



FORTBILDUNG INNERE MEDIZIN

Lebenslange Nachbehandlung und Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt

Peter B. Sick, Josef Niebauer, Gerhard Schuler¹

¹ Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Universität Leipzig, Herzzentrum GmbH.

KASUISTIK

Ein 60-jähriger Patient mit langjährigem Hypertonus, diätetisch schlecht eingestelltem Diabetes mellitus mit HbA_{1c} -Werten von 10%, Adipositas (Körpergröße 165 cm, Gewicht 85 kg) sowie Hyperlipoproteinämie kommt nach einem 2-wöchigen stationären Krankenhausaufenthalt wegen eines erlittenen Herzinfarkts in die ärztliche Praxis. Während des stationären Aufenthalts war im Rahmen des akuten Vorderwandinfarkts eine notfallmäßige Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden, die eine koronare Eingefäß-erkrankung mit Verschluss der LAD erbracht hatte. Das Gefäß war mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) rekanalisiert und mit einem Stent versorgt worden. Der Patient wurde aus dem Krankenhaus mit einer Medikation, bestehend aus Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg, Clopidogrel 75 mg, einem Angiotensinkonversionsenzym-(ACE-)Hemmer, einem β -Blocker, einem Statin und einem Diuretikum, entlassen, nachdem er im Rahmen des Myokardinfarkts eine Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung sowie Beinödeme entwickelt hatte. Zurzeit ist der Patient klinisch beschwerdefrei und berichtet, dass er vor dem Akutereignis keine starke Angina pectoris verspürt habe. Beim Treppensteigen seien ihm aber schon eine gewisse Kurzatmigkeit und ein leichtes Druckgefühl in der Brust aufgefallen, denen er jedoch keine wesentliche Bedeutung beigemessen habe.

Beruflich ist der Patient vornehmlich als freier Außendienstmitarbeiter mit dem Auto unterwegs oder am heimischen Schreibtisch tätig. Sportliche Aktivitäten werden verneint, dafür werden ca. zehn Zigaretten am Tag geraucht.

Patienten wie der hier beschriebene gehören zum täglichen Brot in der ärztlichen Praxis. Viele Patienten haben auch schon vor langer Zeit einen symptomatischen oder stillen Myokardinfarkt erlitten, ohne die Symptome richtig zugeordnet oder gar bemerkt zu haben. Anhand dieses Falls sollen im Folgenden wichtige Grundlagen und Erkenntnisse des Herzinfarkts und der medikamentösen Therapie im chronischen Stadium nach Infarkt erörtert werden.

Wichtige Grundlagen der koronaren Herzerkrankung

Symptomatik

Bei der koronaren Herzerkrankung (KHK) kommt es zunächst unbemerkt bereits früh zu Einlagerungen von Lipiden in die Gefäßwände und zu einer Störung der Endothelfunktion. Klinische Symptome im Sinne einer stabilen Angina pectoris („Engegefühl in der Brust“) manifestieren sich erst bei Gefäßeinengungen

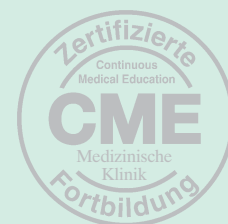


IN KOOPERATION MIT
DER BAYERISCHEN
LANDESÄRZTEKAMMER

Dieser neue Hefteil der Zeitschrift dient der persönlichen Fortbildung der Internisten in Klinik und Praxis. Außerdem lassen sich durch Beantwortung der Fragen am Schluss des Fortbildungsmoduls Punkte für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammer erwerben. Nähere Einzelheiten dazu finden Sie am Schluss. Die Fortbildungspunkte, die Sie hier erwerben können, sind inzwischen bundesweit von den meisten Landesärztekammern anerkannt.

BEIRAT

U.R. Fölsch, Kiel
H.S. Fießl, Haar
G.G. Hofmann, Wiesbaden
H. Hohage, Lingen
T.U. Keil, München
J. Köbberling, Wuppertal
H.-P. Schuster, Hildesheim
K.-H. Usadel, Frankfurt a.M.



URBAN & VOGEL
MEDIEN UND MEDIZIN VERLAGSGESELLSCHAFT

Tabelle 1. Definition der stabilen Angina pectoris.

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

Das akute Koronarsyndrom wird oft durch einen partiellen oder kompletten thrombotischen Verschluss eines Gefäßes durch eine Plaqueruptur hervorgerufen.

von > 50% (Tabelle 1). Die klinische Symptomatik tritt zunächst in der Regel nur bei körperlicher Belastung auf und ist Zeichen einer relativen Mangelversorgung des Myokards bei gesteigertem Sauerstoffbedarf. Ältere Patienten und vor allem Diabetiker, bei denen aufgrund einer Polyneuropathie die Schmerzempfindung gestört sein kann, empfinden oftmals keine Schmerzen. Hier treten die Luftnot und evtl. eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit als erstes Symptom in Erscheinung, man spricht von sog. stummen Myokardischämien [1].

Treten die Beschwerden ohne körperliche Belastung in Ruhe auf, so handelt es sich um ein akutes Koronarsyndrom, bei dem es zu einer Plaqueruptur bzw. -erosion kommt. In deren Folge bildet sich ein plättchenreicher Thrombus, der zu einer deutlichen Reduktion des Blutflusses führen kann mit der klinischen Symptomatik einer instabilen Angina oder bei entsprechender Freisetzung myokardialer Enzyme eines Nicht-ST-Hebungsinfarkts. Ist der Gefäßverschluss komplett, so findet sich ein klassischer ST-Strecken-Hebungsinfarkt. Entzündungsvorgänge, akute körperliche Belastung, Stresssituationen und Koronarspasmen können solche Ereignisse auslösen oder verstärken.

Myokardiales Remodeling nach Herzinfarkt

Remodeling ist die Vergrößerung des linken Ventrikels durch Ausdünnung des Narbengebiets, Hypertrophie und Erweiterung des gesunden Myokardareals.

Nach abgelaufenem Herzinfarkt beginnt das sog. Remodeling des Herzmuskels. Dieses ist gekennzeichnet durch eine Erweiterung der linken Herzkammer nicht nur im Bereich des Narbengewebes selbst, sondern auch durch Umbauvorgänge im Bereich des noch gesunden Herzmuskelgewebes. Zunächst kommt es in der Akutphase zu einer Ausdünnung und Erweiterung der Infarktzone, insbesondere bei ausgedehnten Vorderwandinfarkten. Dies wiederum führt über das Laplace'sche Gesetz zu einer Zunahme der Wandspannung auch im gesunden Myokardareal und zu einer Art Circulus vitiosus einer zunehmenden Ventrikeldilatation [2, 3]. Das Ausmaß der Dilatation des linken Ventrikels ist eng verbunden mit der Infarktgröße und der Offenheit des Infarktgefäßes [4]. Außerdem hängt dieser Prozess der zunehmenden Dilatation von der Aktivierung des lokalen Renin-Angiotensin-Systems im nicht infarzierten Myokardareal ab, was wichtige therapeutische Konsequenzen nach sich zieht [5].

Sinnvolle Diagnostik bei abgelaufenem oder fraglichem Myokardinfarkt

Basisdiagnostik

□ Anamnese

Die Anamnese des Patienten ist oft wegweisend für die weitere Diagnostik und Therapie. Viele Patienten haben schon vor langer Zeit einen Myokardinfarkt erlitten oder dieses Ereignis gar nicht bemerkt, weil die klassischen Zeichen des Infarkts entweder fehlten oder falsch interpretiert wurden. Dennoch ist die Kenntnis der Beschwerden sowie des Vorliegens eines erlittenen Herzinfarkts von eminenter Bedeutung für die weitere Therapieplanung.

Anamnese	• Stabile, belastungsabhängige Angina pectoris: reproduzierbar bei körperlicher oder psychischer Belastung; Verschwinden durch Ruhe oder Nitroglyceringabe • Palpitationen
Ergometrie	• Nur verwertbar, wenn die alters- und geschlechtsspezifische Belastungsstufe erreicht worden ist. Eine Ausbelastung wird gewöhnlich nur bei 36% der Patienten erreicht (Patienten unter β-Blocker: 15%, Patienten ohne β-Blocker: 44%) • Kein Nutzen bei Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit
Risikofaktoren	• Hyperlipidämie • Diabetes mellitus • Arterielle Hypertonie • Rauchen • Adipositas • Familiäre Atherosklerosemanifestation bei Männern vor dem 55. Lebensjahr bzw. bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr (Verwandte ersten Grades) • Psychosoziale Faktoren

Tabelle 2. Basisdiagnostik bei koronarer Herzerkrankung.

Wichtig sind Fragen nach typischer Angina pectoris mit Enge- und/oder Druckgefühl, manchmal auch Brennen hinter dem Brustbein, welches häufiger in den linken, seltener auch in den rechten Arm, Kiefer, Nacken, Oberbauch oder Rücken ausstrahlen kann. Auslöser für die Entstehung der Beschwerden ist eine vermehrte kardiale Belastung durch Blutdruckanstieg, Tachykardie oder bei körperlicher oder emotionaler Belastung, Kälte oder nach einer opulenten Mahlzeit. Die Beschwerden können typischerweise mit Luftnot einhergehen, selten ist die Dyspnoe auch alleiniges Symptom der Angina pectoris (Tabelle 2).

□ Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung sollte ein internistischer Status erhoben werden. Besonderes Augenmerk muss auf die Herzauskultation gelegt werden, ob Zeichen für einen neu aufgetretenen Klappenfehler, beispielsweise eine ischämisch bedingte Mitralinsuffizienz, oder einen Ventrikelseptumdefekt zu finden sind. Der periphere Gefäßstatus an Bein- und Halsgefäßen gibt Hinweise auf eine generelle Atheroskleroseeignung. Dies ist wichtig für die Einschätzung des Operationsrisikos bei geplanter operativer Revaskularisation, bei der ggf. zuvor eine interventionelle oder chirurgische Therapie der Karotiden erfolgen muss. Zeichen der Herzinsuffizienz sind ebenfalls durch Auskultation des Herzens (dritter Herzton) und der Lunge (pulmonale Stauung mit Rasselgeräuschen), durch Palpation der Lebergröße zur Beurteilung einer eventuellen Rechtsherzinsuffizienz sowie durch die Diagnose von peripheren Ödemen zu verifizieren. Schweißausbruch, Blutdruckabfall oder Tachykardie können Zeichen der schweren Herzinsuffizienz sein. Körpergewicht und Körpergröße sind zur Beurteilung des Risikoprofils des Patienten von großer Bedeutung.

□ Ruhe-EKG

Im Ruhe-EKG können Infarktzeichen mit Q-Zacken bei R-Verlust Hinweise auf Lokalisation und Größe eines abgelaufenen Myokardinfarkts geben. Alleinige T-Negativierungen können Zeichen eines abgelaufenen akuten Koronarsyndroms sein, bei dem es noch nicht zu einer transmuralen Schädigung des Myokards gekommen ist. Hier muss u. U. schnell eine weiterführende invasive Diagnostik eingeleitet werden, da jederzeit ein transmurales Infarktgeschehen auftreten kann.

□ Ergometrie

Das Belastungs-EKG ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik der KHK (Tabelle 3), da die weitere Therapieentscheidung auch nach abgelaufenem Herzinfarkt streng von der klinischen Symptomatik und objektivierbaren Ischämie-

Tabelle 3. Indikationen für ein Belastungs-EKG.

Hoher Evidenzgrad	• Mittlere Wahrscheinlichkeit für KHK (auch bei komplettem Rechtsschenkelblock und ST-Senkung < 1 mm im Ruhe-EKG) nach Alter, Symptomen und Geschlecht • V.a. KHK oder bekannte KHK mit signifikanten Veränderungen des klinischen Bildes
Niedriger Evidenzgrad	• Hohe Wahrscheinlichkeit für KHK (nach Alter, Symptomen, Geschlecht) • Niedrige Wahrscheinlichkeit für KHK (nach Alter, Symptomen, Geschlecht) • ST-Senkung > 1 mm im Ruhe-EKG unter Digitalis • Linksventrikuläre Hypertrophiezeichen und ST-Senkung > 1 mm im Ruhe-EKG • Vasospastische Angina pectoris
Keine Indikation	• Frischer (akuter) Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris • Schwere Begleiterkrankungen mit eingeschränkter Lebenserwartung • Geplante operative Revaskularisation

zeichen abhängig ist. Das Belastungs-EKG hat einen hohen Evidenzgrad bei einer in Abhängigkeit von Alter, Symptomen und Geschlecht mittleren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, auch bei Rechtsschenkelblock mit ST-Strecken-Senkung < 1 mV im Ruhe-EKG und bei bekannter KHK oder dem Verdacht auf eine KHK mit signifikanten Änderungen des klinischen Bildes in der letzten Zeit. Besteht bereits aufgrund der klinischen Beschwerdesymptomatik, des Alters und des Geschlechts eine sehr hohe oder auch sehr niedrige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, so ist der Evidenzgrad des Belastungs-EKG eher niedrig, da die klinische Situation ohnehin schon eindeutig ist. Auch bei bereits im Ruhe-EKG vorhandenen ST-Senkungen > 1 mV unter Digitalismedikation sowie bei linksventrikulären Hypertrophiezeichen mit ST-Senkungen > 1 mV und bei vasospastischer Angina pectoris ist der Evidenzgrad des Belastungs-EKG sehr niedrig.

☐ Echokardiographie

Die Echokardiographie kann durch Beurteilung der regionalen Kontraktilität des linken Ventrikels Auskunft über den infolge eines Myokardinfarkts entstandenen lokalen Schaden geben. Die globale Auswurfraction ist hilfreich bei der Beurteilung der prognostischen Wertigkeit von Herzrhythmusstörungen und für die allgemeine Prognose- und Risikoabschätzung. Außerdem können valvuläre oder andere myokardiale Erkrankungen diagnostiziert und ggf. quantifiziert werden.

☐ Stressechokardiographie, Szintigraphie oder Stress-MRT

Eine Stressechokardiographie oder alternativ die Durchführung einer Myokard-szintigraphie oder Kardio-MRT mit Belastung ist dann indiziert, wenn das Ruhe-EKG aufgrund bereits in Ruhe bestehender ST-Senkungen > 1 mm, Linksschenkelblock, Digitalistherapie oder bei Präexzitationssyndrom nicht interpretierbar ist. Bei fehlender körperlicher Belastbarkeit wegen orthopädischer Probleme kann auch eine pharmakologische Belastung mit Dobutamin und ggf. Atropin erfolgen.

☐ Langzeit-EKG

Das Langzeit-EKG ist zur Ischämiediagnostik wenig geeignet und dient zur Beurteilung von Herzrhythmusstörungen, die entweder ursächlich für die Angina-pectoris-Symptomatik sein können oder deren prognostische Wertigkeit insbesondere bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion beurteilt werden soll.

Die Echokardiographie dient der Beurteilung der globalen und regionalen Ventrikelfunktion.

Stressechokardiographie bei Nichtbeurteilbarkeit oder Nichtdurchführbarkeit des Belastungs-EKG.

Langzeit-EKG zur Erkennung relevanter Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei eingeschränkter Ventrikelfunktion aus prognostischer Indikation.

□ Laboruntersuchungen

Ein Lipidstatus mit LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeriden ist zur Beurteilung des koronaren Risikoprofils unerlässlich. Auch die Messung des Nüchternblutzuckers und ggf. des HbA_{1c} ist zur Beurteilung der Zuckerstoffwechsellaage von großer Bedeutung.

Vor invasiver Diagnostik sind zusätzlich ein Blutbild (Thrombozytenzahlen), ein Gerinnungsstatus sowie die Bestimmung von Kreatinin und Elektrolyten im Serum und des TSH (Thyreotropin) zur Diagnostik einer evtl. bestehenden, auch latenten, Hyperthyreose obligat.

Bei instabiler Symptomatik müssen ggf. auch die herzspezifischen Enzyme CK und CK-MB sowie das Troponin bestimmt werden.

Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Die klassischen Risikofaktoren der KHK sind Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Nikotinabusus. Hinzu gekommen sind in den letzten Jahren als anerkannte Risikofaktoren Bewegungsmangel, Adipositas und familiäre Atherosklerosemanifestationen bei Männern vor dem 55. und bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr (Verwandte ersten Grades).

□ Hypertonie

Das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse steigt kontinuierlich mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks. Bereits Blutdruckwerte zwischen 130 und 139 mmHg systolisch, die noch als hochnormal angesehen werden können, führen zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse [6]. Eine konsequente und adäquate Therapie des arteriellen Hypertonus senkt das kardiovaskuläre Risiko signifikant [7–9].

Das Therapieziel liegt bei Blutdruckwerten deutlich $< 130/85$ mmHg, anzustreben sind Werte um $120/80$ mmHg, insbesondere bei Diabetikern und herzinsuffizienten Patienten. Gewichtsnormalisierung, regelmäßiges körperliches Ausdauertraining mit dynamischen Belastungen sowie Limitierung des Alkoholkonsums und eine Reduktion der Kochsalzzufuhr können neben einer strengen medikamentösen Therapie zur Verwirklichung dieses Ziels beitragen.

□ Diabetes mellitus

Diabetes mellitus in Kombination mit KHK stellt eine Hochrisikokonstellation dar, die eine konsequente Behandlung erfordert. Das Hauptziel ist eine normoglykämische Einstellung des Blutzuckers mit HbA_{1c} -Werten $< 6,5\%$. Zudem ist hier auf eine sehr konsequente antihypertensive Einstellung vornehmlich mit ACE-Hemmern aufgrund des nephroprotektiven Effekts zu achten und eine konsequente Gewichtsreduktion auf einen Bodymass-Index (BMI) von maximal $20\text{--}25$ kg/m² anzustreben [10–12].

□ Fettstoffwechselstörungen

Erhöhte Triglyzeride, vor allem aber erhöhte LDL-Cholesterinspiegel bei gleichzeitig verminderten HDL-Cholesterinspiegeln gehen mit einem hochsignifikanten Anstieg des Herzinfarkttrisikos einher. Die konsequente lipidsenkende Therapie führt zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose durch Senkung der Letalität um bis zu 34% und Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse um bis zu 40%. Außerdem kommt es zu einer deutlichen Verlangsamung der Progression der allgemeinen Atherosklerose [13, 14].

Folgende Zielwerte sollten erreicht werden:

- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl bzw. $< 2,6$ mmol/l,
- HDL-Cholesterin > 40 mg/dl bzw. $> 1,0$ mmol/l,
- Triglyzeride < 200 mg/dl bzw. $< 2,3$ mmol/l.

*Lipidstatus und HbA_{1c} .
Bei invasiver Diagnostik Blutbild,
Kreatinin, TSH und Elektrolyte sowie
Gerinnungsstatus. Ggf. Herzenzyme.*

*Der Zielblutdruck von $< 120/80$ mmHg
sollte in jedem Fall erreicht werden.*

*Therapieziel ist eine normoglykämische
Einstellung des Blutzuckers mit HbA_{1c} -
Werten $< 6,5\%$.*

Verzicht auf Rauchen führt zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50%.

Bei einem Bodymass-Index von 27–35 kg/m² sollte innerhalb von 6 Monaten eine Gewichtsreduktion um 5–10%, bei einem Bodymass-Index > 35 kg/m² eine Gewichtsreduktion um > 10% erreicht werden.

Regelmäßiges körperliches Training senkt die Letalität und Morbidität der koronaren Herzerkrankung.

□ Nikotinabusus

Nikotinabusus ist ein bekannter Risikofaktor für die KHK. Zwei Studien, die British Physicians' Study und die U.S. Nurses' Health Study [15, 16], zeigten, dass Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für koronare Ereignisse sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten ist. Lediglich in der Framingham-Studie [17] fand sich ab einem Alter von 65 Jahren kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Auftreten einer KHK. Sicher ist, dass der Verzicht auf Rauchen zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50% beitragen kann [18] und dass dies im Einzelfall eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen zur Verringerung des koronaren Risikos darstellt.

□ Übergewicht

Taillenumfang und BMI korrelieren signifikant mit der Inzidenz von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Störungen der Hämostase, was letztlich zu einer erhöhten Inzidenz auch der KHK beiträgt. Patienten mit einem BMI von 27–35 kg/m² sollten daher innerhalb von 6 Monaten eine Gewichtsreduktion um 5–10% erreichen; bei einem BMI > 35 kg/m² sollte eine Gewichtsreduktion um > 10% innerhalb von 6 Monaten erreicht werden [19].

□ Bewegungsmangel

Ungefähr ein Drittel der Männer und Frauen im Alter zwischen 65 und 75 Jahren sowie 38% der Männer und 51% der Frauen > 75 Jahre berichten, körperlich nicht mehr aktiv zu sein. Körperliche Aktivität erhöht jedoch das HDL-Cholesterin, vermindert Übergewichtigkeit sowie systolischen und diastolischen Blutdruck sogar bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren und verringert die periphere Insulinresistenz, was zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage beitragen kann [20].

Regelmäßiges körperliches Training kann die Morbidität und Letalität von Patienten mit KHK senken und deren Lebensqualität erhöhen [21–23]. Empfohlen wird ein regelmäßiges Ausdauertraining über jeweils 15–60 min drei- bis siebenmal pro Woche bei (40–) 60% der maximalen Leistungsfähigkeit und vor allem im ischämiefreien Bereich [24].

Invasive Diagnostik

□ PROCAM-Score

Um die Gefährdung eines Patienten in Abhängigkeit von Alter und Risikofaktorenkonstellation einschätzen zu können, wurde der sog. PROCAM-Score entwickelt (Tabelle 4). Hier gehen Alter und Ausprägung der koronaren Risikofaktoren in die Berechnung eines Scores ein. Liegt die Summe der erreichten Punkte > 53, so ist der Patient als Hochrisikopatient einzustufen. Das Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis in den folgenden 10 Jahren liegt hier bei 20% [25].

□ Indikationen zur invasiven Diagnostik

Eine klare Indikation für eine weitere invasive Abklärung der KHK mittels Herzkatheteruntersuchung ist eine stabile Angina pectoris auf niedrigem Belastungsniveau, die auf medikamentöse Therapie nicht ausreichend anspricht. Bei Hochrisikopatienten mit einem PROCAM-Score von > 53 besteht unabhängig von der Angina-pectoris-Symptomatik eine Indikation zur invasiven Abklärung, da die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren ein koronares Ereignis zu erleiden, unverhältnismäßig hoch ist. Ein überlebter plötzlicher Herztod, nachweislich maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen, die Einschränkung der linksventrikulären Funktion unklarer Ursache sowie eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit bei typi-

scher Symptomatik und fortgeschrittenem Lebensalter stellen ebenfalls eine Indikation zur invasiven Diagnostik dar (Tabelle 5).

Auf eine invasive Diagnostik sollte in aller Regel verzichtet werden, wenn weder Angina pectoris noch Ischämiezeichen im Belastungstest nachweisbar sind und wenn aufgrund fehlender Bereitschaft des Patienten oder aus anderen Gründen eine weiterführende Therapie nicht in Frage kommt.

Alter (Jahre)	Punkte	LDL-Cholesterin (mg/dl)	Punkte
35–39	0	< 100	0
40–44	6	100–129	5
45–49	11	130–159	10
50–54	16	160–189	14
55–59	21	≥ 190	20
60–65	26		
Raucher		HDL Cholesterin (mg/dl)	
Nein	0	< 35	11
Ja	8	35–44	8
		45–54	5
		≥ 55	0
Diabetes mellitus		Triglyceride (mg/dl)	
Nein	0	< 100	0
Ja	6	100–149	2
		150–199	3
		≥ 200	4
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
< 120	0		
120–129	2		
130–139	3		
140–149	5		
≥ 160	8		
Hochrisikomerkmale: Invasive Diagnostik erwägen bei zukünftigem Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) innerhalb der nächsten 10 Jahre von > 20% (summierter PROCAM-Score > 53)			

Tabelle 4. PROCAM-Score (Prospective Cardiovascular Münster Study) zur Beurteilung der Gefährdung eines Patienten in Abhängigkeit von Alter und Risikofaktoren.

Hoher Evidenzgrad

- Stabile Angina pectoris bereits bei geringer Belastungsintensität
- Hochrisikomerkmale (PROCAM) mit/ohne Angina pectoris
- Überlebter Herztod oder maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen
- Ungeklärter Herzinsuffizienz

Mittlerer Evidenzgrad

- Niedrige/mittlere Vortestwahrscheinlichkeit, kein Ausschluss durch nichtinvasive Diagnostik
- Mittlere/hohe Vortestwahrscheinlichkeit, nichtinvasive Testung aufgrund von Behinderung oder Erkrankungen nicht möglich
- Sicherer Ausschluss einer KHK bei entsprechendem Verdacht berufsbedingt notwendig (z.B. Piloten)
- Hohe Vortestwahrscheinlichkeit, kein Ausschluss durch nichtinvasive Diagnostik

Indikationen im Einzelfall

- Patienten mit stabiler Angina, gutem Ansprechen auf Medikamente, fehlender Ischämienachweis

Keine Indikation

- Z.n. PCI/ACB, keine Angina pectoris, kein Ischämienachweis
- Fehlende Bereitschaft des Patienten zu weiterführender Therapie (PCI/ACB)
- Fehlende therapeutische Konsequenz
- Hohe Komorbidität: Risiko durch Koronarangiographie größer als Nutzen durch Sicherung der Diagnose

Tabelle 5. Evidenzbasierte Indikationsstellung zur invasiven Koronar-diagnostik.

*ASS und Clopidogrel
vermindern die Aggregabilität
der Thrombozyten.*

*β -Rezeptoren-Blocker senken
den kardialen Sauerstoffbedarf,
wirken dadurch antianginös und
führen zu einer signifikanten
Reduktion der kardiovaskulären
Ereignisrate nach Herzinfarkt
und bei Herzinsuffizienz.*

*Reduktion der Nachlast, Verbes-
serung der Endothelfunktion
und Plaquestabilisierung führen
zu einer Reduktion des Risikos
für kardiovaskuläre Ereignisse
wie Reinfarkt und Tod.*

Praktische Konsequenzen für die Therapie

Thrombozytenaggregationshemmer

Sowohl für die Akuttherapie des Myokardinfarkts als auch in der medikamentösen Dauertherapie nach abgelaufenem Infarkt hat ASS einen festen Stellenwert. Nach einer Loading-Dosis im akuten Infarkt von 500 mg sollte eine Dauertherapie mit 75–300 mg lebenslanglich fortgeführt werden. Hierdurch können die Rate nicht-tödlicher Myokardreinfarkte und Schlaganfälle sowie die Gesamtmortalität signifikant gesenkt werden.

Als Alternative zur Behandlung mit ASS bei Unverträglichkeit kommt die Therapie mit Clopidogrel in Betracht. Hier sollte nach einer Loading-Dosis von 300 mg eine Dauertherapie mit 75 mg durchgeführt werden. Clopidogrel wirkt additiv zu ASS, weswegen es postinterventionell nach Implantation eines Stents in Kombination mit ASS über mindestens 4 Wochen zur Verhinderung des Auftretens einer Stentthrombose verabreicht wird. Nach Implantation eines medikamentös beschichteten Stents wird eine mindestens 2- bis 6-monatige, nach intrakoronarer Bestrahlung sogar 6- bis 9-monatige Therapie mit Clopidogrel empfohlen, da hier mit einer verzögerten Endothelialisierung gerechnet werden muss, was die Gefahr einer Stentthrombose über einen längeren Zeitraum erhöht. Nach den Ergebnissen der CURE- und der PCI-Cure-Studie [26, 27] wird nach Auftreten eines akuten Koronarsyndroms eine mindestens 9-monatige Kombinationstherapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel, empfohlen, da hierunter die kardiovaskuläre Ereignisrate signifikant niedriger lag als bei alleiniger ASS-Therapie.

Ticlopidin als Alternative zu Clopidogrel wird nicht mehr empfohlen, da bei gleicher Wirksamkeit mit einer höheren Nebenwirkungsrate, insbesondere einer Knochenmarksuppression mit Leukopenie, gerechnet werden muss.

β -Rezeptoren-Blocker

β -Rezeptoren-Blocker sind in der Therapie der stabilen Angina pectoris als Mittel der ersten Wahl anzusehen, da sie durch eine Senkung des kardialen Sauerstoffbedarfs antianginös wirken und die Belastungstoleranz der Patienten deutlich erhöhen. Außerdem führen sie zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate nach Herzinfarkt und sind auch und gerade bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Reduktion der Letalität indiziert, sofern keine akuten Dekompensationszeichen vorliegen. Außerdem senken sie auch bei Hypertonie die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität. Die verwendeten Substanzen sollten keine intrinsische Aktivität aufweisen, und bei Patienten mit Diabetes mellitus oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollten β_1 -selektive Rezeptorblocker eingesetzt werden. Bei ausgeprägter COPD kann auch alternativ Nebivolol verwendet werden. Gerade bei Herzinsuffizienz hat sich das sowohl auf β - als auch α -Rezeptoren wirksame Carvedilol als besonders effektiv herausgestellt [28].

ACE-Hemmer

Durch eine ACE-Hemmer-Therapie wird über eine Senkung des peripheren Widerstands der arterielle Blutdruck als einer der kardialen Risikofaktoren sehr effizient behandelt. Diese Reduktion der Nachlast erweist sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz als besonders vorteilhaft und trägt gleichzeitig zur Verhinderung des sog. Remodelings bei. Außerdem werden die Endothelfunktion der Gefäße verbessert und die Neigung zu atherothrombotischen Ereignissen verringert. Vasculotoxische Effekte von Angiotensin II wie Stimulation verschiedener Faktoren, die zu einem Aufbrechen der bindegewebigen Deckschicht atherosklerotischer Plaques beitragen, werden ebenfalls durch die Gabe von ACE-Hemmern verringert. Auf diese Weise wirken ACE-Hemmer stabilisierend auf Plaques und reduzieren das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Reinfarkt und Tod. Trotz der Tatsache, dass die meisten negativen Einflüsse des Angiotensins II über Angiotensin-I-Rezeptoren vermittelt werden, haben sich Angiotensin-I-Rezeptor-Antago-

nisten bislang den ACE-Hemmern nicht als überlegen erwiesen. Sie kommen als Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit (vor allem Husten) und eingeschränkt bei Niereninsuffizienz in Betracht [29–31] und können bei der Herzinsuffizienztherapie zusätzlich zu ACE-Hemmern verabreicht werden (CHARM-Studie).

Calciumantagonisten

Calciumkanalblocker wie Diltiazem, Verapamil, Amlodipin, Nifedipin und andere senken die Nachlast durch periphere Vasodilatation und reduzieren die Kontraktilität des Myokards. Auf diese Weise wirken sie antianginös; eine Reduktion der Letalität konnte jedoch für keine der Substanzen in klinischen Studien nachgewiesen werden. Sie sind daher nur als Ergänzung zur symptomatischen Therapie der Angina pectoris geeignet. Beachtet werden muss die Gefahr bradykarder Herzrhythmusstörungen vor allem mit AV-Blockierungen bei Verwendung von Calciumantagonisten des Nicht-Dihydropyridin-Typs; insbesondere sollte eine Kombination mit einem β -Blocker wegen der Gefahr höhergradiger AV-Blockierungen vermieden werden. Kurz wirksame dihydropyridinartige Calciumantagonisten wiederum sind in der Zeit bis 4 Wochen nach Herzinfarkt und bei instabiler Angina kontraindiziert, da sie eine unerwünschte Reflextachykardie auslösen können. Aufgrund dieser Tatsachen ist die Anwendung von Calciumantagonisten in der chronischen Therapie nach Myokardinfarkt stark in den Hintergrund gedrängt worden [28].

Nitrate und andere NO-Donatoren

Durch Nitrate wird über eine Reduktion der Vor- und Nachlast der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt. Dadurch werden Symptomatik und Belastungstoleranz verbessert, eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Letalität ist jedoch in keiner Studie belegt. Sie werden daher nur zur symptomatischen Behandlung eingesetzt. Zur Vermeidung einer Tachyphylaxie sollte ein nitratfreies Intervall eingehalten werden, welches u.U. mit der Gabe von Molsidomin überbrückt werden kann. Bei der Verordnung von Nitraten ist besonders die Wechselwirkung mit Sildenafil und anderen Phosphodiesterase-5-Hemmern zu beachten, die zu lebensbedrohlichen Blutdruckabfällen führen können. Weitere Einschränkungen sind bei Vorliegen einer Aortenstenose sowie bei hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie, insbesondere bei gleichzeitig bestehendem Volumenmangel, zu beachten [28].

Lipidsenkende Therapie

Zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels bei Patienten mit KHK und abgelaufenem Myokardinfarkt werden in erster Linie Statine verwendet. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass diese Substanzen neben einer Senkung des Cholesterins zusätzliche Effekte aufweisen. So wirken sie antiinflammatorisch [32], antithrombotisch [33, 34] und erhöhen die endotheliale Stickstoffmonoxidproduktion [35]. Man nimmt an, dass diese Mechanismen zu einer Stabilisierung der Plaques beitragen und auf diese Weise eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und eine verbesserte Langzeitüberlebensrate bewirken (Tabelle 6).

Kombiniert man die medikamentöse Therapie mit entsprechender cholesterinreicher Diät (ballaststoffreich, > 20 g/Tag; fettarm, < 10% der Gesamtkalorienzahl mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren) und körperlichem Training, so ist eine ausreichende Senkung des Cholesterins nahezu bei jedem Patienten zu erreichen.

In Ausnahmefällen bei Nichterreichbarkeit der Zielwerte für LDL-Cholesterin ist nach neuen Gesichtspunkten eine Therapie mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib indiziert. Diese Substanz ist in der Lage, additiv zu einer bestehenden Statintherapie neben einer Senkung der Triglyzeride die LDL-Cholesterinwerte um weitere 15–18% zu senken, ohne die mit hoch dosierten Statin-gaben assoziierte Leber- und Muskelttoxizität zu steigern und ohne zusätzliche

Calciumkanalblocker sind nur zur symptomatischen Therapie geeignet und beeinflussen nicht die Prognose.

Lediglich symptomatische Therapie ohne Verbesserung der Prognose.

Statine senken den LDL-Cholesterinspiegel, wirken antiinflammatorisch und antithrombotisch, erhöhen die endotheliale Stickstoffmonoxidproduktion und führen auf diese Weise zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Tabelle 6. Primär- und Sekundärpräventionsstudien zur Senkung des kardiovaskulären Risikos.

Primärprävention

- WOSCOPS 31% Risikoreduktion für nichttödliche Myokardinfarkte und Tod
- AFCAPS/TexCAPS 40% Risikoreduktion für tödliche und nichttödliche Myokardinfarkte

Sekundärprävention:

- MMS 34% Risikoreduktion für nichttödliche Koronarereignisse
- LIPID 24% Risikoreduktion für nichttödliche Myokardinfarkte und koronar bedingte Todesfälle
- CARE 24% Risikoreduktion für nichttödliche Myokardinfarkte und koronar bedingte Todesfälle

WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study

AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study

LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

CARE: Cholesterol and Recurrent Events

Tabelle 7. Medikamentöse Therapie nach Infarkt.

Acetylsalicylsäure (ASS)

- Alle Patienten mit diffuser Koronarsklerose bzw. KHK; bei Unverträglichkeit oder nach akutem Koronarsyndrom Clopidogrel

β-Blocker

- Senken Mortalität
- Bei Diabetes mellitus und COPD β_1 -selektive Rezeptorblocker oder Carvedilol
- Bei Herzinsuffizienz senken Carvedilol, Bisoprolol und Metoprolol die Mortalität

ACE-Hemmer

- Senken Mortalität
- Vermindern Remodeling

Langwirkende Calciumantagonisten vom Nifedipintyp

- Keine Reduktion der Mortalität
- Bei Herzinsuffizienz kontraindiziert

Nitrate und NO-Donatoren

- Bei symptomatischer KHK

Statine

- Unabhängig vom Cholesterinspiegel

Ezetimib

- Falls LDL-Zielwert trotz Statinen nicht erreicht wird

intensives körperliches Training

- 3–5 x/Woche Ausdauertraining von jeweils 30 min Dauer im submaximalen Bereich (entspricht ca. 70% der maximalen Herzfrequenz)

Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hervorzuheben [36]. Bezüglich einer Verbesserung der Prognose müssen jedoch weitere Studien abgewartet werden, da Langzeiterfahrungen mit dieser Substanz noch nicht vorliegen.

Nur bei Unverträglichkeit oder Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen muss auf die Gabe von Statinen verzichtet und eine entsprechende Cholesterinsenkung auf anderem Wege erreicht werden, wie z.B. durch Gabe von Fibraten oder Nikotinsäure.

Risikofaktorenmanagement

Eine entsprechende Beratung des Patienten hinsichtlich Lebensstilveränderungen wie Gewichtsabnahme, Umstellung der Diät und Nikotinverzicht sowie eine konsequente medikamentöse Therapie der Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus können zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate unserer Patienten beitragen.

Lebensstilveränderungen wie Gewichtsabnahme und Nikotinverzicht sowie Diätumstellung sind neben Behandlung der Risikofaktoren wesentliche Bestandteile der Therapie.

Fazit für die Praxis

Aus obigen Ausführungen lässt sich für unseren eingangs geschilderten Patienten ableiten, welche Therapiemaßnahmen sinnvoll erscheinen. Neben der Therapie der koronaren Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie durch Lebensstilveränderungen, Ernährungsumstellung, Gewichtsabnahme, regelmäßiges körperliches Training und konsequente medikamentöse Behandlung gibt es wichtige Substanzen, die in der Dauertherapie der KHK insbesondere nach Myokardinfarkt eine wesentliche Rolle spielen. So ist die Therapie mit ASS in den ersten 9 Monaten nach akutem Koronarsyndrom und zur Verhinderung einer Stentthrombose in Kombination mit Clopidogrel, β -Rezeptoren-Blockern, ACE-Hemmern und Statinen von essentieller Wichtigkeit für den Patienten, da hierdurch die Langzeitprognose hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und des Überlebens signifikant verbessert wird (Tabelle 7). Letztlich muss aber auch unser Patient seinen Anteil dazu beitragen, durch Umstellung der Lebensgewohnheiten mit regelmäßiger körperlicher Betätigung und Einstellung des Rauchens sowie konsequente Einnahme der Medikamente die Prognose zu verbessern.

Literatur

- Davies SW. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. *Br Med Bull* 2001;59:17–27.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161–72.
- Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol* 1991;68:1D–6D.
- Braunwald E, Kim CB. Late establishment of patency of the infarct-related artery. In: Julian D, Braunwald E, eds. *Acute myocardial infarction*. London: Saunders, 1994:147–62.
- Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:80–6.
- Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al. 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* 2000;342:1–8.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
- Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288: 2998–3007.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583–92.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316:823–8.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diabetes mellitus Typ 2. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 057/012K, 2002 (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/diab012k.htm>).
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–98.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–6.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–11.
- Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993;119:992–1000.
- Castelli WP, Wilson PW, Levy D, et al. Cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Cardiol* 1989; 63:12H–9H.
- Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988; 319:1365–9.
- Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341:427–34.
- Williams PT. Coronary heart disease risk factors of vigorously active sexagenarians and septuagenarians. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:134–42.
- Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–90.
- Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96:2534–41.
- Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86:1–11.
- Gohlke H, Kubler W, Mathes P, et al. [Recommendations for comprehensive risk reduction for patients with coronary heart disease, vascular diseases and diabetes. Distributed by the leadership of the German Society of Cardiology – Heart- and Vascular Research. Produced by request of the Committee of Clinical Cardiology by the Prevention Project Group.] *Z Kardiol* 2002;91:Suppl 2:61–2.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–5.

26. Gerschutz GP, Bhatt DL. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable? *Am Heart J* 2003;145:595–601.
27. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
28. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092–197.
29. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159–68.
30. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89:18A–25A.
31. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
32. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839–44.
33. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643–50.
34. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1286–93.
35. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:234–41.
36. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125–34.

Korrespondenzanschrift

*Dr. Peter B. Sick
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie
Universität Leipzig
Herzzentrum GmbH
Strümpellstraße 39
04289 Leipzig
Telefon (+49/341) 865-0
Fax -1177
E-Mail: sickp@medizin.uni-leipzig.de*