stroke	7,5%	13	8,7%	6	3,2%	2	11,6%	5	* 0,28	* 0,746	* 0,12

p-Werte ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test (ohne Markierung) oder Fisher's Exact Test (markiert durch *)

Tabellenanhang 4: Männer

	Gesamtkollektiv		OMT		PCI		CABG		Individueller Vergleich der Gruppen		
	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	Grp 1 vs Grp 2	Grp 1 vs Grp 3	Grp 2 vs Grp 3
n=		312		97		129		86	p =		
Durchschnittliches Alter bei Intervention		78,8		78,1		79,5		78,4			
Syntaxscore											
Syntax-Median		22		18		17		30,75			
Kein Syntaxscore zu berechnen	36,9%	115	61,9%	60	37,2%	48	8,1%	7	<0,01	<0,01	<0,01
Syntax: Niedriges Risiko	32,4%	101	23,7%	23	44,2%	57	24,4%	21	<0,01	0,911	<0,01
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	30,8%	96	14,4%	14	18,6%	24	67,4%	58	0,407	<0,01	<0,01
Indikation für Koronarangiographie											
Akutes Koronarsyndrom	37,8%	118	20,6%	20	49,6%	64	39,5%	34	<0,01	<0,01	0,146
Stabile Angina pectoris	62,2%	194	79,4%	77	50,4%	65	60,5%	52	<0,01	<0,01	0,146
Anamnese einer KHK											
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	34,6%	108	15,5%	15	34,9%	45	55,8%	48	<0,01	<0,01	<0,01
Bekannte koronare Herzerkrankung	65,4%	204	84,5%	82	65,1%	84	44,2%	38	<0,01	<0,01	<0,01
Frühere Bypassoperation	36,9%	115	60,8%	59	37,2%	48	9,3%	8	<0,01	<0,01	<0,01
Kardiovaskuläre Risikofaktoren											
Diabetes Mellitus	26,3%	82	25,8%	25	25,6%	33	27,9%	24	0,974	0,745	0,705
Arterielle Hypertonie	77,9%	243	76,3%	74	80,6%	104	75,6%	65	0,431	0,911	0,377
Nikotinabusus	5,4%	17	2,1%	2	8,5%	11	4,7%	4	* 0,045	* 0,422	* 0,413
Hyperlipoproteinämie	46,5%	145	46,4%	45	55,0%	71	33,7%	29	0,198	0,081	<0,01
Ergebnisse des Follow ups											
Lebend	64,1%	200	58,8%	57	66,7%	86	66,3%	57	0,222	0,295	0,953
Tot	35,9%	112	41,2%	40	33,3%	43	33,7%	29	0,222	0,295	0,953
MACCE Rate der Überlebenden											
PCI	21,0%	42	33,3%	19	19,8%	17	10,5%	6	0,067	<0,01	0,141
Infarkt	3,0%	6	7,0%	4	2,3%	2	0,0%	0	* 0,216	* 0,118	* 0,517
Stroke	9,0%	18	10,5%	6	5,8%	5	12,3%	7	0,300	0,768	0,172

p-Werte ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test (ohne Markierung) oder Fisher's Exact Test (markiert durch *)

Tabellenanhang 5: Frauen

	Gesamtkollektiv		OMT		PCI		CABG		Individueller Vergleich der Gruppen		
	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	Grp 1 vs Grp 2	Grp 1 vs Grp 3	Grp 2 vs Grp 3
n=		122		42		60		20	p =		
Durchschnittliches Alter bei Intervention		79,1		80,0		80,1		78,6	p =		
Syntaxscore											
Syntax-Median		21		21		19		33			
Kein Syntaxscore zu berechnen	27,9%	34	35,7%	15	23,3%	14	25,0%	5	0,172	0,399	0,879
Syntax: Niedriges Risiko	38,5%	47	33,3%	14	53,3%	32	5,0%	1	0,046	* 0,024	* <0,01
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	33,6%	41	31,0%	13	23,3%	14	70,0%	14	0,391	<0,01	<0,01
Indikation für Koronarangiographie											
Akutes Koronarsyndrom	50,8%	62	33,3%	14	61,7%	37	55,0%	11	<0,01	0,104	0,598
Stabile Angina pectoris	49,2%	60	66,7%	28	38,3%	23	45,0%	9	<0,01	0,104	0,598
Anamnese einer KHK											
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	49,2%	60	33,3%	14	53,3%	32	70,0%	14	0,046	<0,01	0,192
Bekannte koronare Herzerkrankung	50,8%	62	66,7%	28	46,7%	28	30,0%	6	0,046	<0,01	0,192
Frühere Bypassoperation	27,0%	33	35,7%	15	23,3%	14	20,0%	4	0,172	* 0,252	* 1
Kardiovaskuläre Risikofaktoren											
Diabetes Mellitus	31,1%	38	35,7%	15	31,7%	19	20,0%	4	0,670	0,210	0,318
Arterielle Hypertonie	83,6%	102	88,1%	37	83,3%	50	75,0%	15	0,504	0,190	0,408
Nikotinabusus	1,6%	2	0,0%	0	1,7%	1	5,0%	1	* 1	* 0,323	* 0,44
Hyperlipoproteinämie	43,4%	53	40,5%	17	48,3%	29	35,0%	7	0,433	0,679	0,299
Ergebnisse des Follow ups											
Lebend	69,7%	85	64,3%	27	70,0%	42	80,0%	16	0,544	0,210	0,386
Tot	30,3%	37	35,7%	15	30,0%	18	20,0%	4	0,544	0,210	0,386
MACCE Rate der Überlebenden											
PCI	21,2%	18	29,6%	8	19,0%	8	12,5%	2	0,309	* 0,276	* 0,711
Infarkt	8,2%	7	11,1%	3	9,5%	4	0,0%	0	* 1	* 0,282	* 0,567
Stroke	3,5%	3	0,0%	0	4,8%	2	6,3%	1	* 0,517	* 0,372	* 1

p-Werte ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test (ohne Markierung) oder Fisher's Exact Test (markiert durch *)

Tabellenanhang 6: Diabetiker

	Gesamtkollektiv		OMT		PCI		CABG		Individueller Vergleich der Gruppen		
	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	Grp 1 vs Grp 2	Grp 1 vs Grp 3	Grp 2 vs Grp 3
n=		120		40		52		28	p=		
Durchschnittliches Alter bei Intervention		79,3		78,7		80,5		77,6			
Geschlecht											
Männer	68,3%	82	62,5%	25	63,5%	33	85,7%	24	0,925	0,036	0,036
Frauen	31,7%	38	37,5%	15	36,5%	19	14,3%	4	0,925	0,036	0,036
Syntaxscore											
Syntax-Median		23		21,5		20,5		31,25			
Kein Syntaxscore zu berechnen	30,0%	36	42,5%	17	32,7%	17	7,1%	2	0,334	* <0,01	* 0,013
Syntax: Niedriges Risiko	34,2%	41	30,0%	12	46,2%	24	17,9%	5	0,116	* 0,394	* 0,015
Syntax: Mittleres + hohes Risiko	35,8%	43	27,5%	11	21,2%	11	75,0%	21	0,479	<0,01	<0,01
Indikation für Koronarangiographie											
Akutes Koronarsyndrom	47,5%	57	40,0%	16	46,2%	24	60,7%	17	0,555	0,093	0,214
Stabile Angina pectoris	52,5%	63	60,0%	24	53,8%	28	39,3%	11	0,555	0,093	0,214
Anamnese einer KHK											
Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung	40,8%	49	27,5%	11	38,5%	20	64,3%	18	0,270	<0,01	0,027
Bekannte koronare Herzerkrankung	59,2%	71	72,5%	29	61,5%	32	35,7%	10	0,270	<0,01	0,027
Frühere Bypassoperation	28,3%	34	40,0%	16	30,8%	16	7,1%	2	0,357	* <0,01	* 0,023
Kardiovaskuläre Risikofaktoren											
Arterielle Hypertonie	85,8%	103	85,0%	34	88,5%	46	82,1%	23	0,625	0,753	0,434
Nikotinabusus	5,0%	6	0,0%	0	11,5%	6	0,0%	0	* 0,034	* 1	* 0,086
Hyperlipoproteinämie	47,5%	57	40,0%	16	51,9%	27	50,0%	14	0,256	0,414	0,870
Ergebnisse des Follow ups											
Lebend	58,3%	70	52,5%	21	55,8%	29	71,4%	20	0,755	0,116	0,170
Tot	41,7%	50	47,5%	19	44,2%	23	28,6%	8	0,755	0,116	0,170
MACCE Rate der Überlebenden											
PCI	17,1%	12	33,3%	7	13,8%	4	5,0%	1	* 0,166	* 0,045	* 0,636
Infarkt	1,4%	1	4,8%	1	0,0%	0	0,0%	0	* 0,42	* 1	* 1
Stroke	8,6%	6	14,3%	3	6,9%	2	5,0%	1	* 0,638	* 0,606	* 1

p-Werte ermittelt mittels Chi-Quadrat-Test (ohne Markierung) oder Fisher's Exact Test (markiert durch *)

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung im Alter in Deutschland	15
Tabelle 2: Übersicht Alter, Therapie, Geschlecht	22
Tabelle 3: Indikation und kardiovaskuläre Anamnese	24
Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	24
Tabelle 5: Follow-up	25
Tabelle 6: Gruppenvergleich kardiovaskuläre Risikofaktoren	25
Tabelle 7: Vergleich Indikation, kardiovaskuläre Anamnese	26
Tabelle 8: Vergleich Follow-up	27
Tabelle 9: Akutes Koronarsyndrom: Alter und Geschlechterverteilung	28
Tabelle 10: Akutes Koronarsyndrom: Kardiovaskuläre Anamnese	29
Tabelle 11: Akutes Koronarsyndrom: Syntaxscore	29
Tabelle 12: Akutes Koronarsyndrom: Risikofaktoren	30
Tabelle 13: Akutes Koronarsyndrom: Follow-up	30
Tabelle 14: Stabile Angina pectoris: Alter, Geschlechterverteilung	32
Tabelle 15: Stabile Angina pectoris: Syntaxscore und Anamnese	33
Tabelle 16: Stabile Angina pectoris: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	34
Tabelle 17: Stabile Angina pectoris: Follow-up	34
Tabelle 18: Männer: Anzahl und Alter	36
Tabelle 19: Männer: Syntaxscore, Indikation, Anamnese	37
Tabelle 20: Männer: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	38
Tabelle 21: Männer: Follow-up	38
Tabelle 22: Frauen: Anzahl und Alter	40
Tabelle 23: Frauen: Syntaxscore, Anamnese und Indikation	41
Tabelle 24: Frauen: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	42
Tabelle 25: Frauen: Follow-up	42
Tabelle 26: Diabetiker: Anzahl, Alter, Geschlechterverteilung	44
Tabelle 27: Diabetiker: Syntaxscore, Anamnese, Indikation	45
Tabelle 28: Diabetiker: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	46
Tabelle 29: Diabetiker: Follow-up	46

Tabellenanhang 1: Gesamtes Kollektiv	61
Tabellenanhang 2: Akutes Koronarsyndrom	62
Tabellenanhang 3: Stabile Angina pectoris	63
Tabellenanhang 4: Männer	64
Tabellenanhang 5: Frauen	65
Tabellenanhang 6: Diabetiker	66

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Veränderung der Bevölkerungsanteile von 2000 auf 2013 [Abbildung modifiziert nach DEUTSCHE HERZSTIFTUNG 2014].	3
Abbildung 2: Übersicht von randomisierten Vergleichsstudien der letzten 50 Jahre Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der European Society of Cardiology © European Society of Cardiology (ESC) www.escardio.org [WINDECKER et al. 2014, Eur Heart J <u>35</u> , 2548].	13
Abbildung 3: Ermittlung des Syntaxscores Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der European Society of Cardiology © European Society of Cardiology (ESC) www.escardio.org [WINDECKER et al. 2014, Eur Heart J <u>35</u> , 2550].	19
Abbildung 4: Therapieverteilung: Gesamtkollektiv und Subgruppen	23
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtkollektiv	27
Abbildung 6: Akutes Koronarsyndrom: Verteilung der Therapien	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Akutes Koronarsyndrom	31
Abbildung 8: Stabile Angina pectoris: Verteilung der Therapien	32
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Stabile Angina pectoris	35
Abbildung 10: Männer: Verteilung der Therapien	36
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Männer	39
Abbildung 12: Frauen: Verteilung der Therapien	40
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: Frauen	43
Abbildung 14: Diabetiker: Verteilung der Therapien	44
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Diabetiker	47

7 Literaturverzeichnis

Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002):

Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.

BMJ 324, 71-86.

Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T (2007):

Metaanalysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery.

BMJ 334, 617.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R et al. (2005):

Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.

Lancet 366, 1267-78.

Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP (2010):

What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial.

Circulation 122, 2142–2151.

Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT (2006):

Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials.

J Am Coll Cardiol 48, 1319–1325.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD et al. (2006):
Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.
N Eng J Med 354, 1706–1717.

Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, de Waha S, Lurz P, Schuler G et al. (2013):
Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial.
JACC Cardiovasc Interv 6(1), 20-6.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL et al. COURAGE Trial Research Group (2007):
Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.
N Engl J Med 356, 1503-16.

Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators (2004):
Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease.
N Engl J Med 351, 2058-68.

Brophy JM, Belisle P, Joseph L (2003):
Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis.
Ann Intern Med 138, 777-86.

Bruckenberg, E (2011):
23. Herzbericht 2010
o.Verl., Hannover 2011

Bucher HC, Hengstler P, Schindler, C; Guyatt G (2000):

Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heartdisease: meta-analysis of randomised controlled trials.

BMJ 321, 73–77.

Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS et al. (2010):

Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study.

Lancet 375, 283–293.

CAPRIE Steering Committee (1996):

A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).

Lancet 348, 1329–1339.

Caroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugarman AA (1976):

Urinary free cortisol excretion in depression.

Psychol Med 6, 43–50.

Critchley JA, Capewell S. (2003):

Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review.

JAMA 290, 86-97.

Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S (2006):

Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials.

Lancet 368, 581–588.

Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO (1991):
Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension).

Lancet 338, 1281-5

Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG (2006):
Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials.

Arch Intern Med 166, 787-96.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N (1999):
Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study.

Circulation 99, 779-85.

Deutsche Herzstiftung (Herausgeber) e.V. (2014):

26. Deutscher Herzbericht 2014.

o. Verl., Frankfurt/M. 2014, 17 – 25.

Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B (2010):

Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers.

Am Heart J 160, 88-94.

Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L et al. (2000):

Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group.

Lancet 355, 1575-81.

Fox K; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (2003):

Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study).

Lancet 362, 782-8.

Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. (2010):

Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data.

J Am Coll Cardiol 55, 2435–2445.

Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD (1999):

Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris.

Am J Cardiol 83, 507–514.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O (2008):

Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes.

N Engl J Med 358, 580–591.

Gielen S, Schuler G, Hambrecht R (2001):

Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion.

Circulation 103, E1-E6 .

Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA (2001):

AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association.

Circulation 103, 472-5.

Golomb BA, Chan VT, Evans MA, Koperski S, White HL, Criqui MH (2012):

The older the better: are elderly study participants more non-representative? A cross-sectional analysis of clinical trial and observational study samples.

BMJ Open 2(6), e000833

Grüntzig, A (1978):

Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis.

The Lancet 311, 263.

Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G (2000):

Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease.

N Engl J Med 342, 454-460.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K et al. ESC Committee for Practice Guidelines. (2011):

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).

Eur Heart J 32, 2999-3054.

Heart Protection Study Collaborative Group (2002):

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.

Lancet 360, 7-22.

Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM (2001):

An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons.

Arch Intern Med 161, 1194-203.

Henderson RA, O'Flynn N (2012):

Management of stable angina: summary of NICE guidance.

Heart 98, 500–507.

Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flather M et al. (2009):

Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials.

Lancet 373, 1190-7.

Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA (2004):

The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results.

J Am Coll Cardiol 43, 1743-51.

Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA (2007):

Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease.

Circulation 115, 1082-9.

Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA (2010):

Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease.

Circulation 122, 949–957.

Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL (2009):

The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease.

Am J Med 122, 152-61.

Kaplan EL, Meier P (1958):

Nonparametric estimation from incomplete observations.

J Am Stat Assoc 53, 457-81.

Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, McDonald KM, Owens DK, Hlatky MA, Bravata DM (2008):

Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery.

JACC Cardiovasc Interv 1, 483-91.

Katritsis DG, Ioannidis JP (2005):

Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis.

Circulation 111, 2906-12.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003):

Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.

Lancet 361, 13–20.

Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J (1997):

The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population.

Epidemiology 8, 150-6.

Kelly DJ, McCann GP, Blackman D, Curzen NP, Dalby M, Greenwood JP, Fairbrother K, Shipley L, Kelion A, Heatherington S et al. (2013):

Complete Versus culprit-Lesion only PRimary PCI Trial (CVLPRIT): a multicentre trial testing management strategies when multivessel disease is detected at the time of primary PCI: rationale and design.

EuroIntervention 8, 1190-8.

Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO et al. (2009):

Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies.

Circulation 119, 3198-206.

Laghrissi-Thode F, Wagner W, Pollock B, Johnson PC, Finkel MS (1997):

Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease.

Biol Psychiatry 42, 290–295.

Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009):

Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies.

BMJ 338, b1665.

Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED (2001):

Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes.

JAMA 286, 708–13.

Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC (1986):

Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events.

N Engl J Med 314, 1–6.

MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H (2000):

Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril.

J Am Coll Cardiol 36, 438-43.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A et al. (2013):

2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).

Eur Heart J 34, 2159-219.

McQuaid KR, Laine L (2006):

Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and Clopidogrel in randomized controlled trials.

Am J Med 119, 624e38.

Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ,

Moses JW, Stone GW et al. (2004):

A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation.

J Am Coll Cardiol 44, 1393–1399.

Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N et al. (2013):

Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial.

Lancet 381, 629-38.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C 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.

Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ (2003):

Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).

Eur Heart J 24, 1815–1823.

Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB (1996):

Exaggerated platelet reactivity in major depression.

Am J Psychiatry 153, 1313–1317.

Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G et al. (1997):

Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise.

Circulation 96, 2534- 41.

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ (2004):

Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial.

JAMA 292, 2217–2225.

Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB (2012):

Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients.

J Hypertens 30, 802–810.

Ong HT, Ong LM, Ho JJ (2013):

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials.

ISRN Cardiol 2013, 478597.

Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, Eeckhout E, Erne P, Estlinbaum W, Kuster G et al. (2003):

Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators.

Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial.

JAMA 289, 1117-23.

Pfisterer M; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators (2004): Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME).

Circulation 110, 1213-8.

Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP et al. (2006):

Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy.

Circulation 114, 2019–2025.

Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, Bass T, Pepine C, Texter M, Haber H et al. QUIET Study Group (2001):

The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function.

Am J Cardiol 87, 1058-63.

Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC et al. (2004):

Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial.

Lancet 364, 849–857

Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E (2013):

Dietary advice for reducing cardiovascular risk.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 3, CD002128.

Rehmqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH (1996):

Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS).

Eur Heart J 17, 76–81.

Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG,

Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F et al. (2012):

Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization.

N Eng J Med 367, 1297–309.

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J (1999):

Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy.

Circulation 99, 2192-217.

Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A (2008):

A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease.

J Am Coll Cardiol 52, 894-904.

Sen B, Niemann B, Roth P, Aser R, Schönburg M, Böning A (2012):

Short- and long-term outcomes in octogenarians after coronary artery bypass surgery.

Eur J Cardiothorac Surg 42, e102-7.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ et al. SYNTAX Investigators (2009):

Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease.

N Engl J Med 360, 961-72.

Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW et al. (2005):

The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease.

EuroIntervention 1, 219-27.

Statistisches Bundesamt (2009):

Bevölkerung Deutschlands bis 2060 12. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung,

Begleitheft zur Pressekonferenz vom 18. November 2009, Berlin

Statistisches Bundesamt (2012): Onlinepublikation

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabelle/Lebenserwartung.pdf?__blob=publicationFile.

Statistisches Bundesamt (2013(a)): Fachserie 12: Gesundheit 2011, Reihe 4: Todesursachen in Deutschland.

Statistisches Bundesamt (2013(b)): Fachserie 12: Gesundheit 2011, Reihe 6.2.1: Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle).

Statistisches Bundesamt (2015): Fachserie 12: Gesundheit 2013, Reihe 4: Todesursachen in Deutschland.

Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S (1993):

Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia.

Int J Cardiol 40, 143–153.

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F et al. (2012):

ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)

Eur Heart J 33, 2569-619.

Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators (2005):

Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina.

Eur Heart J 26, 2529-36.

Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators (2009):

Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial.

Eur Heart J 30, 540-8.

Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO (1982):

Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy.

Am J Cardiol 49, 411–419.

Teo K, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, Dzavik V, Taylor D, Yokoyama S, Montague TJ (2000):

Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT).
Circulation 102, 1748-54.

The SOLVD Investigators (1991):

Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.
N Engl J Med 325, 293-302.

TIME Investigators. Writing Committee—Pfisterer M, Bertel O, Erne P, Goy J J, Kuster G, Rickenbacher P, Schindler C, Schonenberger R et al. (2001):

Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial.
Lancet 358, 951-7.

van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D (2000):

The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group.
N Engl J Med 342, 1-8.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R (2009):

Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies.
Lancet 373, 1083–1096.

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P et al. (2014):

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Eur Heart J 35, 2541-619.

Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA et al. (2007):

Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.

N Eng J Med 357, 2001–2015.

Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher LD, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Norris R et al. (1994):

Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration.

Lancet 344, 563-70.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000):

Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.

N Eng J Med 342, 145–153.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A,

Pais P, Varigos J et al. INTERHEART Study Investigators (2004):

Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.

Lancet 364, 937–952.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Tebbe für die Überlassung des interessanten und aktuellen Promotionsthemas sowie für die unermüdliche Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich bei den Oberärzten der kardiologischen Klinik Dr. med. A. Cuneo, Dr. med. D. Härtel, Dr. med. J. Brockmeier, Dr. med. R. Felgendreher und Herrn T. Aschenbrenner für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit, insbesondere beim Ermitteln des Syntax-Scores.

Meinem Bruder Herrn Dipl.-Math. F. John danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.