



Stellungnahme zur kritischen Bewertung der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur chronischen koronaren Herzerkrankung

Aus der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK in Kooperation mit der DGIM und der DGPR

Julinda Mehilli^{1,18} · Lars Eckardt^{2,18} · Ulrich Laufs³ · Jana Boer^{4,18} · Ralf Birkemeyer^{5,18} · Stephan Frantz^{6,18} · Volker Schächinger⁷ · Felix Mahfoud^{8,18} · Christian Perings^{9,18} · Alexander Ghanem¹⁰ · Axel Linke^{11,18} · Dirk Westermann¹² · Georg Ertl¹³ · Bernd Nowak¹⁴ · Norbert Henke¹⁵ · Eike Langheim¹⁶ · Holger Thiele¹⁷

Zusammenfassung



Die nationalen Versorgungsleitlinien geben Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, die auf aktuellen, repräsentativen und methodisch hochwertigen Studien basieren und die klinische Realität in Deutschland widerspiegeln sollen, um patientenzentrierte Handlungsempfehlungen zu bieten. Die aktuelle NVL zur chronischen koronaren Herzerkrankung (NVL-CCS) erfüllt diese Anforderungen jedoch nur unzureichend. Im Widerspruch zur wissenschaftlichen Evidenz und den Europäischen Leitlinien wird in der NVL-CCS der ungenaue Marburger Herz-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung verwendet, ebenso wie eine feste Dosisstrategie der cholesterinsenkenden Statintherapie. Die prognostischen Vorteile einer Myokardrevaskularisation werden verneint, und die Empfehlungen zur Auswahl der Modalität der Myokardrevaskularisation bei komplexer KHK beruhen auf einer unkritischen und möglicherweise voreingenommenen Interpretation der vorhandenen Evidenz. Die Entscheidungshilfen für Patienten, die eine invasive Koronarangiographie oder Myokardrevaskularisation benötigen, sind weder evidenzbasiert noch praxisnah und wirken häufig verwirrend. Vor diesem Hintergrund haben die DGK, DGIM und DGRM beschlossen, die NVL-CCS nicht zu konsentieren und regen eine Überarbeitung der Leitlinien an.

Schlüsselwörter

Angina pectoris · Statine · Kardiale Revaskularisierung · Bypassoperation · Stent

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.

Weitere Informationen zu den Affiliations der Autoren befinden sich auf der letzten Artikelseite.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Diese Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-erkrankungen e.V. (DGPR) bezieht sich auf ausgewählte Aspekte der Diagnostik und Behandlung des chronischen Koronarsyn-

droms, wie sie in der neuesten nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) [1, 2] bewertet werden.

Die NVL geben Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen und sollten daher auf aktuellen, repräsentativen und methodisch hochwertigen Studien basieren. Gleichzeitig besteht die Notwendigkeit, dass diese Erkenntnisse die

Tab. 1 Zusammenfassung der kritischen Punkte der NVL zur CCS	
#	Kritische Punkten
1	Fokussierung ausschließlich auf ein Symptom Angina pectoris ohne Berücksichtigung weiterer Beschwerden wie Dyspnoe als Angina-Äquivalent
2	Empfehlung des wenig aussagekräftigen Marburger Herz-Scores zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden stenosierenden KHK
3	Festhalten an der Fest-Dosis-Strategie anstatt der evidenzbasierten, international empfohlenen Zielwertstrategie
4	Einordnung von Ezetimib und Bempedoinsäure als Ersatz für eine Statintherapie, anstatt als sinnvolle Kombinationspartner zur weiteren LDL-Cholesterinsenkung
5	Dichotomie der Statin-Indikation bei 75-Jährigen
6	Entscheidungshilfe für Patienten, die eine invasive Koronarangiographie benötigen, sind weder evidenzbasiert noch praxisnah und führen eher zu Verwirrung
7	Infragestellung der Bedeutung der Myokardrevaskularisation für die Prognoseverbesserung
8	Unkritische und willkürliche Interpretation der Evidenz bei der Auswahl der Modalität zur Myokardrevaskularisation

klinische Realität in Deutschland und Europa widerspiegeln, um patientenzentrierte Handlungsempfehlungen zu geben. Entscheidende Abweichungen von internationalen Empfehlungen wie den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum Management des chronischen Koronarsyndroms (CCS) [3] sollten anhand wissenschaftlicher Studiendaten belegt und begründet werden. Diese Ansprüche wurden leider in der neuen NVL des CCS nur unvollständig erfüllt, sodass sich die DGK entschlossen hat, die vorgestellte NVL trotz Beteiligung bei der Erstellung nicht zu konsentieren [1].

Aus kardiologischer und internistischer Sicht gibt es mehrere entscheidende und kritische Punkte in der NVL, welche nicht korrekt dargestellt sind und deren Umsetzung die Versorgung von Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder etablierter KHK in Deutschland verschlechtern könnte (■ Tab. 1). Das könnte die im westeuropäischen Vergleich geringere Lebenserwartung von 1,7 Jahren in Deutschland, die vor allem durch die unzureichende kardiovaskuläre Primär- und Sekundärprävention bedingt ist, weiter negativ beeinflussen [2].

1. Der Fokus der *Beschwerdesymptomatik* in der NVL liegt primär auf dem Thoraxschmerz und ignoriert Dyspnoe als Angina-Äquivalent als eine der wichtigsten klinischen Erscheinungsformen des CCS. Dyspnoe ist insbesondere bei älteren Patienten das Leitsymptom. Besonders bei Frauen treten eher atypische Symptome wie

Luftnot, Leistungsschwäche, Müdigkeit, vermehrtes Schwitzen, Übelkeit und Schmerzen im Oberbauchbereich, rechter Körperhälfte, Schulter- und Nackenbereich auf [3, 4]. Dyspnoe als eines der Angina-Äquivalente geht mit dem gleichen Ausmaß an Myokardischämie wie die typische stabile Angina pectoris einher und ist bei Patienten mit obstruktiver KHK außerdem mit einer höheren Mortalität und häufig einer schweren Ausprägung der KHK verbunden [3, 5, 6]. Daher ist die fast ausschließliche Fokussierung auf Thoraxschmerz und das Negieren von Dyspnoe als Angina-Äquivalent in der NVL als falsch zu werten.

2. In der NVL-CCS wird der *Marburger Herz-Score* (MHS) als empfohlener Test zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden stenosierenden KHK herangezogen. Dieser Score wurde im Jahr 2010 entwickelt und basiert auf folgenden Faktoren: Alter, Geschlecht, Vorliegen einer klinisch relevanten vaskulären Erkrankung (KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Erkrankung), der Annahme des Patienten, dass der Brustschmerz kardialen Ursprungs ist, einer Verschlimmerung des Brustschmerzes bei körperlicher Belastung sowie dessen Nicht-Reproduzierbarkeit durch Abtasten bei einer körperlichen Untersuchung. Es werden weder wichtige Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder Rauchen berücksichtigt, welche das Auftreten einer

KHK auch in jüngeren Lebensjahren begünstigen, noch Hochrisikofrauen unter dem 40. Lebensjahr, da Frauen erst menopausal ab 55 Jahren in den Score einfließen [7, 8]. Der MHS wurde an einer eher kleinen Kohorte von 1249 Patienten entwickelt, darunter 672 in einer Validierungskohorte. Das mittlere Alter lag mit nur 49 bzw. 47 Jahren in beiden Kohorten in einer niedrigen Risikogruppe. Eine systematische Strategie zum Nachweis einer KHK durch invasive oder nichtinvasive Koronarangiographie wurde nicht durchgeführt [9]. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse, die verschiedene Risikoscores im Primärversorgungssetting verglichen hat, konnte keine Überlegenheit des MHS bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für ein akutes Koronarsyndrom (AKS) und schwere kardiovaskuläre Ereignisse („major adverse cardiovascular events“, MACE) zeigen. Die Sensitivität lag bei 75 % und die Spezifität bei 44 %, was keinen Vorteil gegenüber der klinischen Beurteilung durch den Hausarzt ergab [10]. Der MHS wird daher auch in Deutschland nicht routinemäßig eingesetzt.

International anerkannte und leitlinienempfohlene Modelle zu einer Risikofaktoren adjustierten klinischen Wahrscheinlichkeit (RF-CL-Modelle) einer stenosierenden KHK, die in Kohorten mit über 50.000 Individuen validiert wurden, zeigen stattdessen eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Bewertung einer stenosierenden KHK. Im Vergleich zu älteren Modellen wie dem in den ESC-Leitlinien von 2019 verwendeten Ansatz verdreifacht das RF-CL-Modell die Anzahl der Personen, die als mit sehr geringem Risiko ($\leq 5\%$) für eine stenosierende KHK eingestuft werden (38 % vs. 12 %). Gleichzeitig sagt es jährliche Ereignisraten für Herzinfarkt und Tod von 0,5 % bei sehr geringem Risiko, 1,1 % bei geringem Risiko und 2,1 % bei mittlerem Risiko voraus [3, 11–13]. Bei Individuen mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit ($\leq 5\%$) für eine stenosierende KHK sind keine weiteren diagnostischen Tests erforderlich, es sei denn, die Symptome persistieren und nichtkardiale

Ursachen wurden ausgeschlossen. Dies (RF-CL-Modelle) trägt zur Vermeidung unnötiger Untersuchungen bei und erfüllt somit das Wirtschaftlichkeitsgebot in der Diagnostik und Therapie des CCS. Der allenfalls mäßig validierte MHS, wie in der NVL vorgeschlagen, ist vor diesem Hintergrund nicht zu empfehlen.

3. Die Empfehlung für eine *Feste-Dosis-Strategie als gleichwertig zur Zielwertstrategie der cholesterinsenkenden Statintherapie* steht im Widerspruch zur vorhandenen Evidenz. Cholesterin ist kausal (sowohl ausreichend als auch notwendig) für die Entstehung von Atherosklerose verantwortlich [14]. Die NVL-CCS erkennt die Notwendigkeit der Statingabe als Mittel der ersten Wahl bei allen Patienten mit KHK, unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterinspiegels. Zudem empfiehlt die NVL-CCS, die LDL-Cholesterinspiegel auf einen Zielwert von < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige Reduktion des Ausgangswerts zu senken. In Anbetracht dieser Erkenntnisse ist die Bevorzugung der Festen-Dosis-Strategie für die Statintherapie anstelle einer Zielwertstrategie nicht nachvollziehbar und steht im Widerspruch zur Empfehlung eines Zielwertes und zu anderen internationalen Leitlinien [3, 15–20]. Die kumulative Evidenz, die aus mehreren Studien, einschließlich randomisierter Studien, abgeleitet wurde, zeigt, dass der physiologisch normale LDL-Cholesterinspiegel sowie die Schwelle für die Progression der Atherosklerose unter 55 mg/dl liegen [14, 21, 22]. Ein dauerhaft niedriger LDL-Spiegel ist in zahlreichen Beobachtungs- und genetischen Studien mit einem verringerten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert [14, 21–23]. Die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien und deren Metaanalysen zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko bei bereits mit Statinen behandelten Patienten durch eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels auch bei niedrigen LDL-Spiegeln weiter reduziert wird [24–29]. Aus diesem Grund wurde ein

LDL-Cholesterinspiegel von 55 mg/dl als Zielwert der Statintherapie in der Sekundärprävention zu Recht in verschiedenen internationalen Leitlinien und Positionspapieren festgelegt [24–30].

Der Nutzen des Erreichens eines LDL-Cholesterinzielwerts zur Reduktion der Mortalität und MACE ist also gut belegt, wohingegen nur eine randomisierte Studie existiert, die eine Zielwertstrategie mit einer festen Dosisstrategie verglichen hat. Die LODESTAR-Studie zeigte die Nichtunterlegenheit der Zielwertstrategie im Vergleich zur Hochdosis-Statin-Strategie bezüglich der 3-Jahres-MACE-Rate bei KHK-Patienten [31]. Die Studie weist jedoch wichtige Limitationen auf – ein offenes Studiendesign sowie identische LDL-Kontrollen in beiden Gruppen (in 6 Wochen und dann in den Intervallen 3, 6, 12, 24 und 36 Monate nach Therapiebeginn). Dies führte dazu, dass in 10% bzw. 20% der Studienpatienten in den Hochdosis-Statin- und Zielwertstrategie-Gruppen zusätzlich Ezetimib verabreicht wurde.

Die Studie zeigte, dass eine individualisierte Strategie zur Anpassung cholesterinsenkender Therapien durch regelmäßige Arztbesuche und Laborkontrollen erfolgreich zum Erreichen des LDL-Cholesterin-Zielwertes beiträgt [31]. Eine Empfehlung für eine Feste-Dosis-Strategie ist hingegen durch diese Studie weder begründet noch zielführend.

Mit der Treat-Stroke-to-Target liegt eine große positive randomisierte Titrationstudie zur Lipidsenkung bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall vor, welche die Pathophysiologie der LDL-Cholesterin-abhängigen Risikoreduktion belegt [30].

Die aktuelle internationale und deutsche Zielwertaufreichung für LDL-Cholesterin liegt bei nur etwa 20% [32, 33]. Es ist nicht anzunehmen, dass eine feste Dosisstrategie der Statintherapie zu einer höheren Zielwertaufreichung führt. Eine verbesserte Therapieadhärenz sollte zudem durch umfangreiche Aufklärungsarbeit [<https://www.lipidliga.de>] sowie durch einen intensivier-

ten Kontakt zwischen Arzt und Patient gefördert werden.

4. *Empfehlung zu nicht Statin-basierten cholesterinsenkenden Therapieoptionen* steht im Widerspruch zur vorhandenen Evidenz. Ezetimib und Bempedoinsäure-Therapie sind im Regelfall kein Ersatz für die Statintherapie, sondern sinnvolle Kombinationspartner im Rahmen einer Zielwertorientierten Therapiestrategie [27, 34]. Randomisierte Evidenz zeigt eine deutlich höhere LDL-Cholesterol-Reduktion mittels Kombinationstherapie im Vergleich zur Dosiserhöhung der Statintherapie [35, 36]. Die fehlende Aussage zu PCSK9-Inhibitoren ist methodisch nicht konsistent, da alle Subgruppen aus randomisierten kontrollierten Studien ohne Ausnahme zeigen, dass die relative Risikoreduktion pro LDL-Cholesterinsenkung konsistent ist, d. h. sich nicht zwischen Personen mit und ohne überlebten Myokardinfarkt (sog. „Primärprävention“ nach DEGAM) unterscheiden [28, 29].
5. Die fehlende Heterogenität der Effekte von LDL-Cholesterinsenkung bei *älteren Menschen* ist klar bewiesen, es liegen zahlreiche positive Registerstudien vor [37–39]. Somit besteht inhaltlich und methodisch kein Anlass für eine Dichotomie der Statinindikation bei über 75-Jährigen.
6. *Entscheidungshilfen für Patienten, die eine invasive Koronarangiographie benötigen*, sind weder evidenzbasiert noch praxisnah und wirken häufig verwirrend. Die unsachgemäße Vorgabe, eine diagnostische Untersuchung nur nach Unterzeichnung eines Einverständnisses für einen operativen Eingriff durchzuführen, der in > 95% der Fälle nicht notwendig ist, verdeutlicht einen realitäts- und patientenfernen Charakter dieser Empfehlungen.
 - 6.1. *Daten aus dem Deutschen Herzbereich-Update 2024:*

Die vollstationäre Hospitalisationsrate aufgrund ischämischer Herzkrankheiten lag im Jahr 2022 bei 638 pro 100.000 Einwohner, wobei 85% der Betroffenen älter als 65 Jahre waren. Aortokoronare Bypassoperationen bzw. aorto-

koronare Bypassoperationen in Kombination mit einer Klappen-chirurgie werden derzeit bei 8,3 % aller Myokardrevaskularisationen und 3,5 % bzw. 4,5 % der Patienten, die sich einer diagnostischen invasiven Koronarangiographie unterzogen, durchgeführt [40].

6.2. Wissenschaftliche Evidenz aus randomisierten Studien:

Randomisierte Studien, die eine PCI mit einer aortokoronaren Bypassoperation bei CCS-Patienten verglichen haben, zeigen eine starke Selektion des Patientenkollektivs. Der Altersdurchschnitt dieser Kohorten liegt unter 65 Jahren, sodass die eingeschlossenen Patienten ein niedriges operatives Risiko aufweisen [3, 41–44]. Diese Studienpopulationen repräsentieren nur eine Minderheit der CCS-Patienten, die in der heutigen klinischen Praxis behandelt werden.

7. *Die Myokardrevaskularisation bei KHK verbessert insbesondere die Symptomatik und Lebensqualität, aber auch die Prognose von Patienten mit obstruktiver KHK.* Die in der NVL-CCS berücksichtigte Evidenz weist einige Lücken auf und deckt sich nicht mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Die ISCHEMIA-Studie hat gezeigt, dass eine initial invasive Therapie im Vergleich zur konservativen Therapie die 5-Jahres-Myokardinfarktrate signifikant senken kann [45, 46]. Während der verlängerten Nachbeobachtung im Rahmen der ISCHEMIA-EXTEND-Studie wurde eine absolute Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 2,2 % (adjustierte Hazard Ratio (HR) 0,78; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,63–0,96) bei Patienten mit einer initial invasiven Strategie mit Revaskularisation nachgewiesen. Dieser Nutzen war besonders ausgeprägt bei Patienten mit schwerer KHK [47, 48]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 25 randomisierten Studien mit 19.806 Patienten untermauert die Ergebnisse der ISCHEMIA-EXTEND-Studie [47]. Langfristig zeigten sich bei einer initial invasiven Strategie eine Reduktion der Myokardinfarktra-

te um 26 % sowie eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität um 21 %. In den untersuchten Studien wurde die Myokardrevaskularisation überwiegend durch PCI durchgeführt. Die prognostische Verbesserung ist jedoch unabhängig von der gewählten Revaskularisationsmodalität nachweisbar [49]. Basierend auf dieser Evidenz ist die Myokardrevaskularisation nicht nur zur Verbesserung der Symptomatik, sondern auch zur Verbesserung der Prognose, insbesondere bei Patienten mit schwerer KHK, indiziert. Dies wird in der aktuellen NVL mit der alleinigen Fokussierung auf eine Bypassoperation nicht ausreichend berücksichtigt.

8. *Selektion der Modalität der Myokardrevaskularisation bei Patienten mit komplexerer KHK.* Die wenigen randomisierten Studien, die eine PCI mit einer Bypassoperation in diesem Patientenkollektiv verglichen haben [41–43], weisen folgende Besonderheiten auf:
- Patientenmerkmale:* Die untersuchten Patienten zeichnen sich durch ein niedriges operatives Risiko aus und sind relativ jung (Durchschnittsalter zwischen 60 und 66 Jahren).
 - Selektives Patientenkollektiv:* In 4 großen Studien, die sich auf Patienten mit Hauptstammstenosen konzentrierten, wurden zwischen März 2005 und Januar 2015 insgesamt 4394 Patienten in 260 Zentren randomisiert. Dies entspricht einer Randomisierungsrate von etwa 1,7 Patienten pro Zentrum und Jahr und unterstreicht die besondere Selektion der Studienpatienten [41].
 - Zeitliche und technologische Einflüsse:* Die Studien wurden in einer Phase durchgeführt, in der sich die koronare Intervention für komplexe Anatomien noch in Entwicklung befand. Verwendet wurden ältere Generationen von Medikamenten-freisetzenden Stents, die mit höheren Raten von Stentthrombosen und Myokardinfarkten assoziiert waren. Strategien zur Läsionsvorbereitung im Rahmen der Koronarintervention (sogenannte percutaneous coronary intervention, PCI) waren noch nicht ausgereift. Im Vergleich

dazu führen aktuelle Verfahren wie Flussreserve-gesteuerte und intrakoronar-bildgebungssteuerte PCI bei komplexen Läsionen zu signifikant geringeren Raten an Myokardinfarkten und schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) [50–54].

Trotz dieser Limitationen, die die Ergebnisse zugunsten der Bypassoperation verzerren könnten, zeigen die Studien keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen PCI und Bypassoperation sowohl nach 5 Jahren (11,2 % vs. 10,2 %; HR 1,10 [95 %-KI 0,91–1,32], $p=0,33$; absolute Risikodifferenz 0,9 %) als auch nach 10 Jahren (22,4 % vs. 20,4 %; HR 1,10 [95 %-KI 0,93–1,29], $p=0,25$; absolute Risikodifferenz 2,0 %) [41].

Fazit für die Praxis

- Die genannten Aspekte werfen wesentliche Fragen hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlage und der praktischen Anwendbarkeit der aktuellen NVL zur chronischen KHK auf.
- Vor diesem Hintergrund regen die DGK, DGIM und DGPR eine Überarbeitung der vorliegenden NVL unter Berücksichtigung der dargestellten Evidenz an, um den Prinzipien einer bestmöglichen patientenzentrierten Versorgung gerecht zu werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Julinda Mehilli

Medizinische Klinik I – Kardiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, LAKUMED Kliniken – Krankenhaus Landshut-Achdorf
Achdorfer Weg 3, 84036 Landshut, Deutschland
julinda.mehilli@lakumed.de

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

Literatur

- (2024) CKS N. https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004L_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf
- Grigoriev P, Sauerberg M, Jasilionis D, van Raalte A, Klusener S (2024) Mortality trends in Germany in an international context. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 67:493–503. <https://doi.org/10.1007/s00103-024-03867-9>
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiarriello GA et al (2024) ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024(45):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
- Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE et al (2016) Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 133:916–947. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>
- Nanna MG, Wang SY, Damluji AA (2023) Management of Stable Angina in the Older Adult Population. *Circ Cardiovasc Interv* 16:e12438. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012438>
- Rozanski A, Gransar H, Sakul S, Miller RJH, Han D, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LEJ, Berman DS (2023) Increasing frequency of dyspnea among patients referred for cardiac stress testing. *J Nucl Cardiol* 30:2303–2313. <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03375-4>
- Sedlak T, Herscovici R, Cook-Wiens G, Handberg E, Wei J, Shufelt C, Bittner V, Reis SE, Reichel N, Pepine C et al (2020) Predicted Versus Observed Major Adverse Cardiac Event Risk in Women With Evidence of Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: A Report From WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *J Am Heart Assoc* 9:e13234. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013234>
- Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, Blumenthal RS (2006) Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 184:201–206. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.004>
- Bosner S, Haasensritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Hani AM et al (2010) Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 182:1295–1300. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100212>
- van den Bulk S, Manten A, Bonten TN, Harskamp RE (2024) Chest Pain in Primary Care: A Systematic Review of Risk Stratification Tools to Rule Out Acute Coronary Syndrome. *Ann Fam Med* 22:426–436. <https://doi.org/10.1370/afm.3141>
- Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, Botker HE, Hoffmann U, Douglas PS, Wijns W, Bax J, Nissen L, Lynggaard V et al (2020) Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 76:2421–2432. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.585>
- Zhou J, Zhao J, Li Z, Cong H, Wang C, Zhang H, Wang X, Ma Y, Li C, Guo Z (2022) Coronary calcification improves the estimation for clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in patients with borderline pretest probability. *Eur J Prev Cardiol* 29:e105–e107. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab036>
- Bjerking LH, Winther S, Hansen KW, Galatius S, Botchner M, Prescott E (2022) Prediction models as gatekeepers for diagnostic testing in angina patients with suspected chronic coronary syndrome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 8:630–639. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac025>
- Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ et al (2020) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 41:2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
- Aygun S, Tokgozoglu L (2022) Comparison of Current International Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm11237249>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR et al (2016) ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016(37):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE et al (2018) AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019(139):e1082–e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D et al (2021) ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021(42):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, Francis GA, Genest J, Gregoire J, Grover SA et al (2021) Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 2021(37):1129–1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
- Banach M, Reiner Z, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, Bytyci I, Ceska R, Cicero AFG, Dudek D et al (2024) 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs* 84:1541–1577. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02105-5>
- Ference BA, Braunwald E, Catapano AL (2024) The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol* 21:701–716. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01039-5>
- O'Keefe JH Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R (2004) Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 43:2142–2146. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.046>
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska-KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr., Flack JM (2012) Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60:2631–2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
- Wang N, Fulcher J, Abeyesuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, Wilcox I, Keech A, Rodgers A, Lal S (2020) Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:36–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2)
- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP (2018) Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels. A Meta-analysis. *Jama Cardiol* 3:823–828. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2258>
- Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A et al (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW et al (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *n Engl J Med* 372:2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman S et al (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *n Engl J Med* 376:1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA et al (2018) Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *n Engl J Med* 379:2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M et al (2020) A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *n Engl J Med* 382:9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>
- Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, Hong BK, Kang WC, Lee JY, Lee JB, Yang TH, Yoon J, Ahn CM et al (2023) Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 329:1078–1087. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2487>
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferrieres J et al (2023) Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 29:100624. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100624>
- Sturzebecher PE, Tunnemann-Tarr A, Tuppsch K, Laufs U (2023) Treatment and LDL cholesterol adjustment in patients with high and very high cardiovascular risk in Germany compared with Europe—data from the SANTORINI registry. *Dtsch Med Wochenschr* 148:55–64. <https://doi.org/10.1055/a-2009-5077>
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J

- et al (2023) Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 388:1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
35. Sydhom P, Al-Quraishi B, El-Shawaf M, Osman MT, Naji N, Awwad N, Shehata N, Osama M, Sergany H, Maurice KF et al (2024) The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs. high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 24:660. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04144-y>
 36. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoglul LS, Connolly DL, Gerrits AJ, Stroes ESG, Masana L et al (2022) Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 43:830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>
 37. Cholesterol Treatment Trialists C. (2019) Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 393:407–415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1)
 38. Xu W, Lee AL, Lam CLK, Danaei G, Wan YF (2024) Benefits and Risks Associated With Statin Therapy for Primary Prevention in Old and Very Old Adults: Real-World Evidence From a Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med* 177:701–710. <https://doi.org/10.7326/M24-0004>
 39. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS (2020) Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 396:1637–1643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1)
 40. Herzbericht(2024)<https://epaper.herzstiftungde/#8>
 41. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, Kappetein AP, Park SJ, Park DW, Christiansen EH et al (2021) Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 398:2247–2257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02334-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02334-5)
 42. Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Holmes DR Jr., Curzen N, Davierwala P, Noack T et al (2019) Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 394:1325–1334. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31997-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31997-X)
 43. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V et al (2018) Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 391:939–948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30423-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9)
 44. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, Hamza TH, Shah B, Stefanini GG, Sidhu MS et al (2019) Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol* 73:629–638. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.001>
 45. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, Berger JS, Reynolds HR, Bangalore S, Boden WE, Lopes RD, Demkow M, Perna PG et al (2021) Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different

Statement on the critical evaluation of the national treatment guidelines on chronic coronary artery disease. From the Committee for Clinical Cardiovascular Medicine of the German Cardiac Society in cooperation with the German Society for Internal Medicine and the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases

The national treatment guidelines provide recommendations for the diagnostics and treatment based on current, representative and methodologically high-quality studies, they are intended to reflect the clinical reality in Germany and provide patient-centered recommendations; however, the current national guidelines for chronic coronary artery disease (NVL-CCS) do only insufficiently meet these requirements. Contradictory to scientific evidence and European guidelines, the NVL-CCS recommend the inaccurate Marburg heart score to assess the probability of obstructive coronary artery disease and a fixed-dose strategy for cholesterol-lowering statin treatment. The prognostic benefits of myocardial revascularization are denied and the recommendations for selecting the modality of myocardial revascularization in complex coronary artery disease are based on an uncritical and potentially biased interpretation of the available evidence. The decision aids for patients who require invasive coronary angiography or myocardial revascularization are neither evidence-based nor practical and often appear confusing. Against this background, the German Cardiac Society (DGK), the German Society for Internal Medicine (DGIM) and the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases (DGPR) have decided not to consent to the NVL-CCS and recommend a revision of the guidelines.

Keywords

Angina pectoris · Statins · Myocardial revascularization · Bypass surgery · Stent

- Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation* 143:790–804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047987>
46. Redfors B, Stone GW, Alexander JH, Bates ER, Bhatt DL, Biondi-Zoccai G, Caldonazo T, Farkouh M, Rahuoma M, Puskas J et al (2024) Outcomes According to Coronary Revascularization Modality in the ISCHEMIA Trial. *J Am Coll Cardiol* 83:549–558. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.002>
 47. Hochman JS, Anthonopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, Mavromichalis S, Chang M, Contreras A, Rosenberg Y et al (2023) Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation* 147:8–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714>
 48. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, Picard MH, Kwong RY, O'Brien SM, Huang Z et al (2021) Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation* 144:1024–1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755>
 49. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, Valgimigli M, Curzen N, Kandzari DE, Bonaca MP et al (2021) Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 42:4638–4651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>
 50. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, Klaus V, MacCarthy PA, Manoharan G, Oldroyd KG et al (2015) Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 386:1853–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00057-4)
 51. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, Ueyama HA, Kampaktis PN, Takagi H, Mehran R, Stone GW, Bhatt DL, Mintz GS et al (2023) Comparison of Intravascular Imaging, Functional, or Angiographically Guided Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 82:2167–2176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.823>
 52. Chen H, Hong L, Xi G, Wang H, Hu J, Liu Q, Yang L (2023) Prognostic value of quantitative flow ratio in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention therapy: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 10:1164290. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1164290>
 53. Holm NR, Andreasen LN, Neghabat O, Laanmets P, Kumsars I, Bennett J, Olsen NT, Odenstedt J, Hoffmann P, Dens J et al (2023) OCT or Angiography Guidance for PCI in Complex Bifurcation Lesions. *N Engl J Med* 389:1477–1487. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307770>
 54. Lee JM, Choi KH, Song YB, Lee JY, Lee SJ, Lee SY, Kim SM, Yun KH, Cho JY, Kim CJ et al (2023) Intravascular Imaging-Guided or Angiography-Guided Complex PCI. *N Engl J Med* 388:1668–1679. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geographische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Affiliations

¹ Medizinische Klinik I – Kardiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, LAKUMED Kliniken – Krankenhaus Landshut-Achdorf, Landshut, Deutschland; ² Klinik für Kardiologie II – Rhythmologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ³ Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁴ Kardiologische Praxis, Erfurt, Deutschland; ⁵ Herzklinik Ulm, Ulm, Deutschland; ⁶ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁷ Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin, Herz-Thorax-Zentrum Fulda, Klinikum Fulda, Fulda, Deutschland; ⁸ Universitäres Herzzentrum Basel, Universitätsspital Basel, Klinik für Kardiologie und Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB), Basel, Schweiz; ⁹ Med. Klinik I, Kardiologie, Pneumologie und Intensivmedizin, St.-Marien-Hospital Lünen, Kath. Klinikum Lünen-Werne, Lünen, Deutschland; ¹⁰ Medizinische Klinik II – Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Asklepios Klinik Nord – Heidberg, Heidberg, Deutschland; ¹¹ Klinik für Innere Medizin und Kardiologie, Herzzentrum Dresden GmbH, Universitätsklinik an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ¹² Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ¹³ Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ¹⁴ CCB, Cardioangiologisches Centrum Bethanien, AGAPLESION BETHANIEN KRANKENHAUS, Medizinisches Versorgungszentrum, Frankfurt a. M., Deutschland; ¹⁵ VAMED, Rehaklinik Damp, Deutschland; ¹⁶ Reha-Zentrum Seehof der DRV-Bund, Teltow, Deutschland; ¹⁷ Universitätsklinik für Kardiologie, Herzzentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹⁸ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland