

I N I T I A T I V E

*Arznei & Vernunft*

Vernünftiger Umgang mit Medikamenten

# Koronare Herzerkrankung

1. AUFLAGE, JANUAR 2009

## INHALTSVERZEICHNIS

Präambel .....	3
Vorwort .....	4
Vorbemerkung .....	5
Die Expertengruppe und das Arznei & Vernunft-Team .....	6
<b>1. Epidemiologie .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Definition und Therapieziele.....</b>	<b>8</b>
<b>3. Diagnostik .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Abschätzung des kardiovaskulären Risikos .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Therapie.....</b>	<b>18</b>
<b>6. Genderspezifische Aspekte .....</b>	<b>25</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>27</b>

### Geschlechtsneutralität

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird jeweils nur die männliche Form der Bezeichnung von Personen (z.B. Patient) verwendet. Damit ist aber immer sowohl die weibliche als auch die männliche Form gemeint.

## IMPRESSUM

### Medieninhaber und Verleger:

Arznei & Vernunft

### Postadressen:

c/o: Pharmig, Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs

Garnisongasse 4/1/6, 1090 Wien, Tel.: +43/1/40 60 290, e-mail: office@pharmig.at, www.pharmig.at, ZVR-Zahl: 319425359

c/o: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Kudmannngasse 21, 1031 Wien, Tel.: +43/1/711 32-3800, e-mail: presse@hvb.sozvers.at, www.sozialversicherung.at

### Produktion:

Reprozwölf Spannbauer Ges.m.b.H.&CoKG, Fockygasse 29-31, A-1120 Wien

### Cover:

© fotolia

## PRÄAMBEL

Die vorliegende Broschüre der Initiative „Arznei & Vernunft“ zum Thema „Koronare Herzerkrankung“ ist aus einer bemerkenswerten Kooperation zwischen einigen der wichtigsten ExpertInnen Österreichs auf dem Gebiet der Prävention, der Sozialmedizin und der praktisch-klinischen Kardiologie entstanden. Geschehen ist dies unter den Auspizien der Partner im Gesundheitssystem, die sich zur Initiative „Arznei & Vernunft“ zusammengeschlossen haben – Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Wirtschaftskammer/Pharmig, Ärztekammer und Apothekerkammer – und die am Prozess des Entstehens dieses Kompendiums beteiligt waren.

Dabei haben alle ExpertInnen in ihren Beiträgen zu den einzelnen Themenkreisen ihr Wissen der rezenten wissenschaftlichen Situation als auch die Erkenntnisse der bestehenden internationalen Guidelines eingebracht. Eine durch ökonomischen Druck bedingte Veränderung der internationalen Empfehlungen hat dabei nicht stattgefunden.

So ist aus diesem Büchlein eigentlich ein Lehrbuch zur Epidemiologie, Diagnostik und medikamentösen Therapie der koronaren Herzerkrankung entstanden, das den derzeitigen Stand des Wissens widerspiegelt. Das sollte dem praktisch tätigen Kollegen die Möglichkeit geben, sein Wissen nicht nur aufzufrischen, sondern dabei auch dem Patienten die modernste und sinnvollste Therapie zukommen zu lassen.

Die nicht-medikamentöse Therapie hat einen breiten Raum bekommen, dies entspricht dem derzeitigen Wissensstand. Sowohl für die Primärprophylaxe bei einem Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil als auch für die Sekundärprävention nach einem kardiovaskulären Ereignis gelten dieselben Empfehlungen der nicht-medikamentösen Therapie. Dass bei einem Menschen mit einem entsprechenden Risikoprofil nicht ausschließlich die passive Verabreichung von Medikamenten, sondern nur die Kombination mit aktivem und bewusstem Gegensteuern eine dauerhafte Verbesserung seiner klinischen Situation bewirken bzw. sichern kann, ist ja heutzutage schon Allgemeinwissen geworden.

Behandlungsrichtlinien wurden früher von manchen KollegInnen als Bevormundung in der Ausübung der ärztlichen Kunst angesehen. Mittlerweile ist allerdings in allen Sparten der Medizin klar geworden, dass das „follow the guidelines!“ nicht ein Ruf zur Disziplinierung ist, sondern das ärztliche Handeln erleichtert und vielfach absichert, jedenfalls aber den Spielraum im Arzt-Patientenverhältnis eher erweitert.

Dementsprechend ist dieser Initiative große Aufmerksamkeit und breite Akzeptanz zu wünschen!

Georg Gaul  
Leiter der II. Med. Abteilung  
Hanusch-KH  
Wien

## VORWORT

**Sehr geehrte Frau Doktor,**

**sehr geehrter Herr Doktor,**

Herz-Kreislaufkrankungen, zu denen unter anderem auch die koronare Herzkrankheit zählt, sind mit Abstand die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Auch in Österreich starben im vergangenen Jahr 32.864 Menschen an Herzinfarkt, Schlaganfall und anderen Herz-Kreislauf-Leiden.

Immer häufiger erkranken auch jüngere Menschen, was zumeist auf bestimmte Verhaltensweisen wie etwa Rauchen und Bewegungsmangel zurückzuführen ist. Durch eine gesunde Lebensweise und rechtzeitige Behandlung bestehender Erkrankungen kann die Gefahr einer koronaren Herzerkrankung deutlich reduziert werden.

Deshalb fasst unsere neue Leitlinie „Prävention und Therapie der koronaren Herzerkrankung“ der Initiative „Arznei & Vernunft“ nicht nur die wichtigsten Fakten zum aktuellen diagnostischen und therapeutischen Verfahren praxisbezogen und stichwortartig zusammen, sondern enthält auch Tipps zur Vorbeugung.

Erstmals seit dem Bestehen der Initiative besteht für Sie außerdem die Möglichkeit, auch die Quellenangaben und Evidenzgrade der Leitlinie einzusehen. Aufgrund des Umfangs und der Lesbarkeit finden Sie die Literaturangaben online und zum Download unter:

[www.sozialversicherung.at/arnzeiundvernunft](http://www.sozialversicherung.at/arnzeiundvernunft)

[www.aerztekammer.at](http://www.aerztekammer.at)

[www.apotheker.or.at](http://www.apotheker.or.at)

[www.pharmig.at](http://www.pharmig.at)

Wir hoffen, dass auch diese Leitlinie Sie in Ihrem Dialog mit dem Patienten unterstützt.

An dieser Stelle möchten wir uns auch bei der Expertengruppe, bestehend aus international anerkannten SpezialistInnen, die in ehrenamtlicher Arbeit maßgeblich zum Gelingen dieser Leitlinie beigetragen haben, bedanken.

Vielen herzlichen Dank!

### **Dr. Josef Kandlhofer**

Hauptverband der österreichischen  
Sozialversicherungsträger  
Generaldirektor

### **Dr. Hubert Dreßler**

Pharmig – Verband der  
pharmazeutischen Industrie Österreichs  
Präsident  
Wirtschaftskammer Österreich  
Fachverband chemische Industrie

### **Mag. pharm. Heinrich Burggasser**

Österreichische Apothekerkammer  
Präsident

### **Prim. MR Dr. Walter Dorner**

Österreichische Ärztekammer  
Präsident

## VORBEMERKUNG

### Quellen/Auswahl und Empfehlungen

Entsprechend dem geplanten Vorgehen zur Erstellung der Arznei & Vernunft Leitlinien wurden aufbereitete Evidenzdarlegungen aus internationalen Leitlinien genutzt. Inhaltliche Grundlage der Empfehlungen sind nachstehend genannte Quell-Leitlinien:

American Heart Association, Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update<sup>I</sup>

European Society of Cardiology, European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice<sup>II</sup>

European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines, Guidelines on the Management of stable angina pectoris 2006<sup>III</sup>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Risk estimation and prevention of CVD 2007<sup>IV</sup>

### Auswahl der Leitlinien

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf der Grundlage einer systematischen Leitlinien-Recherche. Die durchgeführte Recherche ist unter dem Titel „Leitliniensuche KHK“ publiziert. (<http://www.hauptverband.at/mediaDB/123938.PDF>)

Von der Expertengruppe wurden die Qualitätskriterien nach AGREE als Qualitätsmerkmale angewandt, welche eine Leitlinie erfüllen sollte, um als Quell-Leitlinie dienen zu können.

Einer Ergänzung bedurfte das Kapitel der Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit in Österreich. Die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie wurden entsprechend dem österreichischen Erstattungskodex<sup>V</sup> modifiziert.

### Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die vorliegende Leitlinie orientiert sich am Schema der European Society of Cardiology.

Die Empfehlungsgrade der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurden nicht verändert.

Studienbedingt liegen für medikamentöse Maßnahmen die höchsten Empfehlungsgrade vor, da sich Medikamentenwirkungen durch randomisierte klinische Studien (RCTs) besser nachweisen lassen als die Wirksamkeit anderer Maßnahmen wie Ernährung oder Bewegung. RCTs, die die höchste Evidenz aufweisen, sind aufgrund ihres Studiendesigns nicht geeignet, Maßnahmen der Lebensstilmodifikation zu untersuchen.

Empfehlungs-/ Evidenzgrad	Evidenz
A	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	eine randomisierte klinische Studie oder mehrere große nicht randomisierte Studien
C	Expertenkonsens und/oder kleine Studien, retrospektive Studien

Graduierung der Empfehlungsgrade aufgrund der Stärke der Evidenz nach European Society of Cardiology

<sup>I</sup> Mosca et al JACC, 2007; 49:1230–50 (Circulation 2007;115:1481-15019)

<sup>II</sup> European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.

<sup>III</sup> Fox et al. Eur Heart J. 2006 Jun;27(11):1341-81

<sup>IV</sup> <http://www.sign.ac.uk>

<sup>V</sup> [http://www.sozialversicherung.at/portal/index.html?ctrl:cmd=render&ctrl>window=esvportal.channel\\_content.cmsWindow&p\\_menuid=64704&p\\_tabid=5](http://www.sozialversicherung.at/portal/index.html?ctrl:cmd=render&ctrl>window=esvportal.channel_content.cmsWindow&p_menuid=64704&p_tabid=5)

# DIE EXPERTENGRUPPE UND DAS ARZNEI & VERNUNFT-TEAM



**Univ. Prof. Dr. Klaus Klaushofer**  
 Ärztlicher Direktor,  
 4. Med. Abt., Hanusch-KH,  
 LB-Institut f. Osteologie



**Prim. Dr. Georg Gaul**  
 Vorstand 2. Med. Abt.,  
 Hanusch-KH



**Univ. Prof. Dr. Mirko Hirschl**  
 Vorstand Ambulanz  
 f. Gefäßkrankheiten,  
 Hanusch-KH



**Univ. Prof. Dr. Kurt Huber**  
 Vorstand 3. Med. Abt.,  
 Wilhelminenspital



**MSc Mag. Dr. Majid Reza Kamyar**  
 Österr. Apothekerkammer



**Univ. Doz. Dr. Reinhold Katzenschlager**  
 Ambulanz f. Gefäßkrankheiten,  
 Hanusch-KH



**Prim. Dr. Gert Klima**  
 Chefarzt  
 Steiermärkische  
 Gebietskrankenkasse



**Dr. MPH Astrid Knopp**  
 Steiermärkische  
 Gebietskrankenkasse



**Univ. Prof. Dr. Irene Lang**  
 Universitätsklinik  
 f. Innere Medizin II, Wien



**Mag. Christoph Lechner**  
 Österr. Apothekerkammer



**Univ. Prof. Dr. Markus Müller**  
 Vorstand Universitätsklinik für  
 Klinische Pharmakologie, Wien



**MR Dr. Norbert Muß**  
 Chefarzt  
 Salzburger  
 Gebietskrankenkasse



**Univ. Prof. Dr. Max Pichler**  
 Vorstand Universitätsklinik  
 f. Innere Medizin II, Paracelsus  
 Med. Privatuniv., Salzburg



**Univ. Prof. Dr. Peter Placheta**  
 Boehringer Ingelheim  
 Austria GmbH



**Dr. Susanne Rabady**  
 Vizepräsidentin der ÖGAM,  
 Projektleitung „Ebm-Guidelines  
 für Allgemeinmedizin“



**Univ. Prof. Dr. Anita Rieder**  
 Institut f. Sozialmedizin,  
 Medizinische Universität Wien



**Dr. MPH Irmgard Schiller-Frühwirth**  
 Evidence Based Economic  
 Healthcare, Hauptverband d.  
 österr. Sozialversicherungsträger



**Univ. Doz. Ing. Dr. Gerhard Stark**  
 Vorstand Abt. f. Innere Medizin,  
 LKH Deutschlandsberg



**Univ. Doz. Dr. Otto Traindl**  
 Ärztlicher Direktor,  
 I. Med. Abt., LK Mistelbach



**Dr. Barbara Valenta**  
 Medical Director  
 Technical Assessment,  
 Baxter BioScience



**Univ. Prof. Dr. Thomas Wascher**  
 1. Med. Abt.,  
 Hanusch-KH



**Dr. Günther Wawrowsky**  
 Obmann Bundeskurie  
 Niedergelassene Ärzte



**Univ. Prof. Dr. Franz Weidinger**  
 Vorstand 2. Med. Abt.,  
 KH Rudolfstiftung



**Univ. Prof. Dr. Michael Wolzt**  
 Universitätsklinik für  
 Klinische Pharmakologie, Wien

**Projektmanagement:** Mag. Susanne Führlinger (für den Hauptverband), Brigitte Kindler (für die Pharmig/WKO)

## 1. EPIDEMIOLOGIE

Herz-Kreislaufkrankungen sind in den westlichen Ländern für 45% der Gesamtmortalität verantwortlich. Die Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den meisten Ländern in den letzten 30 Jahren um 24-28% gesunken.<sup>1,2</sup> Bei den koronaren Herzerkrankungen (KHK) konnte in den meisten europäischen Ländern ein Rückgang von 32% bei Männern und 30% bei Frauen beobachtet werden. In den USA gab es sogar Verbesserungen von 63% bei Männern und 60% bei Frauen.<sup>3</sup> Betrachtet man die entsprechenden Mortalitätsraten der letzten 20 Jahre für unter 65-jährige in Österreich, so gab es ebenfalls einen Rückgang von rund 60% für beide Geschlechter.<sup>4</sup> 45% des Rückgangs sind auf Verbesserungen der Therapie von KHK und 55% auf die Reduktion der Risikofaktoren zurückzuführen, vor allem auf den Rückgang des Rauchens und die Behandlung der Hypertonie.<sup>1,2,5,6,7,8</sup> In letzter Zeit ist der Rückgang jedoch im Wesentlichen durch eine Verbesserung der medikamentösen Therapie bedingt und weniger durch geeignete Präventionsmaßnahmen.<sup>9</sup>

Laut Statistik Austria wurden in Österreich 2006 fast 38% der Todesfälle durch Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems verursacht, wobei ischämische Erkrankungen, im Speziellen der akute Myokardinfarkt, mit 52,4% den größten Teil ausmachten.<sup>10</sup> Dabei liegt die Sterblichkeit für ischämische Erkrankungen allgemein bei beiden Geschlechtern bei rund einem Fünftel aller Todesursachen. Für den Myokardinfarkt liegt die Sterblichkeit der Männer bereits im mittleren Alter deutlich über dem der Frauen.<sup>4</sup> Somit sind Herz-Kreislaufkrankungen die Todesursache Nummer 1 in Österreich, noch vor Krebserkrankungen (29%).<sup>10</sup> In einer Hochrechnung von Fallzahlen für Herz-Kreislaufmortalität für die Jahre 2010 bzw. 2020 auf Basis der Fallzahlen für 2005 kam die Statistik Austria auf einen deutlichen Anstieg. Bei den über 80-jährigen ergaben die Berechnungen eine Zunahme von 9.100 (2005) auf 10.400 (2010) bzw. 12.200 (2020) für ischämische Erkrankungen. Bei den Herzinfarkten ergibt sich ein prognostizierter Anstieg von 2.900 auf 3.100 bzw. 3.600.<sup>4</sup>

Steptoe und Marmot haben sich eingehend mit sozioökonomischen und psychobiologischen Aspekten koronarer Herzerkrankungen beschäftigt und dabei signifikante Einflussfaktoren nicht nur zwischen den Geschlechtern, sondern auch aufgrund von Faktoren wie Zugang zum Gesundheitswesen, perinatale und „early childhood experiences“ oder soziale Schicht feststellen können.<sup>11</sup>

Weitere beeinträchtigende Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind Herzinsuffizienz und Hypertonie. Die European Society of Cardiology repräsentiert Länder mit einer Bevölkerung von mehr als 900 Millionen Menschen, davon sind mit einer Prävalenz von 2% geschätzte 10 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz erkrankt.<sup>12</sup> Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter steil an.<sup>13,14</sup>

Die Risikofaktoren für KHK wie Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck sind durch die demographische Entwicklung und den ungesunden Lebensstil wieder im Steigen begriffen. Da die meisten Herz-Kreislaufkrankungen jedoch durch einfache Lebensstilmodifikationen wie gesunde Ernährung, Sport und Nichtrauchen verhindert oder zumindest hinausgezögert werden können, ist hier ein besonderes Augenmerk auf die Prävention zu legen.<sup>15</sup> In der INTERHEART-Studie wurde unter anderem ermittelt, dass 90% der „population attributable risks“ (PAR) für einen ersten Myokardinfarkt auf potentiell beeinflussbare Risikofaktoren zurück zu führen sind.<sup>16</sup> Die Herausforderungen für die Zukunft liegen dabei in erster Linie in der Implementierung geeigneter Guidelines, der Erhöhung des Bewusstseins bei Ärzten und Patienten und der adäquaten und ausreichenden Behandlung der Betroffenen. Außerdem ist die Therapietreue der Patientinnen und Patienten zu erhöhen.<sup>17</sup> Ein valides Konzept, um in der Versorgung und Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen, im Speziellen KHK, Verbesserungen zu erreichen, stellt die integrierte Versorgung dar.<sup>18</sup>

## 2. DEFINITION UND THERAPIEZIELE

### 2.1. DEFINITION

Der koronaren Herzerkrankung liegt ein Prozess zugrunde, der durch die Bildung von atherosklerotischen Plaques in den Gefäßen zu strukturellen Veränderungen der Herzkranzgefäße führt. Im Frühstadium der Erkrankung sind das Lipideinlagerungen in der Gefäßwand und Störungen der endothelialen Funktion ohne klinische Symptome, im fortgeschrittenen Stadium resultiert in Folge einer signifikanten Stenose ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, welches sich in der Regel als Angina pectoris äußert.

Die klinischen Manifestationen der koronaren Herzerkrankung sind Angina pectoris, das akute Koronarsyndrom, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Diese führen die Todesursachenstatistik in Österreich an.



### 2.2. ZIELE VON PRÄVENTION UND THERAPIE BEI DER KORONAREN HERZERKRANKUNG

Hauptziel ist, die Progredienz der zugrunde liegenden Atherosklerose zu verzögern bzw. zu verhindern und das Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffbereitstellung auszugleichen. In der Praxis bedeutet das eine Verbesserung der Lebensqualität durch Verminderung der Angina pectoris-Anfälle, eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit, eine Vorbeugung der klinischen Manifestation der koronaren Herzerkrankung, insbesondere des akuten Koronarsyndroms mit Myokardinfarkt sowie der Herzinsuffizienz und Reduktion der Sterblichkeit. Dabei sollte am Anfang der Therapie die Korrektur der vorliegenden koronaren Risikofaktoren durch Beeinflussung des Lebensstils sein. Als wesentliche koronare Risikofaktoren gelten: Dyslipidämie, Rauchen, Hochdruck, Diabetes mellitus sowie eine familiäre Disposition.

Neben der unmittelbaren Bekämpfung der Risikofaktoren stellen medikamentöse Maßnahmen (antihypertensive Therapie, Lipidsenkung, etc.) aber auch Maßnahmen zur Ökonomisierung der Herzarbeit (Betablocker, Nitrate) sowie interventionelle Maßnahmen (perkutane koronare Ballon-Intervention mit Stenting bzw. Bypass-Operation) wesentliche Therapiemaßnahmen dar.

## 3. DIAGNOSTIK

### 3.1. BASISDIAGNOSTIK

#### 3.1.1. Anamnese und Erhebung der Risikofaktoren

Durch eine genaue Erhebung der Anamnese und der Risikofaktoren kann die Verdachtsdiagnose einer koronaren Herzerkrankung in über 70% der Fälle gestellt oder die Erkrankung diagnostiziert werden. Die weitere Diagnostik hilft, den Verdacht zu bestätigen und den Schweregrad zu bestimmen.

##### **Anamnese:**

In der Gruppe der Herzkranken finden sich gehäuft in der Familie Herzinfarkte, Schlaganfälle in jüngeren Lebensjahren, gehäuft Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung oder Bluthochdruckerkrankungen. In der Eigenanamnese interessiert der Nikotinabusus, der Bluthochdruck, eine Lipidstoffwechselstörung, Bewegungsmangel und Adipositas sowie die Schilderung von klinischen Beschwerden (Brustschmerz, Atemnot, Palpitationen).

Siehe auch Tabelle 3, Seite 14.

#### 3.1.2. Beschwerden

Der Begriff der Angina pectoris wurde von William Heberden (1710-1801) geprägt. Er beschrieb das Auftreten nach körperlicher Belastung und die Schmerzlokalisierung in der klassischen Weise.

Den Schmerzcharakter geben die Patienten meistens typisch als bohrend, brennend an, das Gefühl eines ringförmigen Bandes um den Brustkorb, teilweise verbunden mit Luftnot und Angst.

Der Schmerz kann retrosternal und parasternal links mit Ausstrahlung in die linke Schulter und den linken Arm bis zum kleinen Finger gehen, er kann aber auch in den Hals, in die Unterkieferregion, in den Rücken und in das Epigastrium ausstrahlen. Meist treten die Symptome während einer körperlichen oder psychischen Belastung auf.

##### **Typische Angina pectoris mit Ausstrahlung der Schmerzen:**

Die typische Angina pectoris ist durch folgende Kriterien gekennzeichnet:

- Lokalisation: retrosternal, ausstrahlend, mehr links als rechts, manchmal in den Kiefer, Nacken oder Oberbauch
- Auslösemechanismus: bei körperlicher oder psychischer Belastung, bei Kälteexposition, nach üppigem Essen
- Art: Enge- oder Druckgefühl, manchmal mit Brennen
- Dauer: minutenlang, nicht länger als 20 Minuten, auf Nitroglyzerin Besserung

Bei der **stabilen Angina** treten die Symptome über einen längeren Zeitraum bei im Wesentlichen gleicher körperlicher oder psychischer Belastung auf, sie dauern wenige Minuten an und reagieren prompt auf Nitroglyzerin. Manche Patienten (Diabetiker und ältere Menschen) haben als sogenannte Ischämieäquivalente Atemnot oder leichte Ermüdbarkeit ohne Angina.

Die **instabile Angina** kann sich aus der stabilen Form heraus entwickeln. Die Zahl der Anfälle nimmt dann bei gleichzeitig abnehmender Leistungsfähigkeit zu, sie kann aber auch plötzlich trotz bisherigem Wohlbefinden auftreten, instabil ist also das klinische Bild.

Der instabilen Angina liegt häufig eine Plaque-Ruptur mit konsekutiver Thrombusbildung zugrunde. Es kann daher im Rahmen der instabilen Angina pectoris zum akuten Koronarsyndrom mit Auftreten von Ischämie markern (Troponin I und Troponin T sowie Creatinphosphokinase [CPK]) kommen.

Die Übergänge zwischen einer instabilen Angina ohne myokardialen Zelluntergang und dem akuten Myokardinfarkt mit Ausschwemmung von Nekrose markern ist fließend und häufig nicht klar zu trennen. Daher werden heute alle Phasen der instabilen Angina pectoris bis hin zum Herzinfarkt (non-STEMI [Non-ST-Elevations Myokardin-

farkt], STEMI [ST-Elevations Myokardinfarkt]) unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms zusammengefasst. Die pathophysiologische Grundlage ist dieselbe, die Unterscheidung fällt an Hand der EKG-Veränderungen und des Auftretens bzw. Fehlens von Nekrosemarkern (Troponin I und T bzw. CPK-Erhöhung).

Die **stumme Koronarischämie** findet sich besonders bei Diabetikern und Älteren und kann auch bei Patienten mit symptomatischer Angina pectoris zusätzlich nachgewiesen werden. Die stumme Ischämie kann für Extrasystolen, maligne ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod verantwortlich sein.

### Einteilung der stabilen Angina pectoris:

Die Einteilung der stabilen Angina pectoris entsprechend dem Schweregrad folgt der Empfehlung der Canadian Cardiovascular Society (CCS).

- ▶ **Stadium I:** Keine Angina pectoris im Alltag, jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung.
- ▶ **Stadium II:** Angina pectoris bei stärkerer Anstrengung (bergauf Gehen, schnelles Laufen in Kälte o.ä.) sowie bei psychischem Stress.
- ▶ **Stadium III:** Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung, etwa beim Gehen in der Ebene oder Alltagsaktivitäten.
- ▶ **Stadium IV:** Ruhebeschwerden bzw. Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung.

### 3.1.3. Klinische Untersuchung

Die körperliche Untersuchung dient der Differentialdiagnose und dem Ausschluss anderer kardiopulmonaler Erkrankungen. Neben Blutdruck und Puls gilt insbesondere die Untersuchung dem Fahnden nach einem Vitium, wie einer Aortenklappenstenose, dem Hinweis für eine pulmonale Stauung (feuchte Rasselgeräusche), Hinweisen für eine Herzinsuffizienz (Tachykardie, Galopprhythmus-Geräusch) sowie dem Gefäßstatus (Strömungsgeräusche über den Carotiden, fehlende Fußpulse).

Bei Beschwerden (Angina pectoris) interessiert die Herzfrequenz, eine begleitende vegetative Symptomatik (Unruhe, Angst, Schweiß), welche auch ein Hinweis für den Übergang in ein akutes Koronarsyndrom sein kann.

### 3.1.4. Differentialdiagnostik

Zahlreiche organische und funktionelle Erkrankungen im Thorax- und oberen Abdominalbereich können in ihrer Symptomatik dem Angina pectoris-Anfall ähnlich sein und sind exemplarisch in Tabelle 1 angeführt.

**Tabelle 1: Wichtige differentialdiagnostische Krankheitsbilder**

Kardiovaskuläre Erkrankungen	Pulmonale Erkrankungen	Gastrointestinale Erkrankungen	Nerven- bzw. Skeletterkrankungen	Vegetative/psychische Erkrankungen
Perimyokarditis	Lungenembolie	Refluxösophagitis	HWS- und BWS-Syndrom	Panikattacken
Aortendissektion	Pleuritis	Hiatushernie	Intercostalneuralgie	vegetativ kardiale Beschwerden
Aortenklappenstenose	Pneumothorax	Ulcus	Herpes Zoster	
Prinzmetal-Angina	Pneumonie	Ösophagusspasmus	Tietze-Syndrom	
		Pankreatitis		
		Cholezystitis		

### 3.1.4.1. Ruhe-EKG

Neben der Anamnese und der Befund-Erhebung kommt dem Ruhe-EKG heute eine wichtige Rolle zu. Beim akuten Herzinfarkt, der instabilen Angina pectoris mit Ruhe-Ischämie kann das Ruhe-EKG bereits typische EKG-Veränderungen aufzeigen. Beim Großteil der Patienten mit stabiler Angina pectoris ist das Ruhe-EKG unauffällig oder zeigt in den ST-T-Segmenten unspezifische Veränderungen. Ein Linksschenkelblock kann ein Hinweis für eine linksventrikuläre Funktionsstörung sein.

### 3.1.4.2. Basis-Labor

Bei der Erstuntersuchung eines Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung sollte eine Analyse folgender wichtiger Risikoindikatoren bzw. -faktoren erfolgen:  
Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride sowie Blutbild (rotes), Elektrolyte, Kreatinin (besser: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) und Harnbefund (Albuminurie).

## 3.2. WEITERFÜHRENDE DIAGNOSTIK

### Echokardiogramm

Im Einzelfall (erweiterte Diagnostik) bei vitientypischem Geräusch, Hinweis auf Herzinsuffizienz, Q-Zacken im EKG, komplexen ventrikulären Arrhythmien.

### Ergometrie (Methode der ersten Wahl in der erweiterten Diagnostik)

Das Belastungs-EKG hilft in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung einerseits, die Diagnostik zu untermauern, andererseits den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen. Das Belastungs-EKG unterliegt jedoch vielen Einschränkungen und Interpretationsproblemen.

Die häufigsten Indikationen für ein Belastungs-EKG sind:

- Patienten mit stabiler Angina pectoris zur Dokumentation des Ischämie-Nachweises und der Ischämie-Schwelle
- Patienten mit uncharakteristischen Thoraxschmerzen zum Nachweis oder Ausschluss einer Ischämie
- Abklärung belastungsinduzierter Rhythmusstörungen

#### **Kontraindikationen für das Belastungs-EKG:**

- Ischämiezeichen im Ruhe-EKG bzw. instabile Angina pectoris oder akutes Koronarsyndrom
- Klinische Zeichen der Linksherzinsuffizienz
- Höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen
- Tachyarrhythmie
- Akute Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis
- Verdacht auf Aortenaneurysma bzw. Aortendissektion
- Exzessive arterielle Hypertonie (RR systolisch über 200 mmHg)
- Rezente Pulmonalembolie, tiefe Beinvenenthrombose
- Hochgradige Aortenklappenstenose
- Hypertrophe Kardiomyopathie

Abhängig von der untersuchten Population wird die Sensitivität des Belastungs-EKGs (Fähigkeit, eine koronare Herzerkrankung als solche zu erkennen) mit 60-70% eingeschätzt.

Die Spezifität des Belastungs-EKGs (Fähigkeit, Gesunde als solche zu erkennen) wird zwischen 80-90% eingeschätzt und ist bei Frauen geringer (d.h. bei Frauen häufiger falsch positive Belastungs-EKGs).

Häufige Ursachen für ein falsch positives Belastungs-EKG:

- Weibliches Geschlecht
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Medikamente (Digitalis, Antiarrhythmika)
- Elektrolytstoffwechselstörung oder Anämie
- Erregungsausbreitungsstörung (Schenkelblockbild, WPW)
- Mitralklappenprolaps

### **Szintigraphie**

Die Myokardszintigraphie eignet sich insbesondere zur Abklärung bzgl. des Vorliegens einer Ischämie bei diskrepanter Befundlage, ferner zur Abschätzung des Ausmaßes einer Ischämie bei bekannter koronarer Herzerkrankung oder auch Abschätzung der Myokardvitalität.

Die Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie ist etwas höher als die des Belastungs-EKGs.

### **Belastungs-Echokardiogramm**

In den Händen eines erfahrenen Arztes gilt die Belastungs-Echokardiographie mit Nachweis von Ischämie-induzierten regionalen Wandbewegungsstörungen als sensitiver und genauer als das Belastungs-EKG. Allerdings ist dafür eine große Expertise des Untersuchers notwendig. Atemexkursionen, Adipositas oder andere technische Schwierigkeiten können die Untersuchung unmöglich machen.

### **Kardio-CT**

Mit dem CT-Verfahren kann das Ausmaß von Kalkeinlagerungen in der Koronargefäßwand quantifiziert werden, dies wird beispielsweise mit dem Agatston-Score ausgedrückt. Je höher der Agatston-Score ist, desto höher ist die Kalklast und desto höher ist das koronare Risiko des Patienten. Liegt keine Verkalkung vor (Agatston-Score 0), so besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, dass keine höhergradige Stenose in den epikardialen Koronargefäßen vorliegt.

Mit Hilfe moderner Multi-Slice CT-Verfahren gelingt heute auch eine gute Darstellung der Gefäßlumina der großen epikardialen Gefäße. Die klinische Bedeutung der Kardio-CT liegt heute im Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung bei Vorliegen einer mittleren oder niedrigen Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung. Die Kardio-CT ist keinesfalls eine Screening-Methode, sondern sollte nur bei mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit und beispielsweise diskrepanter Befundlage eingesetzt werden.

Die Zuweisung sollte durch kardiologisch geschulte Internisten erfolgen und nur in Zentren vorgenommen werden, in denen eine gemeinsame Befundung durch Radiologen und Kardiologen sicher gestellt ist.

### **Koronarangiographie**

Die Koronarangiographie ist heute der Goldstandard zur Diagnose der koronaren Herzerkrankung und bietet zusätzlich die Möglichkeit einer invasiven Therapie (perkutane koronare Intervention [PCI] bzw. Stenting) oder Zuweisung zur Bypass-Chirurgie.

Die Herzkatheteruntersuchung erlaubt die definitive Diagnose einer koronaren Herzerkrankung, ihre präzise Lokalisation und ihr Ausmaß.

#### **Indikationen zur Herzkatheteruntersuchung:**

- Ischämienachweis bei geringer Belastung
- Instabile Angina pectoris bzw. akuter Herzinfarkt (STEMI zur sofortigen Gefäßwiedereröffnung)
- Maligne Herzrhythmusstörung
- Herzinsuffizienz unklarer Aetiologie
- Vor einer Vitien-OP bei Patienten über 40 Jahre
- Bei bekannter koronarer Herzerkrankung, starker Angina pectoris trotz Medikation
- Nach Infarkt/Stenting mit Beschwerden
- Nach Bypass-OP mit Beschwerden

Kontraindikationen zur Herzkatheteruntersuchung:

- Endstadien schwerer Grunderkrankungen
- Fehlende therapeutische Konsequenz!

Das Risiko einer schweren Komplikation wie Infarkt oder Tod im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung ist gering und liegt bei erfahrenen Untersuchern, je nach Schweregrad der Erkrankung, unter 0,1%. Die Häufigkeit von schweren oder größeren Blutungen liegt bei 1-2%.

**Tabelle 2: Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung aufgrund der Parameter Alter, Geschlecht und Symptome in Abhängigkeit des Vorliegens weiterer Risikofaktoren.<sup>A</sup>**

Alter/Jahre	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	Nicht anginöse Brustschmerzen		Atypische Angina		Typische Angina	
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-25	45-79	10-47	80-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

Die erste Zahl steht für das Risiko für Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, die zweite Zahl für Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und Nikotinabusus.

Alle Aussagen gelten für Patienten mit unauffälligem Ruhe-EKG. Bei ST-Streckenveränderungen oder Q-Zacken steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK weiter.

<sup>A</sup>Quelle: (deutsche) Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Langform, Version 1.5, Juli 2007

Bei Patienten mit einer **geringen Vortestwahrscheinlichkeit** (< 10%) für eine koronare Herzerkrankung sollen weiterführende Untersuchungen (z.B. Ergometrie, etc.) vermieden werden, da damit keine wesentliche diagnostische Effizienzsteigerung erzielt wird.

Umgekehrt soll bei Patienten mit **hoher Wahrscheinlichkeit** (> 90%) für eine koronare Herzerkrankung ebenfalls kein weiterer Untersuchungsaufwand betrieben werden, sondern die Patienten der Koronarangiographie zugeführt werden.

Im Bereich der **mittleren Vortestwahrscheinlichkeit** (10-90%) spielen die dargestellten Funktionsuntersuchungen (Belastungs-EKG, Szintigraphie, Stressechokardiogramm, Kardio-CT) eine wesentliche Rolle und helfen, Patienten weiter in Richtung höheres oder niedrigeres Koronarrisiko zu stratifizieren.

## 4. ABSCHÄTZUNG DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS

### 4.1. RISIKOFAKTOREN UND RISIKOMARKER FÜR DIE KORONARE HERZKRANKHEIT

Als Risikomarker (RM) werden Merkmale bezeichnet, die eine Assoziation zur untersuchten Erkrankung aufweisen. D.h. bei Vorliegen des Markers tritt die Erkrankung häufiger auf. Beispiele für die KHK sind etwa männliches Geschlecht oder eine positive Familienanamnese hinsichtlich prämaturner KHK.

Als Risikofaktoren (RF) werden Merkmale bezeichnet, die - über die Assoziation hinausgehend - auch in einem biologisch plausiblen Zusammenhang mit der Erkrankung stehen und für die die Kausalität des Zusammenhangs in Interventionsstudien gezeigt wurde. Beispiele für die KHK sind u.a. erhöhtes Cholesterin (Gesamt- bzw. LDL-) oder erhöhter Blutdruck.

Tabelle 3 listet klassische Risikofaktoren/-marker für die KHK auf.

Die Präsenz und Ausprägung der kardiovaskulären RF/RM in ihrer Gesamtheit bestimmen das individuelle Risiko einer Person. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um Risikofaktoren oder Risikomarker handelt. Therapeutische Interventionen sind jedoch auf Risikofaktoren beschränkt.

Zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos wurden RF und RM in mathematischen Modellen zur Risikoprädiktion zusammengefasst. Beispiele sind der Framingham Algorithmus, der PROCAM Algorithmus oder die in Europa entwickelten SCORE Charts.

**Tabelle 3: Risikofaktoren und Risikomarker für die Manifestation einer KHK**

Risikomarker	Klassische RF/RM	
		Risikofaktoren
Geschlecht		Hyper-/Dyslipidämie
Alter		Rauchen
Familienanamnese		Diabetes mellitus
ethnische Abstammung		Hypertonie
sozioökonomischer Status		Adipositas
		Bewegungsmangel

Zusätzlich zu den in der Tabelle angeführten Risikofaktoren und -markern existieren noch weitere, wie etwa das hoch sensitive CRP (hsCRP), eingeschränkte Nierenfunktion, Mikroalbuminurie, linksventrikuläre Hypertrophie, erhöhte Herzfrequenz oder erhöhtes Homocystein.

### 4.2. KLINISCHE RISIKOPRÄDIKTION

Eine klinische Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sollte zumindest alle 5 Jahre wie folgt durchgeführt werden:

- Bei allen Erwachsenen ab dem 40. Lebensjahr.
- Unabhängig vom Alter bei Personen mit Verwandten ersten Grades, die an einer prämaturnen KHK (< 60. Lebensjahr) oder einer familiären Hypercholesterinämie leiden.

Folgende Personengruppen müssen keiner formellen Abschätzung des Risikos unterzogen werden, da für sie ein hohes Risiko angenommen wird:

- Personen mit vorangegangenen kardiovaskulären Ereignis
- Personen mit manifestem Diabetes (Typ-1 und -2) ab dem 40. Lebensjahr
- Personen mit familiärer Hypercholesterinämie

Personen mit mittlerem Risiko sollten bei Präsenz von einem der folgenden Risikomarker in die Kategorie hohes Risiko gestuft werden:

- Prädiabetes (gestörte Nüchtern glukose und/oder gestörte Glukosetoleranz)
- hsCRP > 3 mg/l
- Metabolisches Syndrom
- Positive Familienanamnese (erstgradig Verwandter mit Ereignis vor dem 60. Lebensjahr)
- Niedriger sozioökonomischer Status

In Abhängigkeit der Risikokategorie sind unterschiedliche Ziele vor allem hinsichtlich medikamentöser Interventionen anzustreben (s.u.).

### 4.3. SCORE

Das SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) System schätzt das 10-Jahresrisiko von Personen an einem Gefäßereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma und anderen auf ICD [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems] Basis) zu versterben.<sup>19</sup> Die Gesamt ereignisrate (tödlicher und nicht tödlicher Ereignisse) ist in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter ungefähr 2-3 mal höher. SCORE hat in Europa zwei Kategorien für unterschiedliche Regionen entwickelt. Für Österreich gilt dabei das System für Hochrisikoländer. Die dabei berücksichtigten Faktoren sind: Geschlecht, Alter, Rauchen, Blutdruck sowie die Cholesterin/HDL-Ratio. Wenn Blutdruck oder Lipidwerte ohne spezifische Behandlung nicht verfügbar sind und Werte unter Therapie herangezogen werden, sollte davon ausgegangen werden, dass das Risiko höher ist als von SCORE geschätzt.

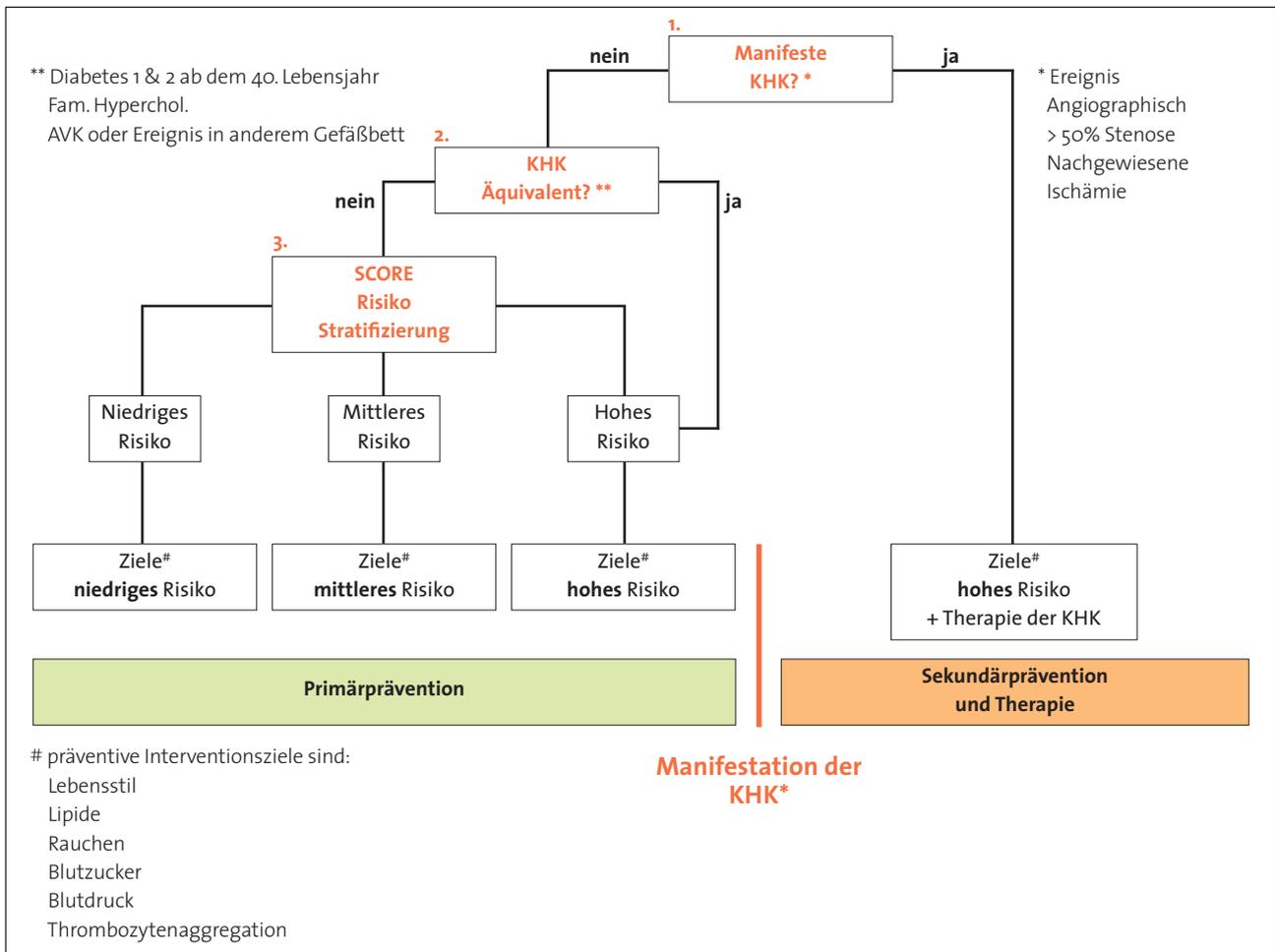
Als hohes Risiko gilt ein 10-Jahresrisiko  $\geq 5\%$   
 Als mittleres Risiko gilt ein 10-Jahresrisiko von 3–4%  
 Als niedriges Risiko gilt ein 10-Jahresrisiko von 0–2%

**Tabelle 4: SCORE 10-Jahres Risiko an einem vaskulären Ereignis zu versterben auf Basis der TC/HDL Ratio<sup>B</sup>**

Systolischer Blutdruck (mmHg)	Frauen				Alter	Männer				SCORE 15% und darüber 10–14% 5–9% 3–4% 2% 1% <1%  10-Jahres Risiko für tödliches kardio- vaskuläres Ereignis in Bevölkerung mit hohem kardio- vaskulären Risiko												
	Nichtraucher		Raucher			Nichtraucher		Raucher														
	180	160	140	120		180	160	140	120													
180	7	8	9	11	14	12	14	17	22	27	22	26	31	38	47							
160	5	6	7	8	10	9	10	12	15	19	15	19	23	28	35							
140	3	4	5	6	7	6	7	9	11	13	11	13	17	20	26							
120	2	3	3	4	5	4	5	6	8	10	8	10	12	15	19							
180	4	4	5	6	8	7	8	10	12	15	8	9	12	15	18							
160	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11	5	7	8	11	13							
140	2	2	3	3	4	3	4	5	6	8	4	5	6	8	10							
120	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	3	3	4	5	7							
180	2	2	3	3	4	3	4	5	6	8	5	6	7	9	12							
160	1	2	2	2	3	2	3	4	5	6	3	4	5	7	9							
140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	2	3	4	5	6							
120	1	1	1	1	2	1	1	2	2	3	2	2	3	4	3				4	5	6	8
180	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4	3	4	4	6	7							
160	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	3	3	4	5							
140	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	3	4							
120	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3							
180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2							
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	3							
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1							
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1							
	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7							
	Gesamtcholesterin: Cholesterin/HDL-Ratio																					

<sup>B</sup>Quelle: „European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“ in European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2007 14 (supp 2)

## Risikoevaluation und Stratifizierung mittels SCORE



## 4.4. PRÄVENTIVE ZIELE FÜR LIPIDE UND BLUTDRUCK AUF BASIS DES SCORE RISIKOS

### Blutdruckziele und Therapie

Ein erhöhter Blutdruck ist mit einem erhöhten Risiko für KHK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Niereninsuffizienz vergesellschaftet (A). Aufgrund der vorhandenen Interventionsstudien erfüllt der Blutdruck die Kriterien eines Risikofaktors.<sup>20,21,22,23</sup>

Blutdrucksenkung reduziert die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse sowie die kardiovaskuläre wie auch die Gesamtmortalität (A).<sup>24,25,26,27,28</sup>

### Lipidziele und Therapie

Der Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin (bzw. LDL-Cholesterin) und koronarer Herzkrankheit ist kausal, und daher erfüllen Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin alle Kriterien eines Risikofaktors (A).<sup>29,30,31,32,33</sup>

Lebensstilinterventionen hinsichtlich Ernährung und Bewegung stellen die Basis jeder Intervention dar (A).

Eine Lipidsenkung mit Statinen reduziert bei Personen mit manifester und ohne manifeste KHK das Auftreten vaskulärer Ereignisse und den kardiovaskulären Tod (A).<sup>34</sup>

## Hohes Risiko

(vorangegangenes Ereignis, Diabetes mellitus, fam. Hyperchol., SCORE  $\geq$  5%, SCORE 3-4% & additive RM [z.B. hsCRP, eingeschränkte Nierenfunktion, Mikroalbuminurie, linksventrikuläre Hypertrophie, erhöhte Herzfrequenz oder erhöhtes Homocystein])

### Blutdruckziele und Therapie

- Ziel: < 130/80 mmHg (bei manifestem Diabetes mit Nephropathie [mit GFR < 60 oder Mikroalbuminurie > 30 mg/24 h] sollte niedrigerer Wert [125/75 mmHg] angestrebt werden)
- initial medikamentöse Therapie ab: 140/90 mmHg

### Lipidziele und Therapie

- Ziel: LDL-Cholesterin < 100 mg/dl und Gesamtcholesterin < 175 mg/dl
  - ohne vorangegangenes Ereignis initial Lebensstilmodifikation
  - ist Risiko danach  $\geq$  5% nach SCORE, medikamentöse Therapie mit Statinen
  - initial 40 mg Simvastatin oder Äquivalent<sup>35</sup>
  - Intensivierung der Therapie, wenn Zielwerte nicht erreicht werden
- Bei akutem Koronarsyndrom oder Diabetes mellitus mit vorangegangenem Ereignis:
- Ziel: LDL-Cholesterin < 70 mg/dl und Gesamtcholesterin < 155 mg/dl

## Mittleres Risiko

(SCORE 3-4%)

### Blutdruckziele und Therapie

- Ziel: < 140/90 mmHg
- initial Lebensstilmodifikation wenn 140-159/90-99 mmHg, bei Persistenz medikamentöse Therapie
- initial medikamentöse Therapie ab: 160/100 mmHg

### Lipidziele und Therapie

- Ziel: LDL-Cholesterin < 130 mg/dl
- initial Lebensstilmodifikation
- Erwägung einer Statintherapie ab LDL-Cholesterin von 160 mg/dl

## Niedriges Risiko

(SCORE 0-2%)

### Blutdruckziele und Therapie

- Ziel: < 140/90 mmHg
- Lebensstilmodifikation wenn 140-159/90-99 mmHg
- initial Lebensstilmodifikation wenn 160-179/100-109 mmHg, bei Persistenz medikamentöse Therapie
- initial medikamentöse Therapie ab 180/110 mmHg

### Lipidziele und Therapie

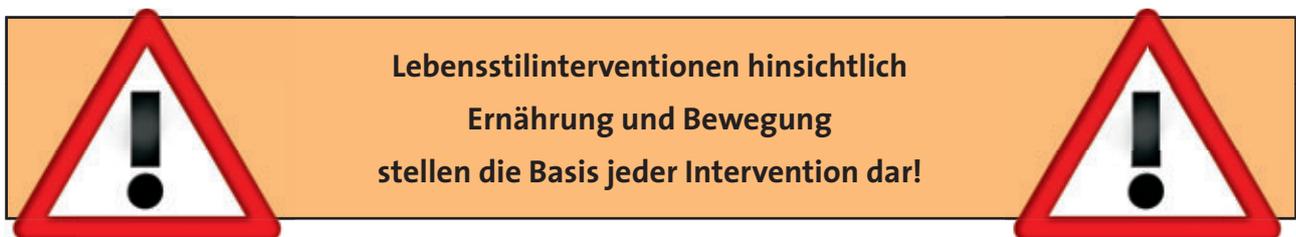
- Ziel: LDL-Cholesterin < 160 mg/dl
- initial Lebensstilmodifikation
- Erwägung einer Statintherapie ab LDL-Cholesterin von 190 mg/dl

## 5. THERAPIE

### 5.1. ALLGEMEINMASSNAHMEN

#### 5.1.1. Ernährung<sup>36</sup>

In der Prävention der KHK sind Interventionen im Bereich der Ernährung effektiv.<sup>37,38</sup> Durch eine zielgerichtete Ernährungsumstellung kann das koronare Risiko signifikant gesenkt werden, nach Myokardinfarkten können dadurch Mortalität und Reinfarktrate reduziert werden.<sup>39,40,41</sup> Dieser günstige Effekt geht über die alleinige Cholesterinsenkung hinaus.<sup>42,43,44</sup>



Lebensstiländerungen wie Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost), Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sind die Basis jeder körperfettmodifizierenden Therapie,<sup>45,46,47,48</sup> sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend.<sup>49,50</sup>

Eine Kost reich an Obst, Gemüse, Milchprodukten mit niedrigem Fettgehalt und mit einem reduzierten Anteil an gesättigten Fetten reduziert nicht nur das koronare Risiko, sondern kann zusätzlich den Blutdruck senken.<sup>51</sup> Auch das Risiko für ischämischen Schlaganfall<sup>52,53</sup> und die Gesamtmortalität<sup>54</sup> werden reduziert.

#### **Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Angina pectoris:**

- reichlich Gemüse und Früchte; insbesondere grünblättriges Gemüse und Vitamin-C-reiches Obst und Gemüse
- Fischkonsum zweimal wöchentlich<sup>55</sup>
- Reduktion von gesättigten Fettsäuren auf unter 10% der Gesamtkalorien<sup>56</sup>
- Reduktion von Transfetten und Cholesterin auf unter 300 mg/Tag
- Ballaststoffe mehr als 10 g/Tag
- Reduktion von Salz auf unter 6 g/Tag bei Normotension<sup>57,58</sup>
- bei Hypertension Reduktion von Salz so weit wie möglich<sup>59</sup> (A)

#### **Maßnahmen ohne nachgewiesenen Nutzen:**

- Omega-3 Fettsäuren in Kapselform (1 g/Tag) als Diätzusatz haben in der Prävention keinen und in der Therapie keinen eindeutig bewiesenen Benefit.<sup>60,61,62</sup> (B)
- Folsäure senkt den Risikofaktor Homocystein. Interventionsstudien konnten jedoch keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch eine Therapie mit Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure demonstrieren.<sup>63,64,65,66</sup>
- Die Einnahme von Antioxidantien in Form von Vitamin E oder Vitamin C in Tablettenform hat keinen günstigen Effekt auf die Prognose bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Hochrisikopatienten oder auf die Progression der Carotisatherosklerose.<sup>67,68,69,70</sup> (A)
- Für Vitamin E, C oder Betacarotin liegen keine Daten vor, die eine Absenkung des Risikos für Herzerkrankungen belegen.<sup>71,72</sup>

Die Prävention der Atherosklerose wird nicht durch einzelne Nahrungsbestandteile, sondern durch bestimmte Ernährungsmuster bewirkt. Sowohl bei Männern<sup>73</sup> als auch bei Frauen<sup>74</sup> hat eine günstige Ernährung eine 30%ige Reduktion von tödlichen und nicht tödlichen koronaren Ereignissen zur Folge.

### 5.1.2. Gewichtsmanagement / Gewichtsreduktion<sup>75</sup>

Gewichtsreduktion wird bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> empfohlen, bei einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> und  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> sollte eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Männer mit einem Taillenumfang von 94 bis 102 cm sollten kein Gewicht zunehmen, Männer mit einem Taillenumfang von  $> 102$  cm sollten Gewicht abnehmen.

Frauen sollten einen BMI zwischen 18,5 kg/m<sup>2</sup> und 24,9 kg/m<sup>2</sup> und einen Taillenumfang von  $\leq 88$  cm anstreben. (B)

### 5.1.3. Alkohol<sup>85</sup>

Nach den Ergebnissen von Beobachtungsstudien ist geringer bis moderater Alkoholkonsum nicht mit einem erhöhten, sondern möglicherweise mit einem etwas geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden.<sup>76</sup> Als therapeutische Maßnahme ist Alkohol jedoch nicht zu empfehlen.

Bei höherem Alkoholkonsum (mehr als 30 g/Tag) nimmt das Gesamtrisiko zu.<sup>77,78,79,80,81,82,83,84,85</sup> Daher wird eine Reduktion des Alkoholkonsums für Männer auf unter 30 g/Tag und für Frauen auf unter 20 g/Tag empfohlen.

Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke:			1 g Alkohol entspricht 7,1 kcal
Kleines Bier	ca. 12g	ca. 80 kcal	
Großes Bier	ca. 20g	ca. 160 kcal	
1/8 Liter Wein	10g–16g	70–110 kcal	
1/4 Liter Wein	20g–32g	140–220 kcal	
1 kleiner Schnaps	7g–10g	50–70 kcal	
1 großer Schnaps	14g–20g	100–140 kcal	

### 5.1.4. Tabakkonsum

#### 5.1.4.1. Risikofaktor Rauchen

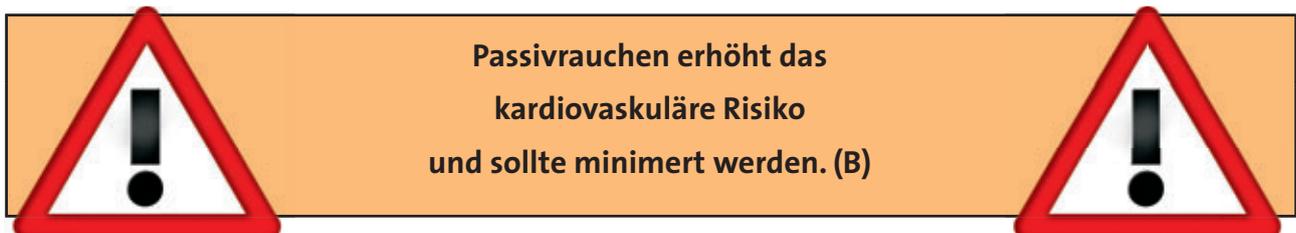
Bei langjährigen Rauchern ist das Rauchen für 50% der Todesfälle verantwortlich, und etwa die Hälfte davon ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen.<sup>86,87</sup>

Ein Rauchstopp führt zur Risikominderung hinsichtlich koronarer und anderer kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50%<sup>88,89,90</sup> sowie zu einer Reduktion der Sterblichkeit<sup>91</sup>. Das Risiko von Rauchern mit manifester KHK entspricht zwei bis drei Jahre nach Rauchstopp dem eines koronarkranken Nichtraucher,<sup>92</sup> während es bei asymptomatischen Personen bis zu 10 Jahre dauert bis sich die Risiken gleichen.<sup>93,94</sup>

**Das Einstellen des Tabakkonsums ist  
die wichtigste Einzelmaßnahme  
bei Patienten mit Gefäßerkrankungen! (B)**

### 5.1.4.2. Passivrauchen

Die Risikoerhöhung für KHK durch Passivrauchen wird mit etwa 25% angegeben.<sup>95</sup> Sie liegt damit in derselben Größenordnung wie für das Lungenkarzinom, allerdings sind die absoluten Zahlen aufgrund der wesentlich höheren Prävalenz entsprechend höher. Sowohl für die Exposition am Arbeitsplatz<sup>96</sup> als auch zu Hause<sup>97</sup> ist die schädliche Wirkung belegt. Das Ausmaß der Risikoerhöhung ist wie beim Rauchen von der Expositionsdauer und -intensität abhängig.<sup>98</sup>



### 5.1.4.3. Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Eine klare ärztliche Empfehlung ist die wichtigste Einzelmaßnahme, um den Aufhörprozess anzustoßen.<sup>99</sup> Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer kardiovaskulären Erkrankung oder einer entsprechenden Intervention ist die Bereitschaft der Betroffenen besonders groß.

Neben der ärztlichen Beratung ist die Wirksamkeit einiger Selbsthilfeinterventionen, aber auch verhaltenstherapeutischer Methoden gut belegt.<sup>100,101</sup>

Ansprechen des Nikotinstopps und ev. verhaltenstherapeutische Unterstützung (B) unter Beachtung psychosozialer Faktoren.

Über die Wirksamkeit von Akupunktur, Akupressur, Lasertherapie oder Elektrostimulation in der Raucherentwöhnung gibt es keine einheitliche Evidenz.<sup>102</sup>

### 5.1.4.4. Medikamentöse Maßnahmen<sup>c</sup>

- **Nikotinersatzpräparate:** Ein Cochrane Review belegt die Wirksamkeit aller Formen der Nikotinersatztherapie in den ersten Wochen oder Monaten nach Rauchstopp. (A) Die Erfolgsrate steigt um 50 bis 100%.<sup>103</sup> Einem initialen Erfolg folgt oft ein Rückfall, aber Abstinenzraten von 10% und mehr nach einem Jahr werden unter Nikotinersatztherapie erreicht. Auch bei Patienten mit KHK kam es unter einer Therapie mit Nikotinplastern zu keinen Nebenwirkungen.<sup>104</sup>
- **Bupropion:** Verschiedene Antidepressiva verdoppeln die Wahrscheinlichkeit des Rauchstopps bei motivierten Personen<sup>105</sup> (A). Bupropion ist als einzige Substanz auch in dieser Indikation zugelassen; Nebenwirkungen sind unter den empfohlenen Dosen selten.
- **Vareniclin:** ist ein seit kurzem verfügbarer Nikotin-Acetylcholin-Rezeptor-Agonist, der nach einem Jahr höhere Abstinenzraten erreichen konnte als Placebo oder Bupropion.<sup>106</sup> Ob sich das derzeit günstige Nutzen/Risikoprofil auch im breiteren Einsatz bestätigen wird, bleibt abzuwarten.

<sup>c</sup> Arzneimittel zur Entwöhnung vom Nikotingebrauch fallen unter die Kategorie 11 der Liste nicht erstattungsfähiger Arzneimittelkategorien gemäß § 351c Abs. 2 ASVG.

### 5.1.5. Bewegung

Bewegungsarmut stellt einen Risikofaktor steigender Bedeutung dar. Prospektive epidemiologische Studien zeigen, dass ein sitzender Lebensstil das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht und das Risiko für vorzeitigen Tod verdoppelt.<sup>107</sup>

Durch regelmäßige Bewegung kann die Morbidität von KHK-Patienten gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Es besteht eine Dosisabhängigkeit des Effekts sowohl für die Intensität als auch für die Dauer der körperlichen Aktivitäten. Bereits moderate körperliche Aktivität zeigt jedoch eine günstige Wirkung.<sup>51,108</sup> Auch für Frauen ist die dosisabhängige Korrelation zwischen Bewegung und kardiovaskulärem Risiko belegt.<sup>109</sup>

Die Art der Bewegung scheint nicht relevant zu sein. Vergleichbare Effekte durch Aktivitäten im Beruf und in der Freizeit wurden beobachtet.<sup>110</sup> Die Dauer der einzelnen Aktivitäten scheint ebenfalls keine Rolle zu spielen, solange der Gesamtenergieverbrauch vergleichbar ist.<sup>111</sup> Über optimale Art, Ausmaß, Dauer und Frequenz der körperlichen Betätigung liegen keine hinreichenden Daten vor. Als Anhaltspunkt dient regelmäßige Bewegung (5 x pro Woche, je 15–60 Min) bei 40–60% der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämiefreien Bereich. Aktivitäten, die in den Tagesablauf eingebaut werden können, haben mehr Aussicht auf Erfolg als Aktivitäten, für die das Aufsuchen einer Fitness-Einrichtung erforderlich ist.<sup>112</sup>

Ein aktiver Lebensstil hat sowohl direkte positive Wirkungen auf die Entwicklung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen<sup>113</sup> als auch indirekte durch günstige Beeinflussung des Lipidstoffwechsels<sup>114</sup> und der Insulinsensitivität<sup>115</sup> sowie Reduktion des metabolisch aktiven intraabdominellen Fetts und des Blutdrucks.<sup>116</sup>

Bewegung ist in allen Altersklassen sinnvoll (Kinder, Jugendliche und Erwachsene ohne Erkrankung, Erwachsene mit manifester KHK oder hohem Risiko, Alte).

#### Empfohlene Maßnahmen

- ▶▶ „aktiver Lebensstil“
- ▶▶ Mindestens mäßige Bewegung ist für alle empfohlen. (B)
- ▶▶ Bewegung sollte sowohl in den normalen Tagesablauf eingebaut sein als auch in der Freizeit erfolgen. (B)
- ▶▶ Personen mit mäßiger Aktivität sollen angehalten werden, diese nach Möglichkeit zu steigern. (B)

## 5.2. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE BEI STABILER KHK UND KHK-ÄQUIVALENTEN<sup>117</sup>

Die chronisch stabile Angina pectoris betrifft in Österreich ca. 250.000 Patienten. Diese sind grundsätzlich als Hochrisikopatienten zu klassifizieren, daher sind dauerhaft Lebensstil- und medikamentöse Maßnahmen sowie die Überwachung von Blutdruck, Blutzucker und Lipidzielen erforderlich. Trotz revaskularisierender Maßnahmen kann davon ausgegangen werden, dass bei ca. 20% die Angina pectoris-Beschwerden weiter aufrecht bleiben. Eine routinemäßige Revaskularisationsmaßnahme bei einer stabilen Angina pectoris-Symptomatik verbessert die prognostischen Werte gemäß den vorhandenen EBM-Daten nicht. Entsprechend vorliegenden Richtlinien in der Therapie einer stabilen Angina pectoris kommt der Lebensstilmodifikation eine ganz besondere Bedeutung zu. Die Unterteilung der in der Therapie einer stabilen Angina pectoris verwendeten Medikamente erfolgt in prognoseverbessernde Medikamente und solche, die einzig und allein die Symptomatik beeinflussen.

#### Prognoseverbessernde Therapie

- Darunter ist z.B. die Gabe von Acetylsalicylsäure bzw. unter entsprechenden Bedingungen die alternative Gabe von Clopidogrel gemeint.
- Weiters zählt dazu die lipidsenkende Medikation, wobei es darum geht, den LDL-Cholesterinwert auf einen Zielwert unter 100 mg/dl zu senken und bei einer entsprechenden Hochrisikokonstellation Werte von unter 70 mg/dl zu erreichen.
- Die Gabe von ACE-Hemmern und bei entsprechender Unverträglichkeit die Gabe von Angiotensinrezeptorblockern führen bei Hochrisikopatienten ebenfalls zu einer Prognoseverbesserung.
- Obwohl für Betablocker eine positive prognostische Wertigkeit bei Postinfarktpatienten und Herzinsuffizienzpatienten bewiesen ist, fehlt es an entsprechendem Datenmaterial hinsichtlich der Prognoseverbesserung bei der chronischen stabilen Angina pectoris.

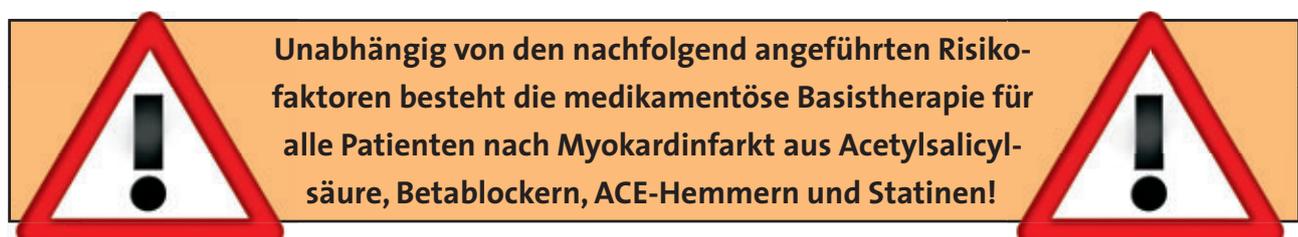
### Symptomatische Therapie

- Die Betablocker wirken über eine Senkung der Herzfrequenz und damit über die Verminderung des Sauerstoffbedarfs des Myokards sowie weiters über eine verbesserte myokardiale Durchblutungssituation durch eine Verlängerung der Diastolenzeit und führen damit zu einer verbesserten anginafreien Belastbarkeit.
- Bei Intoleranz oder entsprechender Kontraindikation gegenüber Betablockern sind es Kalziumantagonisten, die über ihren direkten Angriff auf die glatte Gefäßmuskulatur zu einer entsprechenden Vasodilatation führen sowie bei den Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp eine entsprechende Senkung der Herzfrequenz ebenfalls den Sauerstoffbedarf sowie auch die myokardiale Durchblutungssituation über die verlängerte Diastolendauer verbessern.
- NO-Donatoren (wie z.B. langwirksame Nitrate und Molsidomin) sowie der Kaliumkanalöffner Nicorandil wirken ebenfalls vasodilatierend, womit eine Senkung der Vor- und Nachlast sowie eine direkte Vasodilatation im Bereich der Koronararterien erreicht wird.
- Ein weiterer Therapieansatz befasst sich in Form von If-Kanalblockern (Ivabradin) mit der selektiven Senkung der Herzfrequenz und damit ebenfalls einer verbesserten koronaren Durchblutungssituation, bedingt durch eine Verlängerung der Diastolenzeit.
- Sollte durch eine einfache symptomatische Therapie mit Betablockern keine entsprechend zufriedenstellende Symptomreduktion erreicht werden, so ist die Kombination mit einem Kalziumkanalblocker des Dihydropyridin-Typs empfohlen.

## 5.3. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE NACH AKUTEM KORONARSYNDROM

Die Therapie nach Myokardinfarkt umfasst alle Maßnahmen, die nach einem Myokardinfarkt geeignet sind, einem weiteren Koronareignis vorzubeugen und generell die Progression der Atherosklerose auch in anderen Organ-systemen zu verlangsamen. Die Maßnahmen umfassen dabei sowohl nicht-medikamentöse Interventionen im Bereich des Lebensstils (Ernährung, Bewegung, Verhalten) als auch medikamentöse Interventionen, für die ein gesicherter Nutzen belegt ist.<sup>118</sup> Ebenso wie heute die Grenzen zwischen Primär- und Sekundärprävention zunehmend unschärfer werden, umfasst die kardiovaskuläre Sekundärprävention nach Myokardinfarkt einen großen Teil der Präventionsmaßnahmen, die bei stabiler, chronischer Koronarerkrankung gültig sind und bei denen es sich um Langzeittherapien handelt.

In Österreich stehen zur Einleitung von intensiven Maßnahmen nach Herzinfarkt die Möglichkeiten der stationären und ambulanten Rehabilitation zur Verfügung, bei welchen der Patient seine Risikofaktoren und deren Beherrschung kennen lernt, individuell das Ausmaß der zumutbaren Belastbarkeit in Abhängigkeit des Herzmuskel-schadens erlernt, und die im Akutspital begonnene medikamentöse Einstellung optimiert werden kann.



Für die in den folgenden Kapiteln 5.3.1. – 5.3.5. angeführten Medikamentengruppen sind im Anhang Übersichtstabellen angeführt.

### 5.3.1. Dyslipidämie

Ziel:<sup>119</sup>

- zumindest LDL-C  $\leq$  100 mg/dl (A)
- LDL-C  $<$  70 mg/dl, wenn erreichbar (B)

Maßnahmen:

- 1) Statine (unter Berücksichtigung der ökonomischen Verschreibweise)
- 2) Bei Nichterreichung der Zielwerte eine der drei Alternativen:
  - Dosiserhöhung
  - Statin mit höherer Wirkpotenz (siehe Seite 33)
  - Statine + Ezetimib (selektiver Cholesterinabsorptionshemmer)
 CAVE: Für viele Statine sind klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen beschrieben (z.B. Cyclosporin, Makrolidantibiotika, Antimykotika)
- 3) Erwogen werden können Kombinationen mit Anionenaustauschern, Fibraten und Nikotinsäure.
 

CAVE: Die Gefahr der Rhabdomyolyse bzw. Myopathie steigt deutlich mit der Kombination von Fibraten!

### 5.3.2. Hypertonie

Ziel: Bluthochdruckkontrolle<sup>120</sup>

- $\leq 130/80$  mmHg
- bei Diabetes mit Nephropathie<sup>D</sup> sollte niedrigerer Wert (125/75 mmHg) angestrebt werden

Maßnahmen:

- 1) Betablocker, insbesondere Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol
- 2) ACE-Hemmer, insbesondere bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion
- 3) Low-Ceiling Diuretika
- 4) langwirksame Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ
- 5) Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von ACE-Hemmern

Für kurzwirksame Kalziumkanalblocker wurde keine Senkung der KHK-Morbidität oder -Mortalität nachgewiesen.<sup>121</sup> Kurzwirksame Dihydropyridin-Kalziumblocker (Nifedipin) sind bei frischem Herzinfarkt kontraindiziert.<sup>122</sup>

### 5.3.3. Diabetes

Ziel:

- HbA<sub>1c</sub> zumindest  $\leq 7$   
siehe dazu auch Arznei & Vernunft (Oktober 2004) bzw. Leitlinien ÖDG (2007)

### 5.3.4. Antithrombotische Medikation/Antikoagulation

- Generelle Sekundärprävention mit ASS (75 – 150 mg/die), bei Kontraindikationen Ersatz durch Clopidogrel 75 mg/die.
- Kombination ASS mit Clopidogrel 75 mg nach akutem Koronarsyndrom bis zu 12 Monate
- Antikoagulation mit INR 2 – 3 bei Patienten mit:
  - Vorhofflimmern (paroxysmal, persistierend, permanent)
  - kardialer Thrombusbildung (Dauer im Allgemeinen 3 Monate bzw. bis zum Verschwinden eines frischen Thrombus. Keine Indikation zur Antikoagulation bei organisierten altem Thrombus.)
- Kombination Antikoagulation ± ASS ± Clopidogrel  
Es ist mit erhöhtem Blutungsrisiko zu rechnen und daher nur speziellen Einzelfällen vorbehalten. (Hohes Thromboembolie- und Stentthrombose-Risiko: z.B. Vorhofflimmern + Mitralstenose + Drug-eluting Stent)<sup>E</sup>

<sup>D</sup> GFR < 60 oder Mikroalbuminurie > 30 mg/24 h

<sup>E</sup> Die Antikoagulation sollte am untersten Wirkspiegel (INR 2,0-2,2) gehalten werden. Die Dauer dieser „triple“-Therapie richtet sich nach den verwendeten Stents. Sie beträgt 1 Monat nach „bare-metal“-Stents, aber 3-6 Monate, wenn Drug-eluting Stents verwendet wurden. Diese sollten daher bei diesen Patienten weitgehend vermieden werden.

### 5.3.5. Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

- ACE-Hemmer  
insbesondere bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfunktion [LVEF]  $\leq 40\%$ ) und generell bei Patienten mit begleitender arterieller Hypertonie, Diabetes und Nephropathie mit Hinweisen auf Endorganschäden.
- Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten
  - bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit
  - evtl. in Kombination mit ACE-Hemmern, insbesondere bei Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt
- Aldosteron-Blocker
  - Spironolacton bei Postinfarktpatienten mit Herzinsuffizienz  
CAVE: Nierenfunktionsstörung oder Hyperkaliämieeigung
  - Eplerenon: Zusatztherapie zu einer Standardtherapie einschließlich Betablockern zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF  $< 40\%$ ) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich (Erstverordnung innerhalb 14 Tagen) aufgetretenem Herzinfarkt.

### 5.3.6. Influenza-Impfung<sup>f</sup>

Aktuelle Arbeiten zeigen eine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten mit symptomatischer KHK durch die Gripeschutzimpfung. Daher wird die jährliche Durchführung dieser Maßnahme empfohlen.<sup>123,124,125</sup>

<sup>f</sup> Arzneimittel zur Prophylaxe fallen unter die Kategorie 2 der Liste nicht erstattungsfähiger Arzneimittelkategorien gemäß § 351c Abs. 2 ASVG und sind daher nicht erstattungsfähig.

## 6. GENDERSPEZIFISCHE ASPEKTE

Frauen sind bei der Erstmanifestation der KHK im Durchschnitt um zehn Jahre älter als Männer und weisen eine größere Last an Risikofaktoren und Begleiterkrankungen auf.<sup>126,127</sup> Warum Frauen vor der Menopause ein deutlich niedrigeres KHK-Risiko haben, wird noch nicht verstanden. Hormone allein scheinen es nicht zu sein, da Studien mit Hormonersatzpräparaten zur Senkung des kardiovaskulären Risikos keinen Benefit belegen konnten.<sup>128,129,130</sup> Im Zeitverlauf zeigt sich eine Abnahme der KHK-Inzidenz bei jüngeren Männern bei gleichzeitiger Zunahme bei alten Frauen.

### Risikofaktoren und klinische Symptome

Die Risikofaktoren entsprechen jenen der Männer, jedoch teilweise mit anderer Wertigkeit. Diabetes mellitus erhöht bei Frauen das Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis stärker als alle traditionellen Risikofaktoren.<sup>131</sup> Bereits eine Glukosetoleranzstörung ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.<sup>132</sup>

Bei den Fettstoffwechselstörungen kommt bei Frauen einem niedrigen HDL-Spiegel eine größere Bedeutung zu als einem erhöhten LDL-Spiegel.<sup>133,134</sup> Die höchste Vorhersagekraft bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse besitzt das Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterin.<sup>135</sup> Beim Rauchen ist erwähnenswert, dass bereits minimaler Konsum das relative Risiko bei Frauen messbar erhöht.<sup>136</sup>

Die KHK manifestiert sich bei Frauen seltener durch typische pektanginöse Beschwerden, eher durch atypischen Thoraxschmerz, Oberbauchbeschwerden, Sensationen in Hals und Nacken, Atemnot, Übelkeit oder unklare Erschöpfungszustände.<sup>137</sup> Andererseits ist die Prävalenz einer signifikanten KHK bei Frauen mit Brustschmerzen geringer.<sup>138,139</sup> Die Symptome treten häufiger in Ruhe oder im Schlaf auf. Die Rate klinisch stumm verlaufender Ischämien<sup>140</sup> und Infarkte<sup>141</sup> ist bei Frauen höher als bei Männern. Bei einigen dieser Frauen scheint eine durch mikrovaskuläre Erkrankung bedingte myokardiale Ischämie zu bestehen<sup>142</sup> („Kardiales Syndrom X“).

### Diagnostik

Im Euro Heart Survey of Stable Angina<sup>143</sup> aus den Jahren 2002 und 2003 wurden Frauen bei Ischämieverdacht weniger häufig zur funktionellen Abklärung überwiesen, insbesondere zur Ergometrie, weniger häufig zur Angiographie, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse der nicht-invasiven Tests, und weniger häufig zur Revaskularisation. Zahlreiche andere Studien kamen auch bei Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>144,145,146</sup> Beispielhaft sei eine Studie herausgegriffen, in der Frauen mit positiver Ergometrie häufiger keiner weiteren kardialen Abklärung zugeführt wurden als Männer; ein Unterschied, der in einer dreijährigen Nachbeobachtungszeit mit einer höheren Inzidenz von Myokardinfarkt und Tod bei Frauen assoziiert war.<sup>147</sup> Es gibt also deutliche Hinweise, dass Frauen mit KHK unterdiagnostiziert und untertherapiert werden. Ergometrien sind bei Frauen häufiger falsch positiv,<sup>148</sup> das ist zumindest teilweise auf die niedrigere Prävalenz der KHK in der weiblichen Bevölkerung zurückzuführen.

### Medikamentöse Therapie

Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie kann sich zwischen Männern und Frauen unterscheiden. Ursächlich kommen der unterschiedliche Hormonhaushalt, ein geringeres Körpergewicht und ein höherer Körperfettanteil in Frage.<sup>149</sup> Unterschiedliche Aktivitäten metabolisierender Enzyme und niedrigere glomeruläre Filtrationsraten, die die Elimination des Medikaments beeinflussen, wurden nachgewiesen<sup>150</sup> und können die Nebenwirkungsrate erhöhen. Die höhere Mortalität von Frauen mit Herzinsuffizienz unter Digoxintherapie wird beispielsweise darauf zurückgeführt.<sup>151,152</sup>

Die medikamentöse Basistherapie der KHK ist für Frauen gut abgesichert:

Acetylsalicylsäure (ASS) – die günstige Wirkung von ASS in der Sekundärprävention der KHK ist für Frauen gut belegt,<sup>153</sup> ebenso im Management des akuten Koronarsyndroms. Die mögliche Rolle in der Primärprophylaxe ist weniger klar; ASS scheint Frauen eher vor Schlaganfall und Männer vor Myokardinfarkt zu schützen.

Beta-Blocker – der Nutzen nach Myokardinfarkt ist für Frauen gut belegt.<sup>154</sup> Unter Metoprololtherapie sind bei Frauen höhere Plasmaspiegel aufgrund geringerer Aktivität des abbauenden Enzyms zu erwarten.

Statine – die Wirksamkeit von Statinen bei Frauen mit KHK ist gut belegt, selbst bei nur marginaler Erhöhung des Cholesterinspiegels.<sup>155,156</sup> Das Risiko von Nebenwirkungen einer Statin-Therapie ist bei Frauen erhöht aufgrund höherer Plasmakonzentrationen.<sup>149</sup>

ACE-Hemmer – die Indikationen entsprechen jenen der Männer. Husten tritt als Nebenwirkung doppelt so häufig auf.<sup>149</sup>

Im Euro Heart Survey of Stable Angina wurden Frauen ebenso häufig wie Männer mit Beta-Blockern behandelt, aber seltener mit ASS und einem Statin.<sup>157</sup> In einer Auswertung österreichischer Sozialversicherungsdaten war weibliches Geschlecht per se nicht mit einer geringeren Verschreibung sekundärpräventiver Medikation nach Myokardinfarkt verbunden.<sup>158</sup>

Infolge der häufigeren Klassifizierung der Beschwerden als psychosomatisch erhalten Frauen mit Thoraxschmerzen öfter Sedativa und Anxiolytika als Männer.

### **Interventionelle Therapie**

Die Daten über den Zugang von Frauen zu Revaskularisationsmaßnahmen sind widersprüchlich. Neben Hinweisen, dass die Überweisung für Frauen seltener bzw. mit größerer Zeitverzögerung erfolgt<sup>143</sup>, gibt es Daten aus den USA, die belegen, dass unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, keine Unterschiede bestehen.<sup>159</sup> Im Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndrome<sup>160</sup> wurden Frauen über 65 Jahre seltener einer Reperfusionstherapie unterzogen.

Frauen haben kleinere Koronargefäße und erhalten seltener Stents. Bei und nach Revaskularisationsmaßnahmen haben sie höhere Komplikationsraten, insbesondere in Form von Blutungen.<sup>161</sup> Trotz einer höheren Prävalenz zusätzlicher Risikofaktoren haben Frauen nach ACB-Operationen (Arteriokoronarer Bypass) dieselben Ergebnisse wie Männer.<sup>162</sup> Nach perkutanen Koronarinterventionen scheint die KH-Mortalität bei Frauen höher zu sein als bei Männern; dies verschwindet nach Risikoadjustierung.<sup>163</sup>

Frauen mit KHK haben oder entwickeln öfter eine symptomatische Herzinsuffizienz.<sup>164</sup> Dies dürfte zumindest teilweise Folge einer diastolischen Dysfunktion sein.<sup>165</sup>

### **Prävention und Zusammenfassung**

Die Präventionsziele unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den Geschlechtern.<sup>166</sup>

Zusammenfassend lässt sich in Anlehnung an das Policy Paper der European Society of Cardiology<sup>167</sup> festhalten, dass für viele Fragestellungen zu Genderaspekten der KHK die Datenlage – noch – lückenhaft und mit großer Unsicherheit behaftet ist.

## ANHANG

Für die im Folgenden angeführten Tabellen gelten nachstehende Erklärungen:

- <sup>i</sup> [www.whocc.no](http://www.whocc.no), Zugriff am 5.5.2008
- <sup>ii</sup> Die übliche Dosis beruht auf den Angaben der Austria Codex Fachinformation; bei Angaben, die widersprüchlich oder nicht eindeutig sind, wurden die Literatur und die Gebrauchsdaten zur Präzisierung herangezogen. Achtung: Übliche Dosen ähnlicher Wirkstoffe müssen nicht wirkungsäquivalent sein.
- <sup>iii</sup> Austria Codex Fachinformation, Ausgabe 1.1.2008

Die Defined Daily Dose (DDD) bezeichnet jene Dosis, die im Rahmen der ATC-Klassifikation vom WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology berechnet wurde. Sie gibt die Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels an, die typischerweise für die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird. Die WHO weist darauf hin, dass es sich um eine Rechengröße handelt, die nicht unbedingt mit der empfohlenen oder verordneten täglichen Dosis übereinstimmen muss, sondern die einen Vergleich des Arzneimittelverbrauches ermöglicht, mit dem Anliegen, die Qualität der Arzneimittelanwendung zu verbessern. Eine Komponente zur Erreichung dieses Zieles besteht in der Darstellung und dem Vergleich von Arzneimittelverbrauchs-Statistiken auf internationaler Ebene. Ein wesentliches Ziel ist daher auch, die ATC-Codes und DDDs über lange Zeiträume konstant zu halten, um Langzeittrends im Arzneimittelverbrauch erkennen zu können. Aus diesem Grund eignet sich das ATC/DDD-System nicht für Preisvergleiche und Entscheidungen über Kostenübernahmen.

### **Farberklärung:**

**Hellgrün:** Wirkstoff im Grünen Bereich des Erstattungskodex angeführt; Nachfolgeprodukte vorhanden

**Dunkelgrün:** Wirkstoff im Grünen Bereich des Erstattungskodex angeführt; keine Nachfolgeprodukte vorhanden

**Gelb:** Wirkstoff im Gelben Bereich des Erstattungskodex angeführt

## ACE-HEMMER

Wirkstoff	ATC lt. WHO <sup>1</sup>	Einmal tgl. Gabe möglich?	Übliche Erhaltungsdosis <sup>ii</sup>	Dosisspanne lt. Fachinformation <sup>iii</sup>	DDD lt. WHO <sup>1</sup>	Elimination <sup>iii</sup>	Anmerkungen
Captopril	C09AA01	Nur in Kombination mit HCTZ bei Hypertonie 1x tgl., sonst 2-3x tgl.	Hypertonie: 25-100 mg; Herzinsuffizienz, Langzeitbehandlung nach Myokardinfarkt: 75-150 mg	6,25-150 mg	50 mg	renal	Kombinationen mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Enalapril	C09AA02	Bei Hypertonie 1x tgl. möglich, bei Herzinsuffizienz 2x tgl.	Hypertonie: 20 mg; Herzinsuffizienz/asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion: 2,5-20 mg	2,5-40 mg	10 mg	überwiegend renal	Prodrug, wirksame Form ist Enalaprilat Kombinationen mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Lisinopril	C09AA03	ja	Hypertonie: 20 mg Nach Herzinfarkt, Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus: 10 mg Herzinsuffizienz: bis 35 mg	2,5-80 mg	10 mg	renal	Keine Metabolisierung Kombinationen mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Ramipril	C09AA05	ja	Hypertonie: 5 mg Reduktion der Mortalität bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt: 5-10 mg Zur Verminderung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall bzw. der Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse: 10 mg Nicht-diabetische Nephropathie (Kreatinin-Clearance 20-70 ml/min) /diabetische Mikroalbuminurie: 2,5-5 mg	1,25-10 mg	2,5 mg	renal und hepatisch	Prodrug, wirksame Form ist Ramiprilat Kombinationen mit HCTZ und Furosemid im Grünen Bereich des EKO
Quinapril	C09AA06	Bei Herzinsuffizienz 2x tgl. Gabe, bei Hypertonie 1 oder 2x tgl.	10-20 mg	2,5-40 mg	15 mg	vornehmlich renal	Prodrug, wirksame Form ist Quinaprilat Kombinationen mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Cilazapril	C09AA08	ja	Hypertonie: 5 mg Symptomatische Herzinsuffizienz: 1-5 mg	0,5-5 mg	2,5 mg	renal	Prodrug, wirksame Form ist Cilazaprilat Kombinationspräparate mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Fosinopril	C09AA09	ja	10-20 mg	10-40 mg	15 mg	hepatisch und renal	Prodrug, wirksame Form ist Fosinoprilat; Kombinationspräparate mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Spirapril	C09AA11	ja	6 mg	3-6 mg	6 mg	renal, Fäzes	Prodrug, wirksame Form ist Spiraprilat Keine Kombinationspräparate mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Imidapril	C09AA16	ja	10 mg	2,5-20 mg	10 mg	renal, hepatisch	Prodrug, wirksame Form ist Imidaprilat Keine Kombinationspräparate mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO

## ANGIOTENSIN-II-ANTAGONISTEN

Wirkstoff	ATC lt. WHO <sup>i</sup>	Einmal tgl. Gabe möglich?	Übliche Erhaltungsdosis <sup>ii</sup>	Dosisspanne lt. Fachinformation <sup>iii</sup>	DDD lt. WHO <sup>i</sup>	Anmerkungen
Losartan	C09CA01	ja	Hypertonie, Herzinsuffizienz: 50 mg Risikoreduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie, Nephroprotektion bei Diabetikern (Typ II) mit Proteinurie: 50-100 mg	12,5-100 mg	50 mg	
Eprosartan	C09CA02	ja	600 mg	600 mg	600 mg	
Valsartan	C09CA03	Bei Hypertonie: 1x tgl., bei Herzinsuffizienz und nach Herzinfarkt 2x tgl.	Bei Hypertonie 80-160 mg, bei Herzinsuffizienz und nach Herzinfarkt bis 2x 160 mg tgl.	80-320 mg	80 mg	
Candesartan	C09CA06	ja	Hypertonie: 8 mg Bei Herzinsuffizienz bis 32 mg	4-32 mg	8 mg	32 mg für Herzinsuffizienz im Gelben Bereich des EKO
Telmisartan	C09CA07	ja	40 mg	20-80 mg	40 mg	
Olmесartan	C09CA08	ja	20 mg	10-40 mg	20 mg	

Alle AT-II-Antagonisten sind auch in Kombination mit HTCZ im Grünen Bereich des EKO angeführt.

# BETABLOCKER

Wirkstoff	ATC lt. WHO <sup>i</sup>	Einmal tgl. Gabe möglich?	Übliche Erhaltungsdosis <sup>ii</sup>	Dosisspanne lt. Fachinformation <sup>iii</sup>	DDD lt. WHO <sup>i</sup>	Anmerkungen
<b>1. Nicht selektive Betablocker</b>						
Pindolol	Co7AAo3	Hypertonie (bis 15 mg), Hyperkinetisches Herzsyndrom: 1x tgl. Gabe möglich Herzrhythmusstörungen (Angina pectoris): 3x tgl.	Hypertonie: 5-20 mg (Angina pectoris: 7,5-20 mg) Hyperkinetisches Herzsyndrom: 5-10 mg Herzrhythmusstörungen: 15-30 mg	5-30 mg	15 mg	Intrinsische sympatho- mimetische Aktivität; Betablocker mit ISA sollten bei KHK nicht verabreicht werden (nicht überprüft!)
Propranolol	Co7AAo5	2-4 Einzeldosen je nach Dosis und Indikation	Hypertonie: 80-240 mg Nach Herzinfarkt, Angina pectoris, portale Hypertonie mit Ösophagusvarizen: 160 mg Migräne, Angstsyndrom, Tremor: 120 mg Tachykarde Rhythmusstörungen, hyperkinetisches Herzsyndrom, Hyperthyreose: 30-120 mg	30-240 mg	160 mg	
<b>2. Selektive Betablocker</b>						
Metoprolol	Co7ABo2	2-4x tgl. bei Retardformen 1x tgl. Gabe möglich	Hypertonie: 47,5-200 mg Angina pectoris, Migräneprophylaxe: 100 mg Tachyarrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Arrhythmien: 2-3x 50 mg tgl. Reinfarktprophylaxe: 200 mg Herzinsuffizienz: max. 190 mg Hyperthyreose (als Zusatzmedikation): 3-4x tgl. 50 mg	47,5-200 mg	150 mg	Kombinationen mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO 235 mg im Gelben Bereich nur für Herzinsuffizienz!
Atenolol	Co7ABo3	ja	50-100 mg	25-100 mg	75 mg	Kombinationen mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Bisoprolol	Co7ABo7	ja	5-10 mg	1,25-20 mg	10 mg	Kombinationen mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Celiprolol	Co7ABo8	200 mg 1x tgl.; höhere Dosen können auf mehrere Einzelgaben aufgeteilt werden	Hypertonie, hyperkinetisches Herzsyndrom: 200 mg Angina pectoris: 200-400 mg	200-400 mg	200 mg	Kombination mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO
Nebivolol	Co7AB12	ja	Hypertonie: 5 mg Chronische Herzinsuffizienz: bis 10 mg	2,5-10 mg	5 mg	Keine Kombination mit HCTZ im EKO
<b>3. Alpha- und Betablocker</b>						
Carvedilol	Co7AGo2	Bei Hypertonie bis 25 mg 1x tgl., bei Herzinsuffizienz und bei chronisch stabiler Angina pectoris 2x tgl.!	Bei Hypertonie 25 mg, bei chronisch stabiler Angina pectoris und Herzinsuffizienz 2x 25 mg	3,125-100 mg	375 mg	Kombination mit HCTZ im Grünen Bereich des EKO

## KALZIUMKANALBLOCKER

Wirkstoff	ATC lt. WHO <sup>i</sup>	Einmal tgl. Gabe möglich?	Übliche Erhaltungsdosis <sup>ii</sup>	Dosisspanne lt. Fachinformation <sup>iii</sup>	DDD lt. WHO <sup>i</sup>	Anmerkungen
<b>1. Selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung - Dihydropyridin-Derivate</b>						
Amlodipin	Co8CAo1	ja	5 mg	5-10 mg	5 mg	
Felodipin	Co8CAo2	ja	5 mg	2,5-20 mg	5 mg	
Isradipin	Co8CAo3	Nichtretardiert 2x tgl., retardiert 1x tgl.	5 mg	2,5-15 mg	5 mg	
Nifedipin	Co8CAo5	Einnahme je nach Retardform 1-2x tgl.	40 mg	5-20 mg als Einzeldosis, wenn rascher Wirkungseintritt erforderlich 40-90 mg (als Retardform) 5-120 mg (als Sublingualspray)	30 mg	Kontraindikation bei frischem Myokardinfarkt
Nisoldipin	Co8CAo7	Höhere Dosen 2x tgl.	10 mg	5-40 mg	20 mg	
Nitrendipin	Co8CAo8	2x tgl. Gabe	2x10 mg	20-40 mg	20 mg	
Nilvadipin	Co8CA10	ja	8 mg	8-16 mg	8 mg	
Lercanidipin	Co8CA13	ja	10 mg	10-30 mg	10 mg	
<b>2. Selektive Kalziumkanalblocker mit direkter Herzwirkung - Phenylalkylamin-Derivate</b>						
Verapamil	Co8DAo1	Retardformen mit 240 mg für 1 bzw. 2x tgl. Gabe verfügbar, sonst mindestens 3x tgl.	240 mg	120-480 mg	240 mg	
Gallopamil	Co8DAo2	2-3x tgl., bei Retardform 1x 100 mg möglich	100-150 mg	100-200 mg	---	
<b>3. Benzothiazepin-Derivate</b>						
Diltiazem	Co8DBo1	2-3x tgl. bei Hypertonie ist auch Retard- form mit 1x 180 mg verfügbar	180 mg	180-360 mg	240 mg	

## LOW-CEILING DIURETIKA

Wirkstoff	ATC lt. WHO <sup>i</sup>	Einmal tgl. Gabe möglich?	Übliche Erhaltungsdosis <sup>ii</sup>	Dosisspanne lt. Fachinformation <sup>iii</sup>	DDD lt. WHO <sup>i</sup>	Anmerkungen
Chlortalidon	C03BA04	ja	12,5-25 mg	12,5-50 mg	25 mg	
Xipamid	C03BA10	ja	20 mg	20-60 mg	20 mg	
Indapamid	C03BA11	Retardiert 1x tgl.	1,5 mg	1,5 mg	2,5 mg	
Hydrochlorothiazid	C03AA02	ja	Hypertonie: 12,5 mg Kardiale Ödeme: 25 mg	12,5-100 mg	25 mg	Kombination mit Kalium sparenden Diuretika im Grünen Bereich des EKO

## STATINE

Wirkstoff	ATC lt. WHO <sup>1</sup>	Einmal tgl. Gabe möglich?	Übliche Dosis <sup>11</sup>	LDL-Cholesterin-Senkung <sup>1</sup> bei üblicher Dosis lt. Fachinformation	Dosisspanne lt.	DDD lt. WHO <sup>1</sup> Fachinformation <sup>11</sup>	Anmerkungen
Simvastatin	C10AA01	ja	20-40 mg	32-37%	5-80 mg	15 mg	
Lovastatin	C10AA02	ja	20 mg	29,00%	10-80 mg	30 mg	
Pravastatin	C10AA03	ja	20 mg	24,00%	5-40 mg	20 mg	
Fluvastatin	C10AA04	ja	80 mg	33,00%	20-80 mg	40 mg	
Atorvastatin	C10AA05	ja	10 mg	37,00%	10-80 mg	10 mg	
Rosuvastatin	C10AA07	ja	10 mg	43,00%	5-40 mg	10 mg	

<sup>1</sup> Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis

M R Law, N J Wald, A R Rudnicka, 2003; 326:1423; Zugriff am 5.5.2008

## LITERATUR

- 1 Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart*. 1999;81(4):380-6.
- 2 Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 2000;102:1511-6.
- 3 Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular to cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002;88: 119-24.
- 4 Statistik Austria: Epidemiologische Trends bei den Herz-Kreislaferkrankungen. *Statistische Nachrichten* 10/2007.
- 5 Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Ferrario M, Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355(9205):675-87.
- 6 McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med*. 1996;334(14):884-90.
- 7 Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102(25):3137-47.
- 8 McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar, E, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19.
- 9 Hennekens CH. Primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Uptodate* 2008.
- 10 Statistik Austria: Todesursachenstatistik 2006, [http://www.statistik.at/web\\_de/static/gestorbene\\_2006\\_nach\\_todesursachen\\_alter\\_und\\_geschlecht\\_021987.xls](http://www.statistik.at/web_de/static/gestorbene_2006_nach_todesursachen_alter_und_geschlecht_021987.xls), letzter Zugriff am 20.11.2007.
- 11 Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socioeconomic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*. 2002;23:13-25.
- 12 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115-40.
- 13 Petrie MC, Berry C, Stewart S, McMurray JJ. Failing ageing hearts. *Eur Heart J*. 2001;22(21):1978-90.
- 14 Quellen: Rieder A.: „Arterielle Hypertonie aus Sicht der Sozialmedizin“, in: Eber, B. (Hrsg.): „Hypertonie interdisziplinär. Ein Kompendium für die Praxis, Hans Marseille Verlag, München 2003, S. 9. Chobanian AV, et al.: „The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure“, National Institutes of Health, Washington, 2004, S. 2.
- 15 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.: Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauf-erkrankungen 2007. [http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien\\_volltext/2007-10\\_Risikoadjustierte.pdf](http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2007-10_Risikoadjustierte.pdf), letzter Zugriff am 21.11. 2007.
- 16 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu F, et al. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- 17 Rieder A. Getting into a healthy „CV success zone“: effective strategies to prevent CVD. *European Heart Journal Supplements* (2007) 9 (Supplement B), B4-B7.
- 18 Hamilton KE, Sullivan FM, Donnan PT, et al.: A managed clinical network for cardiac services: setup, operation and impact on patient care. *Int. J Integrated Care* 9th Sep 2005; Vol 5, available online.
- 19 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:E1-40.
- 20 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
- 21 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-6.
- 22 Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988;116(6 Pt 2):1713-24.
- 23 Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA*. 1992;268(21):3085-91.
- 24 Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) *Lancet*. 1991;338(8778):1281-5.
- 25 Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304(6824): 405-12.
- 26 Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepepdyver A, Dollery C, Fagard R, Forette F, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1(8442):1349-54.
- 27 Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6555):1145-51.
- 28 Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A metaanalysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens*. 1992;10(10):1103-9.
- 29 Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152 (7):1490-500.

- 30 Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA*. 1992;267(1):70-6.
- 31 Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Circulation*. 1998;97(15): 1453-60.
- 32 Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, Hague W, Keech A, Thompson P, White H, Shaw J, Tonkin A; LIPID Study Investigators. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Longterm Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by onstudy lipid levels? *Circulation*. 2002;105(10):1162-9.
- 33 Clarke R, Lewington S, Youngman L, Sherliker P, Peto R, Collins R. Underestimation of the importance of blood pressure and cholesterol for coronary heart disease mortality in old age. *Eur Heart J*. 2002;23(4):286-93.
- 34 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. Erratum in: *Lancet*. 2005;366(9494):1358.
- 35 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
- 36 Quellen: Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24(17):1601-10. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115(11):1481-501. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease, Guideline Nr. 97 Scottish Intercollegiate Guidelines Network ISBN 1899893997 February 2007 <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/97/index.html> letzter Zugriff am 21.11.2007. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR, Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK Version 1.8 April 2008 basierend auf der Fassung von Juni 2006 <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de/> letzter Zugriff am 5.5.2008. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.
- 37 de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343(8911):1454-9.
- 38 Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002;360(9344):1455-61.
- 39 De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-85.
- 40 Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343(1):16-22.
- 41 Hooper L, et al. Dietetic guidelines: diet in secondary prevention of cardiovascular disease (first update, June 2003). *J Hum Nutr Diet*. 2004;17(4):337-49.
- 42 De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002;23(4):277-85.
- 43 Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine* 2002;112(4):298-304.
- 44 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-61.
- 45 Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM. 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(3):975-90.
- 46 Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96(8):2534-41.
- 47 Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccalandro F, Mullani N, Haynie M, Hess MJ, Gould KL. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):263-72.
- 48 Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341(6):427-34.
- 49 Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
- 50 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 94:Suppl 3, III/V (2005) [http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien\\_volltext/2005-08\\_kardiovaskulaere\\_erkrankungen.pdf](http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2005-08_kardiovaskulaere_erkrankungen.pdf) letzter Zugriff am 5.5.2008.
- 51 Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. (1997) A Clinical Trial of the effects of dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med* 336:1117-1124.
- 52 Joshupura KJ, Ascherio A, Manson JE et al (1999) Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 282:1233-1239.
- 53 Joshupura KJ, Hu FB, Manson JE et al (2001) The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 134:1106-1114.
- 54 Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al (2000) AHA Dietary Guidelines: Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 102: 2284-2299.

- 55 Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease, Guideline Nr. 97 Scottish Intercollegiate Guidelines Network ISBN 1899893997 February 2007.
- 56 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360(9326):23-33.
- 57 Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004022.
- 58 He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a metaanalysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens.* 2002;16(11):761-70.
- 59 Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease, Guideline Nr. 97 Scottish Intercollegiate Guidelines Network ISBN 1899893997 February 2007.
- 60 Mosca L, et al. Evidencebased guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation.* 2004;109:672– 693.
- 61 Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:2747–2757. Erratum in: *Circulation.* 2003;107:512.
- 62 Hooper L, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003177.
- 63 Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578-88.
- 64 Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340(19):1449-54.
- 65 Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345(22):1593-600.
- 66 Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350(26):2673-81.
- 67 GISSI-Prevenzione Investigators (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction. *Lancet* 354:447–455.
- 68 Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000) Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342:154-160.
- 69 Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K; SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001;103(7):919-25.
- 70 Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003;139(1):56-70.
- 71 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360(9326):23-33.
- 72 Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):154-60.
- 73 Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Rosner BA, Spiegelman D, Speizer FE, Sacks FM, Hennekens CH, Willett WC. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA.* 1999 281(15):1387-94.
- 74 Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000;343(1):16-22.
- 75 Quellen: Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 Suppl 2:S1-113. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24(17):1601-10. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, et al. Evidencebased guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007;115(11):1481-501. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease, Guideline Nr. 97 Scottish Intercollegiate Guidelines Network ISBN 1899893997 February 2007. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ, Werdan K, Zerkowski HR, Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK Version 1.8 April 2008 basierend auf der Fassung von Juni 2006. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1341-81.
- 76 Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, Manson JE. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000;102(5):500-5.
- 77 Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. 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* 2001;103(3):472-5.
- 78 Laufs U, Böhm M. Einfluss von Alkohol auf das kardiovaskuläre Risiko. *Dtsch Z Sportmed* 2001;52:227-30.
- 79 Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sorensen TI. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133(6):411-9.
- 80 Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and allcause mortality in a beerdrinking population. *Epidemiology* 1997;8(2):150-6.

- 81 Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middleaged men from eastern France. *Epidemiology* 1998;9(2):184-8.
- 82 Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338(8765):464-8.
- 83 Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281(1):53-60.
- 84 Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr., Doll R. Alcohol consumption and mortality among middleaged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337(24):1705-14.
- 85 Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the copenhagen city heart study. *Stroke* 1998;29(12):2467-72.
- 86 Bartecchi C, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (1). *NEJM* 1994; 330:907-912.
- 87 MacKenzie TD, Bartecchi C, Schrier RW. The human costs of tobacco use (2). *NEJM* 1994; 339:975-980.
- 88 Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. 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(21):1365-9.
- 89 Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: metaanalysis of cohort-studies. *Arch Intern Med* 2000; 160:939-944.
- 90 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
- 91 Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041.
- 92 Manson J, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *NEJM* 1992; 326:1406-1416.
- 93 Hammond E, Garfinkel L. Coronary heart disease, stroke and aortic aneurysm. Factors in the etiology. *Arch Environ Health*1969; 19:167-182.
- 94 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993; 119:992-1000.
- 95 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315:973-980.
- 96 Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999; (Suppl 6):859-863.
- 97 Thun M, Henley J, Apicella L. Epidemiologic studies of fatal and nonfatal cardiovascular disease and ETS exposure from spousal smoking. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 6):841-846.
- 98 Rosenlund M, Berglund M, Gustavsson A, Reuterwall C, et al. Environmental tobacco smoke and myocardial infarction among never-smokers in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology* 2001; 12:558-64.
- 99 Lancaster T, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD000165.
- 100 Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248(12):1465-77.
- 101 Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two casecontrol studies. *BMJ* 2000;321(7257):323-9.
- 102 White A, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD000009.
- 103 Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146.
- 104 Balfour D, Benowitz N, Fagerstrom K, Kunze M, Keil U. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy: a status report. *Eur Heart J* 2000; 21:438-445.
- 105 Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD000031.
- 106 Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year followup. *Arch Int Med* 2006;166:1561-1568.
- 107 Goldbourt U. Physical activity, long term CHD mortality and longevity: a review of studies over the last 30 years. *World Review Nutr Diet* 1997; 82:229-239.
- 108 Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, et al. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999; 100:9-13.
- 109 Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular risk in women. *Am J Prev Med* 2004; 26:407-418.
- 110 Altieri A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Occupational and leisure time physical activity and the risk of nonfatal myocardial infarction in Italy. *Ann Epidemiol* 2004; 14:461-466.
- 111 Sesso HD, Pfaffenberger RS Jr, Lee LM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000; 102:975-980.
- 112 Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehab Med* 1970; 2:92-98.
- 113 Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; 96:2534-2541.
- 114 Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (6Suppl):S502-515.
- 115 Dylewicz P, Bienkowska S, Soczesniak L, Rychlewski T, et al. Beneficial effect of short term endurance training on glucose metabolism during rehabilitation after coronary bypass surgery. *Chest* 2000; 117:47-51.

116 Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.

117 Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.

118 Winkelmayr WC, Bucsecs AE, Schautzer A, Wieninger P, Pogantsch M; Pharmacoeconomics Advisory Council of the Austrian Sickness Funds. Use of recommended medications after myocardial infarction in Austria. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(2):153-62.

119 Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):210-47.

120 European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.

121 Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989;299:1187-92.

122 Austria Codex Fachinformation, diverse Nifedipin-Produkte.

123 Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102(25):3039-45.

124 Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003;108(22):2730-6.

125 Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86.

126 Lehmann JB, Wehner PS, Lehmann CU, Savory LM. Gender bias in the evaluation of chest pain in the emergency department. *Am J Cardiol*. 1996;77(8):641-4.

127 Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, Anderson HV, Aguirre FV, Granger CB, Lambrew CT, Rabbani LE, Arnold A, Sapp SK, Booth JE, Ferguson JJ, Cannon CP. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The GUARANTEE Registry). The GUARANTEE Investigators. *Am J Cardiol*. 1999;84(10):1145-50.

128 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.

129 Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study followup (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57. Erratum in: *JAMA* 2002;288(9):1064.

130 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.

131 Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: metaanalysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73-8.

132 Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, Williams GR, Buring J, Ridker PM, Glynn RJ. Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med*. 2004;164(7):757-61.

133 Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1995;332(26):1758-66.

134 Miller VT. Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994;108 Suppl:S73-82.

135 Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294(3):326-33.

136 Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1303-9.

137 Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *NEJM* 1996;334:1311-5.

138 Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ*. 1994;308(6933):883-6.

139 Gurevitz O, Jonas M, Boyko V, Rabinowitz B, Reicher-Reiss H. Clinical profile and longterm prognosis of women < or = 50 years of age referred for coronary angiography for evaluation of chest pain. *Am J Cardiol*. 2000;85(7):806-9.

140 Stramba-Badiale M, Bonazzi O, Casadei G, Dal Palù C, Magnani B, Zanchetti A. Prevalence of episodes of ST-segment depression among mild-to-moderate hypertensive patients in northern Italy: the Cardioscreening Study. *J Hypertens*. 1998;16(5):681-8.

141 Kannel WB, Danneberg AL, Abbott RD. Unrecognized myocardial infarction and hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;109:581-5.

142 Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, Sharaf BL, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 2000;342(12):829-35.

143 Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26(10):996-1010.

- 144 Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, Anderson HV, Aguirre FV, Granger CB, Lambrew CT, Rabbani LE, Arnold A, Sapp SK, Booth JE, Ferguson JJ, Cannon CP. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The GUARANTEE Registry). The GUARANTEE Investigators. *Am J Cardiol.* 1999;84(10):1145-50.
- 145 Roger VL, Farkouh ME, Weston SA, Reeder GS, Jacobsen SJ, Zinsmeister AR, Yawn BP, Kopecky SL, Gabriel SE. Sex differences in evaluation and outcome of unstable angina. *JAMA.* 2000;283(5):646-52.
- 146 Rathore SS, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Vaccarino V, Krumholz HM. Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender. *JAMA.* 2001;286(22):2849-56.
- 147 Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1994;120(7):559-66.
- 148 Gibbons RF. Exercise ECG testing with and without radionuclide studies. In: *Cardiovascular Health and Disease in Women*, Wenger NK, Speroff L, Packard B (Eds), Le Jacq Communications, Inc, Connecticut 1993, p 73.
- 149 Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2005;26(16):1585-95.
- 150 Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(1):19-29.
- 151 Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sexbased differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1403-11.
- 152 Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289(7):871-8.
- 153 Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994 Jan 8;308(6921):81-106. Erratum in: *BMJ* 1994 Jun 11;308(6943):1540.
- 154 Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ.* 1994;309(6954):563-6.
- 155 Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Circulation.* 1997;96(12):4211-8.
- 156 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(9):1071-80.
- 157 Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation.* 2006;113(4):490-8.
- 158 Winkelmayr WC, Bucsics AE, Schautzer A, Wieninger P, Pogantsch M; Pharmacoeconomics Advisory Council of the Austrian Sickness Funds. Use of recommended medications after myocardial infarction in Austria. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(2):153-62.
- 159 Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Curtis MJ, Saunders LD, Dzavik V, Mitchell LB, Knudtson ML; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Sex differences in access to coronary revascularization after cardiac catheterization: importance of detailed clinical data. *Ann Intern Med.* 2002;136(10):723-32.
- 160 Rosengren A, Wallentin L, K Gitt A, Behar S, Battler A, Hasdal D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25(8):663-70.
- 161 Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):40-8.
- 162 Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) *Circulation.* 1998;98(13):1279-85.
- 163 Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ; National Cardiovascular Network Clinical Investigators. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2001;88(4):359-64.
- 164 Gurevitz O, Jonas M, Boyko V, Rabinowitz B, Reicher-Reiss H. Clinical profile and longterm prognosis of women < or = 50 years of age referred for coronary angiography for evaluation of chest pain. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):806-9.
- 165 Mendes LA, Davidoff R, Cupples LA, Ryan TJ, Jacobs AK. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J.* 1997;134(2 Pt 1):207-12.
- 166 Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, et.al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007;115(11):1481-501.
- 167 Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27(8):994-1005.

INITIATIVE

Arznei & Vernunft

Vernünftiger Umgang mit Medikamenten