

Stabile koronare Herzerkrankung – Diagnostik und Therapie

U. Laufs

Stable coronary artery disease – diagnostics and therapy

Definitionen

Unter **Koronarinsuffizienz** versteht man ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffantransport und Sauerstoffbedarf, welches zu myokardialer Ischämie, Arrhythmien, Myokardinfarkt und Tod führen kann. Die bedeutendste Ursache ist die **koronare Herzkrankheit (KHK)**, die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Der Begriff „**stabile koronare Herzerkrankung**“ bezeichnet die Arteriosklerose der Herzkranzarterien mit reversiblen Beschwerden bei Belastung oder Kälteexposition. Eine KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Bei häufigem Auftreten von Angina pectoris-Beschwerden ist die Lebensqualität vermindert (9). Im Unterschied zu einer **stabilen KHK** treten bei einer instabilen koronaren Herzkrankheit Beschwerden auch in Ruhe mit rasch zunehmender Intensität und Häufigkeit auf. Unter einem **akuten Koronarsyndrom (ACS)** versteht man das Spektrum von der instabilen Angina bis zum manifesten Myokardinfarkt.

Die Definition der KHK als „Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien“ (9) kann allerdings im Einzelfall vor Schwierigkeiten stellen. Mit modernen bildgebenden Verfahren können geringgradige arteriosklerotische Veränderungen bereits in einem sehr frühen Stadium und bei der Mehrheit älterer Menschen der Industrieländer detektiert werden, ohne dass ihnen in jedem Fall Krankheitswert zukommt. Die klinischen Beschwerden sind interindividuell ausgesprochen heterogen ausgeprägt und korrelieren häufig nicht mit der Koronarmorphologie, z.B. verspürt ein Teil der Patienten auch bei hochgradigen Stenosen keine typischen Symptome (s.u.). Auf dem Boden der aktuellen Datenlage bleibt daher bei asymptomatischen Patienten mit geringen morphologischen Veränderungen an den Koronararterien ein ärztlicher Ermessensspielraum in der Definition einer koronaren Herzkrankheit und der daraus folgenden Differentialindikation einer präventiven Maßnahme (z.B. der Gabe von ASS oder einem Statin).

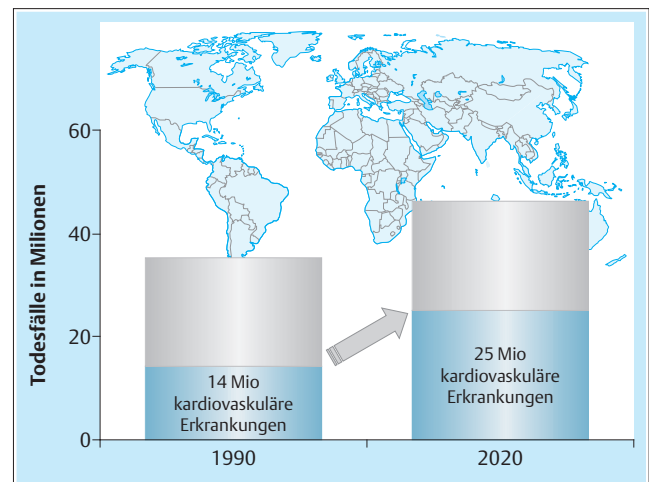


Abb. 1 Der Anteil der kardiovaskulären Erkrankungen als Todesursache steigt weltweit (Grafik: Georg Thieme Verlag nach Neal B, Eur Heart J suppl. 2002;4:F2-F6).

Tab. 1 Prognostisch ungünstige Kriterien bei Patienten mit stabiler KHK.

allgemeine Faktoren	kardiale Faktoren
höheres Alter	schwere Symptomatik
männliches Geschlecht	Myokardinfarkt (ACS) in der Anamnese
Depression	Herzinsuffizienz, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion
Diabetes mellitus	Ausprägung der Koronarsklerose
	Ischämienachweis

kurzgefasst: „Stabile koronare Herzerkrankung“ bezeichnet die Arteriosklerose der Herzkranzarterien mit reversiblen Beschwerden bei Belastung oder Kälteexposition.

Institut

Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Laufs · Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum des Saarlandes · 66421 Homburg · E-Mail: ulrich@laufs.com

eingereicht: 2.1.2006 · akzeptiert: 9.2.2006

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2006-933696

Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:556–562 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 2 Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (17). Die erste Zahl steht für das Risiko für Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die zweite Zahl für Hochrisikopatienten mit Diabetes, 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.*

Alter (Jahre)	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	nicht anginöse Schmerzen		atypische Angina pectoris		typische Angina pectoris	
35	3–35	1–19	8–59	2–39	30–88	10–78
45	9–47	2–22	21–70	5–43	51–92	20–70
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

* Es liegen keine Daten für das Alter <30 Jahren oder >69 Jahren vor. Die Wahrscheinlichkeit nimmt mit steigendem Alter zu.

Prognose

Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen werden weltweit in den nächsten Jahren deutlich zunehmen (Abb. 1). Ein Patient mit behandelter stabiler chronischer KHK hat im Durchschnitt eine 5-Jahres-Prognose in Bezug auf Tod (jegliche Ursache) von etwa 8% und von etwa 15% in Bezug auf die Endpunkte Tod oder Myokardinfarkt oder Schlaganfall (9). Im Unterschied zur kardiovaskulären Primärprävention stehen für eine Risikoquantifizierung bei koronarer Herzkrankheit noch keine den PROCAM-, EU-SCORE- oder Framingham-Tabellen äquivalenten Instrumente zur Verfügung. Tab.1 fasst Kriterien zusammen, die sich in jeweils in prospektiven Studien als prognostisch ungünstig erwiesen, so dass sie eine annähernde Risikostratifizierung von Patienten mit KHK erlauben.

Ziele der Diagnostik

Die wesentlichen Ziele der Diagnostik sind die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit typischen und atypischen Angina-pectoris-Beschwerden als Basis für die Indikation zu einer weiterführenden Diagnostik und die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofils zur Planung der Therapie.

Aufgrund des lange asymptomatischen Verlaufes der KHK sollte im Rahmen der ärztlichen Primärversorgung bei allen Patienten – unabhängig von Angina-pectoris-Beschwerden – das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses abgeschätzt werden. Bei hohem Risiko, insbesondere bei Diabetikern, kann die weiterführende Diagnostik einer stummen Myokardischämie notwendig sein. Patienten mit einem hohen Risiko für eine koronare Herzkrankheit können von einer Behandlung ihrer Risikofaktoren in ähnlicher Weise profitieren wie Patienten mit gesicherter KHK. Aufgrund der kontinuierlichen Pathogenese der KHK wird für diese Patientengruppe die alte Trennung von Primär- und Sekundärprävention heute zunehmend relativiert (2, 12, 20).

Anamnese

Bei der Anamnese spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine herausragende Rolle. Auf dem Boden der Anamnese ist eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK möglich (siehe Tab.2).

Anamnestische Kennzeichen einer typischen Angina pectoris sind retrosternale Schmerzen, häufig mit Ausstrahlung links > rechts oder in den Kiefer, Nacken, Oberbauch und Rücken, die durch körperliche oder emotionale Belastung, Kälte, oder opulentes Essen provozierbar sind und sich durch Ruhe und/oder Nitro-Einnahme

wieder bessern. Die Beschwerden treten in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auslösemechanismus auf und halten nicht länger als 20 min an. Als „atypisch“ werden thorakale Beschwerden bezeichnet, die einen der o.g. Punkte nicht aufweisen.

Folgende Informationen sind notwendiger Bestandteil der Anamnese bei Patienten mit KHK:

- 1. koronare Risikofaktoren:** Alter, Geschlecht, Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität, Familienanamnese (Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei männlichen und vor dem 65. Lebensjahr bei weiblichen Verwandten 1. Grades)
- 2. kardiale Vorgeschichte:** Myokardinfarkt, Koronarinterventionen und -operationen, Vitium cordis; Arzneimittelanamnese
- 3. Begleit- und Folgeerkrankungen:** Arteriosklerose der extrakardialen Gefäße (ischämischer Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Nierenfunktionsstörung), Hyperthyreose, erektile Dysfunktion.

Körperliche Untersuchung

Bestandteil der körperlichen Untersuchung bei Menschen mit Verdacht auf eine KHK sind die Auskultation von Herz und Lunge (Herzklappenvitium?, pulmonalvenöse Stauung?), sowie die Untersuchung von Gefäßstatus (peripher, Carotis), Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang. Weiterhin wird auf Zeichen der Herzinsuffizienz (Lunge, Lebergröße, Einflusstauung, feuchte Rasselgeräusche, periphere Ödeme) geachtet. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass das Verhältnis von Bauch- zu Hüftumfang besser mit dem Herzinfarktrisiko korreliert als der Body-Mass-Index (34).

Laboruntersuchungen

Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin sowie der Gelegenheitsblutzucker sind unabhängige Risikofaktoren und therapeutische Zielgrößen und sollten bestimmt werden. Darüber hinaus leisten Laboruntersuchungen zur Diagnose einer chronischen KHK nur einen geringen Beitrag. Ein kleines Blutbild kann helfen, eine Anämie festzustellen. Vor einer Koronarangiographie sollten im Hinblick auf die Kontrastmittelexposition und eine mögliche Angioplastie zusätzlich Kreatinin, Elektrolyte, TSH und Gerinnungsparameter bestimmt werden.

kurzgefasst: Bei der Diagnostik steht die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos in Rahmen der Basisdiagnostik an erster Stelle.

Tab. 3 Indikationen für ein Belastungs-EKG (12).

Indikationen mit hohem Evidenzgrad:

- Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit für eine KHK (auch Patienten mit komplettem Rechtsschenkelblock und ST-Strecken-Senkung < 1 mm im Ruhe-EKG) nach Alter, Symptomen und Geschlecht
- Patienten mit Verdacht auf eine
- oder bekannter KHK mit signifikanten Veränderungen des klinischen Bildes

Indikationen mit mittlerem Evidenzgrad:

- Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK
- Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit für eine KHK
- ST-Strecken-Senkung < 1 mm im Ruhe-EKG unter Digitalis-Medikation
- linksventrikuläre Hypertrophiezeichen und ST-Strecken-Senkungen < 1 mm im Ruhe-EKG
- vasospastische Angina pectoris

keine Indikationen:

- frischer (akuter) Myokardinfarkt bzw. instabile Angina
- schwere Begleiterkrankungen mit eingeschränkter Lebenserwartung
- Patienten mit geplanter operativer Revaskularisation

Weiterführende Diagnostik**Belastungs-EKG**

Die Indikationen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für ein Belastungs-EKG sind in **Tab.3** zusammengefasst. Ein Belastungs-EKG ist insbesondere bei Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (**Tab.2**) hilfreich. Die Sensitivität von Belastungs-EKG-Untersuchungen beträgt etwa 70 %, die Spezifität schwankt zwischen 70 und 85 %; der positive prädiktive Wert liegt bei 70 %. Daher kann ein negatives Belastungs-EKG eine koronare Herzerkrankung nicht ausschließen. Die alters- und geschlechtsspezifische Belastungsstufe wird nur bei etwa einem Drittel der Patienten erreicht. Insbesondere bei unzureichender Belastung bzw. hohem klinischen Verdacht oder hohem familiären Risiko sollte die Diagnostik erweitert werden. Ernste Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt) treten in < 1/2500 der Untersuchungen auf (9, 12, 17, 18).

Bildgebende Verfahren

Zur **Ischämie-Diagnostik** stehen die folgenden drei bildgebenden Verfahren zur Verfügung:

- Stress-Echokardiographie mit Dobutamin-Belastung,
- Myokardszintigraphie mit Dipyridamol- oder Adenosin-Belastung und
- Magnetresonanztomographie (Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie (DSMR) und Myokard-Perfusions-MRT mit Dipyridamol- oder Adenosin-Belastung).

Zur Beurteilung der Ventrikelwandbewegung sind insbesondere die Stress-Echokardiographie mit Dobutamin oder Dobutamin-Stress-MRT geeignet. Es besteht Konsens, dass die bildgebende Ischämie-Diagnostik bei unklaren ST-Streckensenkungen von mehr als einem Millimeter, bei Schrittmacherstimulation der Kammer, bei Linkschenkelblock oder Präexzitations-Syndrom hilfreich ist. Darüber hinaus kann ein bildgebendes Verfahren bei körperlich nicht oder nicht ausreichend belastbaren Patienten sowie bei Patienten nach einer koronaren Revaskularisation indiziert sein (9, 12).

Ein **Ruhe-Echokardiogramm** ist zur Quantifizierung der valvulären und myokardialen Funktion bei Dyspnoe/Thoraxschmerz unklarer Genese und in der Infarktnachsorge zur Prognose und Risikoab-

Tab. 4 Empfehlungen zur diagnostischen Koronarangiographie bei Patienten mit V.a. Angina pectoris, einschließlich der Patienten mit bekannter KHK und signifikanter Änderung der Angina-pectoris-Symptome (modifiziert nach (17, 9, 12)).

Empfehlung einer diagnostischen Koronarangiographie bei Patienten...

- mit akutem Koronarsyndrom
- mit stabiler Angina pectoris unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie (CCS Klasse III und IV)
- mit pathologischem Ergebnis der nicht-invasiven Untersuchungen, unabhängig von der Schwere der Angina pectoris
- mit klinischem Risikoprofil und hoher Wahrscheinlichkeit für eine KHK, bei denen nicht-invasive Verfahren nicht anwendbar sind oder keine konklusiven Ergebnisse ergeben haben
- die einen plötzlichen Herzstillstand oder eine lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben
- mit Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz bei unbekanntem Koronarstatus bzw. V.a. Progression der KHK

Keine diagnostische Koronarangiographie bei Patienten...

- mit niedriger KHK-Wahrscheinlichkeit nach nicht-invasiver Diagnostik
- mit stabiler Angina pectoris (CCS Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung, aber ohne nachweisbare Ischämie
- nach Intervention (CABG oder PCI) ohne wieder aufgetretene Angina pectoris und ohne nicht-invasiven Ischämienachweis
- ohne Bereitschaft zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG)
- mit hoher Komorbidität, bei denen das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose.

schätzung hilfreich. Eine direkte Diagnostik der KHK ist durch ein Ruhe-Echokardiogramm allerdings nicht möglich (9, 12).

Eine **Röntgenaufnahme des Thorax** ist bei Patienten mit unklarem Thoraxschmerz, klinischen Zeichen oder Symptomen einer Linksherzinsuffizienz, Herzklappenerkrankung, Verdacht auf begleitende Erkrankungen der Thoraxwand oder der thorakalen Organe indiziert. Im Rahmen der Diagnostik der stabilen KHK ist ein Röntgen-Thorax jedoch nicht routinemäßig erforderlich (9, 12).

Das **Langzeit-EKG** ist für eine Ischämiediagnostik ebenfalls nicht indiziert, ggf. ist das Langzeit-EKG geeignet bei Verdacht auf arrhythmiebedingte Angina pectoris bzw. bei Verdacht auf Prinzmetal-Angina (9, 12).

Koronarangiographie: Grundsätzlich besteht eine Indikation zur Koronarangiographie immer dann, wenn ein Patient von einer Revaskularisation profitieren könnte. Die Linksherzkatheteruntersuchung ermöglicht die definitive Diagnose der koronaren Herzkrankheit und die Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion und Füllungsdrucke. Die Lokalisation und Quantifizierung der Koronarstenosen ist die Voraussetzung für eine Revaskularisation durch eine Angioplastie oder Bypass-Operation. Im Unterschied zu allen anderen bildgebenden Verfahren ist die Behandlung durch eine Angioplastie (z.B. PTCA und Stent) im selben Untersuchungsgang möglich. Eine Revaskularisation verbessert die Prognose von Patienten mit instabiler Angina pectoris und hohem Risiko (Troponin T positiv) und bei Patienten mit höhergradigem Ischämienachweis oder höhergradig eingeschränkter LV-Funktion (EF < 35 %) (> 3 % jährliches Sterblichkeitsrisiko). Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und mittlerem Risiko (kein Troponin-Anstieg, bekannte KHK oder transiente ischämietypische EKG-Veränderungen) führt eine katheterinterventionelle Revaskularisation im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Angina pectoris-Symptomatik, während sich

eine Reduktion von Myokardinfarkten und Todesfällen nicht nachweisen lässt. Ein Überlebensvorteil einer Revaskularisation für die Prognose von Patienten mit stabiler Angina pectoris bei erhaltener LV-Funktion und fehlendem objektivem Ischämienachweis (< 1 % jährliches Sterblichkeitsrisiko) im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie ist nicht belegt. Die Patienten werden in der Regel durch die Revaskularisierung aber beschwerdefrei (2,3,12). **Tab.4** fasst die aktuellen Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften zur diagnostischen Koronarangiographie bei Patienten mit V.a. Angina pectoris, einschließlich der Patienten mit bekannter KHK und signifikanter Änderung der Angina-pectoris-Symptome, zusammen (9,12,25).

kurzgefasst: Die Risikoeinstufung und die Ermittlung des Schweregrades bilden die Grundlage für Entscheidungen zu einer erweiterten Diagnostik und bestimmen die Indikation für Therapie und Prävention.

Therapie

Therapieziele

Therapieziele sind:

1. Steigerung der Lebensqualität. Dies kann u. a. durch Vermeidung von Angina-pectoris-Beschwerden, Erhalt der Belastungsfähigkeit und der Verminderung von KHK-assoziierten psychischen Erkrankungen (z.B. Angststörungen) erreicht werden.
2. Reduktion der kardiovaskulären Morbidität. Hier steht im Vordergrund das Vermeiden von Herzinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, aber auch die Prävention anderer Folgeerkrankungen einer Arteriosklerose, wie z.B. einer pAVK oder zerebralen Ischämie.
3. Reduktion der Sterblichkeit, u.a. durch Vermeidung von Myokardinfarkten und plötzlichem Herztod.

Grundsätze der Therapie

Für alle therapeutischen Maßnahmen ist zu betonen, dass ärztliche Hilfestellungen zu Lebensstiländerungen die Grundlage der Behandlung aller KHK-Patienten darstellen. Die kontinuierliche Aufklärung und Beratung ist ein wesentliches Element des Risikofaktoren-Managements. Hierzu gehören insbesondere das Aufgeben des Rauchens, diätetische Maßnahmen zur Beeinflussung einer Hyperlipoproteinämie, einer diabetischen Stoffwechsellage sowie zur Reduktion von Übergewicht und ein kontrolliertes Ausdauertraining. Weiterhin ist bei allen Patienten mit stabiler Angina pectoris die Möglichkeit einer koronaren Revaskularisation durch perkutane Koronarangioplastie oder koronare Bypassoperation in Betracht zu ziehen. Hierbei muss im ggf. fachärztlichen Konsil anhand einer Risikostratifizierung ermittelt werden, welche Patienten von revaskularisierenden Eingriffen profitieren können (s.o.).

kurzgefasst: Die wesentlichen Ziele der Behandlung der stabilen Angina pectoris sind die Verbesserung von Symptomatik, Belastungstoleranz und Lebensqualität sowie die Prävention von Ischämien, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und vorzeitiger Sterblichkeit. Im fachärztlichen Konsil ist zu ermitteln, welche Patienten von weiteren diagnostischen und revaskularisierenden Eingriffen profitieren können.

Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen

Betarezeptorenblocker

β_1 -selektive Rezeptorenblocker senken den kardialen Sauerstoffbedarf, vermindern Angina-pectoris-Symptome und verbessern die Belastungstoleranz. Betarezeptorenblocker haben sich bei der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt, bei Patienten mit Hypertonie und Herzinsuffizienz als prognostisch günstig erwiesen. Obwohl speziell für die kleine Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris ohne begleitende Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt keine derartigen Daten vorliegen, werden diese Ergebnisse als Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei diesen Patienten von allen Fachgesellschaften akzeptiert, und als Arzneimittel der 1. Wahl bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris angesehen. Die Dosierung sollte auf eine Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auf 55–60 pro Minute titriert werden. β_1 -selektive Rezeptorenblocker sind bei Patienten mit KHK und Diabetes mellitus oder COPD nicht kontraindiziert, sondern von Vorteil für die Senkung kardiovaskulärer Ereignisse. Vor Operationen sollten sie nicht abgesetzt werden (2,3,9,12,17,23,24).

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten verringern die Kontraktilität und senken die Nachlast. Langwirkende oder Retardformulierungen kurzwirkender Kalziumantagonisten können vergleichbar den Betarezeptorenblockern Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris reduzieren. Dihydropyridine bieten gegenüber den Substanzen vom Verapamil- und Diltiazemtyp den Vorteil einer Kombinierbarkeit mit Betablockern und einer geringeren Kardiodepression. Für kurzwirksame Kalziumkanalblocker wurde keine Senkung der KHK-Morbidität nachgewiesen. Langwirksame Kalziumkanalblocker (z. B. Verapamil SR, Amlodin) senken die Morbidität bei Patienten mit KHK und Hypertonus. Bei einer symptomatischen Behandlung der Angina pectoris ist die Indikation im Rahmen einer Dauertherapie immer wieder zu überprüfen. Kalziumantagonisten sollten daher zur Prophylaxe von Angina pectoris als Mittel der 2. Wahl angesehen werden, ggf. als Kombinationspartner für Betarezeptorenblocker, wenn mit diesen keine ausreichende Symptomreduktion erzielt werden kann. Als Kontraindikation für Kalziumantagonisten ist eine Herzinsuffizienz zu beachten. Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker sind bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert. Bei Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Überleitungsstörungen oder Betarezeptorenblocker-Gabe sind Nicht-Dihydropyridine (z. B. Verapamil, Diltiazem) wegen der Gefahr lebensbedrohlicher bradykarder Rhythmusstörungen zu vermeiden. Kalziumantagonisten können bei der symptomatischen Behandlung einer vasospastischen Angina (Prinzmetal-Angina) wirksam sein (2,3,9,12,17,23,24).

Nitrate

Nitrate senken durch Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Sie verbessern die Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris. Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Letalität) durch Nitrate liegen nicht vor. Schnellwirkende Nitrate sind zur Anfallsakupierung das Mittel der 1. Wahl. Langwirkende Nitrate sind für die Prophylaxe von Angina pectoris-Anfällen wie Kalziumantagonisten als Therapeutika 2. Wahl anzusehen, die bei Kontraindikationen für Betarezeptorenblocker eingesetzt werden können. Es besteht eine synergistische antianginöse Wirkung in Kombination mit Betarezeptorenblockern. Der Nitrat-toleranz muss durch entsprechende Dosierungsvorgaben mit einem Nitrat-freien Intervall von 8–12 Stunden begeg-

net werden. In der Nitratpause bleiben kurzwirksame Nitrate wirksam. Vorsicht ist mit Nitraten bei hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) und Aortenstenose geboten. Die Interaktion von Nitraten mit Phosphodiesterase-5-Hemmstoffen (z. B. Sildenafil, Vardenafil) kann zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall führen. Aufgrund der gemeinsamen Pathogenese besteht bei vielen Patienten mit erektiler Dysfunktion eine koronare Herzkrankheit. Hier sollte eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos erfolgen (Anamnese, ggf. Belastungsuntersuchung). Umgekehrt sollte die Anamnese von Patienten mit Verdacht auf KHK die erektile Dysfunktion einschließen.

Molsidomin hat eine den Nitraten vergleichbare Wirkung, jedoch ohne sichere Toleranzentwicklung. Es wird – z. B. abends appliziert – zur Überbrückung einer Nitratpause eingesetzt, welche zur Vermeidung einer Nitratoleranz erforderlich ist. Allerdings ist die Datenlage zu Molsidomin vergleichsweise beschränkt. Es liegen keine Belege für eine Reduktion klinischer Endpunkte vor (2,3,9,12,17,23,24).

kurzgefasst: Zur medikamentösen Langzeitprophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen stehen Betarezeptorenblocker als Mittel der 1. Wahl zur Verfügung. Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten über ein schnell wirkendes Nitrat-Präparat zur Kupierung akuter Anfälle verfügen. Nitrate haben jedoch keinen Einfluss auf die Letalität der KHK.

Prävention der koronaren Herzkrankheit

Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur KHK-Prävention

Rauchen: Das Aufgeben des Rauchens ist die wichtigste präventive Maßnahme für Patienten mit Gefäßerkrankungen. Aufgrund der überragenden gesundheitsschädigenden Wirkung des Rauchens ist aus Sicht des Autors eine Raucherlaubnis in Einrichtungen des Gesundheitswesens nicht vertretbar. Die Patienten sollten über die besonderen Risiken des Rauchens für die KHK aufgeklärt und spezifisch beraten werden. Es ist sinnvoll festzustellen, ob der Raucher zu dieser Zeit bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen. Für änderungsbe-reite Raucher sollen – je nach Bedarf – nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden. Für die Wirksamkeit einiger nichtmedikamentöser Verfahren zur Raucherentwöhnung wie z. B. für die ärztliche Beratung, für Selbsthilfeinterventionen, aber insbesondere auch für verhaltenstherapeutische Methoden, gibt es gute Belege. Die Wirksamkeit von Nikotin verschiedenen Darreichungsformen (Kaugummi, Pflaster, Nasalspray, Inhaler, Sublingualtabletten) hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen. Für Bupropion liegen bislang nur begrenzte Langzeiterfahrungen vor. Interventionsstudien zur Morbidität oder Letalität liegen für die stabile KHK nicht vor (13,14,26,32,33, ausführliche Darstellung in (7)).

Übergewicht: Body-Mass-Index und das Verhältnis von Bauch- zu Tailleumfang korrelieren mit der Häufigkeit von KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Störungen der Hämostase. Eine Gewichtsreduktion verbessert nachweislich Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie und ist damit ein basaler Bestandteil der KHK-Prävention. Darüber hinaus stellt die Adipositas möglicherweise einen unabhängigen vaskulären Risikofaktor dar (5,9,10,20,34).

Ernährung: Zusätzlich zu einer Gewichtsnormalisierung ist es möglich, das koronare Risiko durch eine zielgerichtete Ernährungsstellung signifikant zu senken. Es wird eine kaloriengerechte, fettarme, ballaststoffreiche Ernährung empfohlen, die reich an Früchten, Gemüse und Kohlenhydraten ist, und wenig gesättigte Fette enthält. Aus Post-Infarkt-Studien liegen Hinweise vor, dass eine „mediterrane“ Ernährung Sterblichkeit und Re-Infarktrate senken kann (2,3,9,12,17,23,24).

Körperliche Aktivität: Durch regelmäßiges körperliches Training kann die Morbidität von KHK-Patienten gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Kontrollierte Studien belegen eine erhöhte Belastungstoleranz und eine Verbesserung von Ischämie-Parametern bei trainierten Patienten mit stabiler Angina pectoris. Als Anhalt wird ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (3–7× pro Woche, je 15–60 Minuten) bei 40–60% der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämiefreien Bereich empfohlen. Individuell angepasste Trainingsprogramme bilden die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation und der ambulanten Herzgruppen (1,15,16,19).

Alkohol: Nach den Ergebnissen von Beobachtungsstudien ist moderater Alkoholkonsum nicht mit einem erhöhten, sondern möglicherweise mit einem etwas geringeren kardiovaskulären Risiko verbunden. Bei höherem Alkoholkonsum (> 30 g/d) nimmt das Gesamtrisiko jedoch zu. Moderater Alkoholgenuß ist daher – sofern keine Kontraindikationen existieren – in Grenzen erlaubt: Männer <30 g/die, Frauen <20 g/d (1 g Alkohol=7,1 kcal; Alkoholgehalt gebräuchlicher Getränke in g/100ml: Bier 2–5; Wein 6–11; Sekt 7–10; Branntwein 32–50). Alkoholgenuß soll mit dem Arzt besprochen werden (3,9,17,20).

Psychosoziale Faktoren/Lebensqualität: Klinischen Studien zeigen, dass psychosoziale Risikofaktoren zur Entstehung der KHK beitragen können und möglicherweise deren Prognose negativ beeinflussen. Betroffen sind vor allem Patienten mit Depression sowie fehlendem sozialem und emotionalem Rückhalt. Daher sollte das Risikofaktoren-Management die individuellen psychosozialen Risikofaktoren des KHK-Patienten einschließen. Welche konkreten unterstützenden, psychotherapeutischen und/oder medikamentösen Maßnahmen prognostisch wirksam sein könnten ist allerdings noch Gegenstand laufender Forschung (9,3).

kurzgefasst: Maßnahmen zur Modifikation des Lebensstils reduzieren die Morbidität von KHK-Patienten. An erster Stelle steht das Aufgeben des Rauchens.

Medikamentöse Maßnahmen zur KHK-Prävention

Hyperlipidämie: Unter den behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren kommt den Lipiden nach dem Zigarettenrauchen die wichtigste Bedeutung zu. Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung wird eine Senkung des LDL-Cholesterin unter 100mg/dl empfohlen. Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sollen die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie darstellen, sie sind aber alleine nicht ausreichend. Als lipidsenkende Medikamente der ersten Wahl werden HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) eingesetzt. Statine senken bei Patienten mit stabiler KHK-Morbidität und Sterblichkeit. Hierbei ist von einem Klasseneffekt der Statine auszugehen. Alle Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit sollen ein Statin erhalten, da bei ih-

nen Statine auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterin zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen. Auch Patienten mit KHK und LDL-Ausgangswerten $<100\text{mg/dl}$ profitieren von einer Behandlung mit Statinen (22,29). Für andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäurederivate) liegen zur Sekundärprävention der KHK keine so ausführlichen und konsistenten Daten wie für Statine vor, sie sind daher als Medikamente der zweiten Wahl anzusehen. Die Kombinationstherapie mit Statinen und dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib verstärkt die cholesterinsenkende Wirkung, der Einfluss von Ezetimib auf klinische Endpunkte ist allerdings noch nicht bekannt (2,3,6,9,12,17,22,23,24,28,29).

Thrombozytenfunktionshemmer: Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt die Cyclooxygenase und die Synthese von Thromboxan A₂ in Thrombozyten. ASS reduziert bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko oder stabiler Angina pectoris das relative Risiko nicht-tödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle sowie der vaskulären und der gesamten Letalität um etwa ein Drittel. Jeder Patient mit einer stabilen Angina pectoris sollte daher lebenslang mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Wirksamkeitsunterschiede im Dosisbereich zwischen 75–325 mg/d finden sich nicht. Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit einer ASS-Gabe wird die Behandlung mit Clopidogrel empfohlen. Der Einsatz von Dipyridamol, auch in Kombination mit ASS, zur Prävention der KHK ist nicht evidenzbasiert. Ticlopidin kann aufgrund des Risikos schwerer Neutropenien nicht als Behandlung der ersten Wahl empfohlen werden.

Arterielle Hypertonie: Das Behandlungsziel bei Patienten mit KHK und arterieller Hypertonie ist $<140/90\text{ mmHg}$. Alle KHK-Patienten nach Myokardinfarkt und Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion sollten aus prognostischen Gründen mit ACE-Hemmern und Betarezeptorenblockern behandelt werden. Betarezeptorenblocker sind wirksam in der Prophylaxe der Angina pectoris (s. o.) und werden daher bei Patienten mit stabiler KHK und Hypertonie als Therapie der ersten Wahl angesehen. Bei Patienten mit erhöhtem vaskulärem Risiko und Hypertonie reduzieren ACE-Hemmer die Morbidität und Sterblichkeit. Sie reduzieren im Unterschied zu Beta-blockern jedoch nicht die Angina pectoris Beschwerden. Sie werden daher bei Pat. mit KHK und normaler kardialer Pumpfunktion als Medikamente der 2. Wahl zur Blutdruck-Senkung empfohlen. Eine direkte Hemmung der Progression der Arteriosklerose durch ACE-Hemmer unabhängig von der Blutdrucksenkung ist durch die aktuellen Studien nicht belegt. AT₁-Antagonisten können indiziert sein, wenn bei der Notwendigkeit einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmern (z. B. Herzinsuffizienz, Nephropathie) keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist oder bei deren Unverträglichkeit (z. B. Hustenreiz). Kalziumantagonisten gehören trotz ihrer antianginösen Wirkung nicht zu den Mitteln der ersten Wahl zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie bei Patienten mit stabiler KHK (s.o.), langwirksame Präparate können jedoch bei Kontraindikationen gegenüber anderen Substanzen oder in Kombination eingesetzt werden (2,3,4,9,10,11,12,17,20,28,29)

Diabetes mellitus: Bei Patienten mit KHK und Diabetes liegt ein besonders hohes Risiko vor. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher auf eine normoglykämische Blutzuckereinstellung, eine Blutdrucksenkung $<130/80\text{ mmHg}$, eine Senkung der Blutfette $<100\text{mg/dl}$ und Gewichtsreduktion gelegt werden (5).

Tab. 5 Quellen und weiterführende Literatur.

- 1) Nationale Versorgungs-Leitlinie „Chronische KHK“ (NVL KHK), Vorläufige Kurzfassung Stand Juli 2005, des Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung unter Beteiligung zahlreicher spezialisierter Fachgesellschaften → <http://www.versorgungsleitlinien.de>
- 2) ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2002. → <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf>
- 3) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung (2003) der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG): → http://www.dgk.org/leitlinien/LL_KHK_DGK.pdf
- 4) Koronare Herzkrankheit – Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit in der Reihe Arzneiverordnungen in der Praxis 2004, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (siehe: <http://www.akdae.de>) → http://www.akdae.de/35/10Hefte/76_KHK_2004_1Auflage.pdf
- 5) „Arzneiverordnungen“, herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 21. Auflage, 2006 → vsbh@aerzterverlag.de

Gripeschutzimpfung: Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Impfung gegen Influenza die Häufigkeit respiratorischer Erkrankungen und die Gesamtsterblichkeit reduziert (30). Darüber hinaus ist die Grippeimpfung mit einer Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Pat. mit symptomatischer KHK assoziiert. Die Gripeschutzimpfung stellt eine kosteneffektive Maßnahme zur Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit dar. Sie sollte allen Pat. mit KHK angeboten werden (27,31).

Medikamentöse Maßnahmen ohne hinreichende Belege zur Wirksamkeit: Für die folgenden Mittel und Maßnahmen fehlen Belege zur Wirksamkeit für eine therapeutischen Anwendung bei Patienten mit KHK: Hormontherapie (siehe hierzu: (8)), Vitaminsupplementierung (insbesondere **keine** Wirksamkeit von Vitamin E, C, B₆, B₁₂, β -Carotin oder Folsäure), Homöopathie, Phytotherapie, Theophyllin, Papaverin, sog. Koronardilatoren, Chelattherapie.

Quellen und weiterführende Literatur fasst **Tab.5** zusammen.

kurzgefasst: Alle Patienten mit manifester KHK sollten mit ASS 100mg/Tag und einem Statin (LDL-Ziel $<100\text{mg/dl}$) behandelt werden und die Grippe-Impfung erhalten. Betarezeptorenblocker sind wirksam in der Prophylaxe der Angina pectoris (s. o.) und werden daher bei Patienten mit stabiler Angina pectoris oder Hypertonus als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Patienten nach Myokardinfarkt und Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion sollten aus prognostischen Gründen mit ACE-Hemmern und Betarezeptorenblockern behandelt werden.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- **Lebensstilmaßnahmen sind die Basis der KHK-Therapie. Hierzu gehören Nikotinkarenz, Gewichtsnormalisierung, Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität.**
- **Zur Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen kommen Betarezeptorenblocker zum Einsatz. Nitrate sind symptomatisch wirksam. Therapie der zweiten Wahl sind langwirksame Kalziumantagonisten.**
- **Die Grundsteine der medikamentösen Prävention der KHK sind ASS und Statine.**
- **Weiterhin profitieren Patienten mit KHK von der Behandlung einer arteriellen Hypertonie, der Blutzuckerkontrolle und der Grippeimpfung.**

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 975–991
- 2 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de). Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 2004; 1
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.). *Koronare Herzkrankheit. Arzneiverordnungen Deutscher Ärzte-Verlag Köln*, 2006; 21. Aufl
- 4 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de). Therapieempfehlung Arterielle Hypertonie. *Dt Ärzte-Verl Köln*, 2002: 49–65
- 5 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de). Therapieempfehlung Diabetes mellitus. *Dt Ärzte-Verl Köln*, 2002: 49–65
- 6 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de). Therapieempfehlung Fettstoffwechselstörungen. *Dt Ärzte-Verl Köln*, 2002: 169–189
- 7 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de). Therapieempfehlung Tabakabhängigkeit. *Dt Ärzte-Verl Köln*, 2002: 249–277
- 8 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de). Therapieempfehlung zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen in Klimakterium und Postmenopause. *Dt Ärzte-Verl Köln*, 2003
- 9 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungs-Leitlinie „Chronische KHK“, vorläufige Fassung. <http://www.versorgungsleitlinien.de>, 2005
- 10 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572
- 11 Deutsche Hochdruckliga. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. 18. Auflage (Hrsg.). www.hochdruckliga.info, 2003
- 12 Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiologie* 2003; 92: 501–521
- 13 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519
- 14 Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 188
- 15 Fletcher GF, Balady G, Blair SN et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 857–862
- 16 Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694–1740
- 17 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159–168
- 18 Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy BJ. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883–1892
- 19 Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001; 103: E1–E6
- 20 Gohlke H, Kübler W, Matthes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan D, Sauer G. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiologie* 2003; 92: 522–524
- 21 Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. 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: 472–475
- 22 Grundy SM, Cleeman Jr, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239
- 23 Hamm CW. Guidelines: Acute coronary syndrome with ST-elevation. *Z Kardiologie* 2004; 93: 324–341
- 24 Hamm CW. Guidelines: acute coronary syndrome without persistent ST segment elevations. *Z Kardiologie* 2004; 93: 72–90
- 25 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112: e154–e235
- 26 Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000165
- 27 Laufs U, Böhm M. Die Grippeimpfung – eine kosteneffiziente Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: 2289–2292
- 28 Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association scientific statement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e29–e50
- 29 National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Publication No 02–5215, 2002: 3143–3421
- 30 Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322–1332
- 31 Robert Koch-Institut. Empfehlungen der ständigen Impfkommission. *Epidemiologisches Bulletin* 2004; 30: 235–250
- 32 Song F, Raftery J, Aveyard P et al. Cost-effectiveness of pharmacological interventions for smoking cessation: a literature review and a decision analytic analysis. *Med Decis Making* 2002; 22: S26–S37
- 33 Woolacott NF, Jones L, Forbes CA et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1–245
- 34 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640–1649
- 35 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952