

Kennen Sie Ihr Herzinfarkttrisiko?*

S. Silber

Kurzfassung: Die indirekte Abschätzung des koronaren Risikos mittels traditioneller Risikoscores ist nicht optimal. Im Gegensatz dazu beweist der koronare Kalkscore direkt das Vorliegen einer kalzifizierenden Koronarsklerose. Für wen ist diese Untersuchung empfohlen?

Schlüsselwörter: Herzinfarkt, Risikofaktoren, koronarer Kalkscore, Primärprävention

Abstract: Do you know your risk of getting a heart attack? Indirect calculators to estimate an individual's risk of coronary risk using traditional risk scores is suboptimal. Alternatively, non-invasive cardiovascular imaging, par-

ticularly coronary calcium scoring allows direct visualization of coronary atherosclerosis. For whom is this examination recommended?

J Kardiol 2018; 25 (5-6): 135–9.

Key words: heart attack, risk factors, coronary calcium scoring, primary prevention

Trotz aller Fortschritte in der medikamentösen und interventionellen Therapie ist die koronare Herzkrankheit (KHK) in Deutschland unverändert die Todesursache Nr. 1: Während 2015 weltweit 15,6 % (8,8 Mio) Menschen an einer KHK starben [1], waren es in Deutschland 13,5 % (8,2 % verstarben an einer chronischen KHK, 5,3 % am akuten Myokardinfarkt) [2]. Mehr Männer (15 %; 8,7 % chronische KHK, 6,3 % akuter Myokardinfarkt) als Frauen (12,3 %; 7,8 % chronische KHK, 4,5 % akuter Myokardinfarkt) waren betroffen [2]. Somit besteht unverändert die Herausforderung, den plötzlichen, unerwarteten, vorzeitigen koronarbedingten Herztod zu vermeiden.

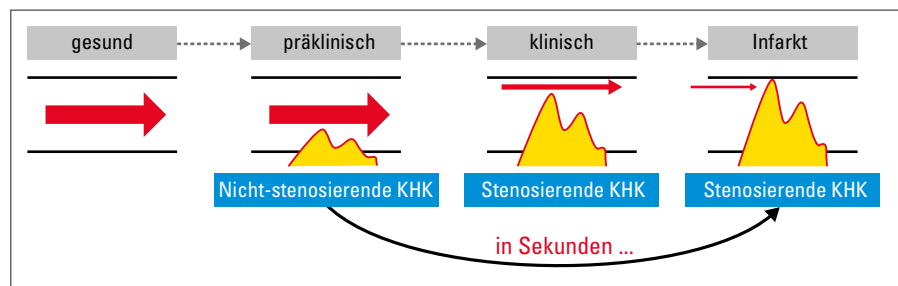


Abbildung 1: Schematische Darstellung der beiden Möglichkeiten von Verlaufsformen einer koronaren Herzkrankheit (KHK): Bei geringer Plaquebildung spricht man von der nicht-stenosierenden KHK, diese ist asymptomatisch, ein Ischämienachweis ist noch nicht möglich. Bei Progression mit relevanter Lumeneinengung liegt dann eine stenosierende KHK mit Angina pectoris als Warnsymptom und der Möglichkeit eines Ischämienachweises vor. Im Falle einer Plaqueruptur dieser höhergradigen Stenose kommt es dann zum Herzinfarkt. Alternativ kann aber auch ein nicht-stenosierender Plaque rupturieren, sodass es ohne Warnsymptome bzw. ohne vorausgehender Möglichkeit eines Ischämienachweises zu einem Herzinfarkt „aus heiterem Himmel“ kommen kann: Für viele Patienten ist der erste Herzinfarkt gleichzeitig der letzte. © S. Silber

Schon seit über 20 Jahren wissen wir, dass ca. jeder zweite Herzinfarkt plötzlich und unerwartet aus einer Sekunden zuvor noch „nicht signifikanten“ Stenose entstehen kann [3–11] (Abb. 1). Somit ist auch die „nicht-stenosierende KHK“ mit einem erhöhten Herzinfarkt- und Mortalitätsrisiko verbunden [12].

Diese Situation wurde durch neuere Studien bestätigt: Im CLARIFY-Register verspürten 58 % der Patienten mit stabiler KHK vor dem koronaren Ereignis weder eine Angina pectoris noch war ein Ischämienachweis vorhanden [13]. 70 % der akuten Ereignisse ereigneten sich bei Patienten ohne nachweisbare Belastungsischämie [13].

Aus diesem Grund genügt es nicht, die Therapie der stabilen KHK ausschließlich auf Patienten mit einer Belastungsischämie zu fokussieren. Die reine Diagnose einer „Atherosklerose“ (z. B. erhöhte Intima-Media-Dicke) oder einer „endothelialen Dysfunktion“ ist nicht geeignet, Hochrisikopatienten zu identifizieren. So wird in der aktuellen ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention von einer Bestimmung der Intima-Media-Dicke zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos abgeraten [14].

■ Abschätzung des Herzinfarkttrisikos

Die traditionellen Risikofaktoren sind: Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und positive Familienanamnese. Während die Rolle des Gesamtcholesterins, insbesondere des LDL-Cholesterins, als Risikofaktor für einen Herzinfarkt gesichert ist [15–17], kommt ihr als alleinige Ursache eine begrenzte Bedeutung zu: So konnte in der FRAMINGHAM-Studie zwar gezeigt werden, dass Patienten mit Herzinfarkt einen etwas höheren Cholesterinspiegel aufwiesen als Patienten ohne Myokardinfarkt [18]. In einer anderen Studie war aber bei 55 % der Patienten mit Herzinfarkt das Cholesterin normal [19].

Es stellt sich die Frage, wie man aus der Kombination der einzelnen Risikofaktoren das individuelle Herzinfarkttrisiko besser abschätzen bzw. berechnen kann. Hierzu werden üblicherweise verschiedene Punktsysteme („Scores“) herangezogen: in Deutschland der PROCAM-Score [20], europaweit der ESC-Score [21] bzw. seine regionalen Modifikationen, in den USA der FRAMINGHAM-Score [22] bzw. seine späteren Modifikationen [23]. Diese Scores können auch online berechnet werden [24–26]. Die jeweils unterschiedliche Wertung der Risikofaktoren sowie die daraus resultierenden prognostischen Parameter gehen aus Tabelle 1 hervor. Während der PROCAM- und FRAMINGHAM-Score auf jeweils knapp über 5000 Patienten basiert, liegt dem ESC-Score die Analyse von über 200.000 Patienten zugrunde. Die unter-

*Nachdruck aus: Silber S. Kennen Sie Ihr Herzinfarkttrisiko? MMW Fortschritte der Medizin 2018; 4: 38–41 mit freundlicher Genehmigung der Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin

Eingelangt und angenommen am 22. März 2018

Aus der Kardiologischen Praxis im Tal und am Isarkanal, München

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Sigmund Silber, Kardiologische Praxis im Tal und am Isarkanal, Tal 21, D-80331 München; E-Mail: sigmund@silber.com; www.sigmund-silber.com

Tabelle 1: Berechnung des koronaren bzw. kardiovaskulären Risikos anhand unterschiedlicher Risikoscores

	PROCAM-Score	ESC-Score	FRAMINGHAM-Score
Population aus	Deutschland	Europa	USA
Anzahl der untersuchten Personen	n = 5389	n = 205.178	n = 5251
Alter	35–65 Jahre	40–65 Jahre	20–79 Jahre
Geschlecht	ursprünglich nur Männer	Männer und Frauen	Männer und Frauen
Positive Familienanamnese	+	–	–
Nikotinkonsum	+	+	+
Systolischer Blutdruck	+	+	+
Diabetes mellitus	+	(+)	Diabetes mellitus wird als KHK-Äquivalent und somit als Hochrisiko gewertet
Gesamtcholesterin	–	+	+
HDL-Cholesterin	+	+	+
LDL-Cholesterin	+	–	–
Triglyzeride	+	–	–
Prognostische Aussagekraft	Koronare 10-Jahres-Morbidität und -Mortalität	Kardiovaskuläre 10-Jahres-Mortalität	Koronare 10-Jahres-Morbidität und -Mortalität
Niedriges 10-Jahres-Risiko	< 10 %	< 2,5 %	< 10 %
Mittleres 10-Jahres-Risiko	10–20 %	2,5–5 %	10–20 %
Hohes 10-Jahres-Risiko	> 20 %	> 5 %	> 20 %

Man beachte die unterschiedliche Wertung der einzelnen Risikofaktoren. Näheres siehe Text.

schiedlichen Scores gelten nur für die in Tabelle 1 angegebenen Altersbereiche.

■ Limitationen der traditionellen Risikoscores

Eine subklinische Atherosklerose liegt häufiger vor als vermutet: So war diese in der PESA-Studie bei 58 % der über 4000 asymptomatischen Personen mit niedrigem ESC- oder FRAMINGHAM-Score nachweisbar [27, 28]. In der DETECT-Studie [29] wurde an nahezu 9000 Patienten in Hausarztpraxen die ärztliche Einschätzung mit dem Ergebnis der für dieselben Patienten berechneten o. g. Scores verglichen (Abb. 2): Während die ärztliche Einschätzung 2,7 % Hochrisikopatienten ergab, berechnete der PROCAM-Score diese mit 9,5 %, der ESC-Score mit 16,5 % und der FRAMINGHAM-Score sogar mit 22,6 %. Diese Ergebnisse zeigen, wie sich die subjektive ärztliche Einschätzung deutlich von den objektiv berechneten Scores unterscheidet, und die einzelnen Scores bei denselben

Patienten erhebliche unterschiedliche prognostische Aussagen treffen. Hinzu kommt, dass heute als wichtig angesehene Risikofaktoren in keinem dieser Scores enthalten sind, z. B. genetische Prädisposition, Adipositas [16] (BMI, Bauchumfang, viszerales Fett), Ernährungsgewohnheiten [30, 31], Bewegungsmangel [16], Angstzustände [32], Arbeitsüberlastung [33] oder Alkoholabstinenz [34]. Aktuell wird auch wieder ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) als kardiovaskulärer Risikofaktor diskutiert [35].

■ Der koronare Kalkscore

Schon früh wurde versucht, eine Verkalkung der Koronararterien mit Koronarstenosen zu korrelieren. Nachdem dies nicht eindeutig gelang, geriet der koronare Kalkscore rasch in Vergessenheit. Der Kardiologe **Arthur S. Agatston** entwickelte dann einen Score, der reproduzierbar ab einer gewissen Dichte (120 HU) die Ausdehnung der Koronarverkalkung misst und mit der Prognose, z. B. Herzinfarkt, korreliert [36–39]. Heute kann der Agatston-Score mit relativ einfachen Mitteln (CT mit mindestens 16 Zeilen) bestimmt werden. Dabei genügt es, 1× die Luft anzuhalten, und es ist kein Kontrastmittel notwendig (Abb. 3).

Mit modernen Geräten liegt die Strahlenexposition bei ca. 1 mSv. Dies entspricht der vom damaligen deutschen Umweltminister Trittin eingeführten Grenzdosis für ein ungeborenes Kind. Zum Vergleich: Die natürliche jährliche Strahlenexposition in München beträgt ca. 2 mSv, im Bayerischen Wald und im Fichtelgebirge sogar ca. 6 mSv. Ein

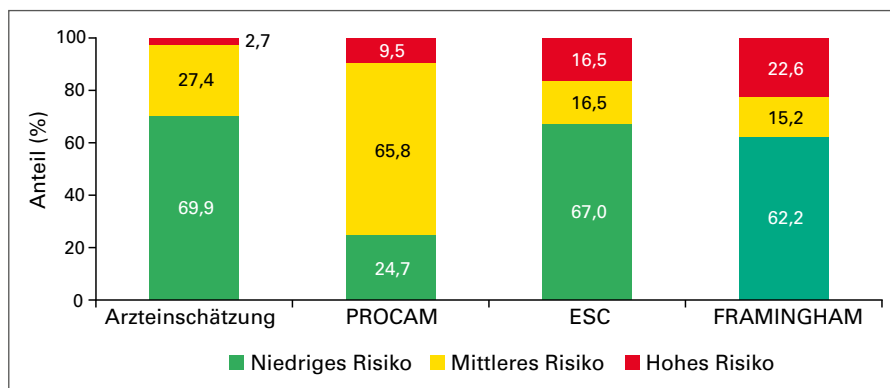


Abbildung 2: Diskrepanz zwischen hausärztlicher Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu den für diese 8957 Patienten berechneten Risikoscores (DETECT-Studie). Aus [29]. © S. Silber

Herz-CT zur Bestimmung des koronaren Kalkscores kann auch mit 2 Transatlantikflügen verglichen werden.

Trotz der – bei gegebener Indikation – vertretbaren Strahlenexposition und der bemerkenswerten Menge an Daten bei Patienten mit mittlerem Risiko ist es erstaunlich, wie selten von dieser Untersuchung in der Primärprävention Gebrauch gemacht wird [40].

■ Indirektes Maß für vulnerable Plaques

Die Pathogenese der Koronararterienverkalkung ist komplex [41]. Die Plaquelast in der Koronarwand kann erheblich sein – auch wenn es aufgrund des positiven Remodellings („Glagov-Effekt“ [42]) noch nicht zu wirksamen Stenosierungen gekommen ist. Die Risikoabschätzung für einen Herzinfarkt mittels koronarem Kalkscore beruht darauf, dass das Ausmaß der sog. vulnerablen Plaques mit dem Ausmaß der kalzifizierten Plaques korreliert [43]. Somit ist die Messung der koronaren Kalklast ein indirektes Maß für das Ausmaß der vulnerablen Plaques, die dann für eine Plaqueruptur und letztendlich für einen Herzinfarkt verantwortlich sind.

Die aus didaktischen Gründen oft gemachte strenge Unterscheidung in stabile und vulnerable Plaques ist problematisch, da vulnerable Plaques den gleichen Kalkanteil aufweisen können wie stabile Plaques [44–46].

Der koronare Kalkscore wird meist in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten anhand der jeweiligen Perzentilen beurteilt [47–49]. Alternativ wird aber oft auch der absolute Kalkscore verwendet [50–53]. Eine direkte Korrelation zwischen koronarem Kalkscore und Karotis-Plaques besteht nicht [54].

■ Mehr Informationen

Zwischen dem koronaren Kalkscore und dem LDL-, HDL-Cholesterin sowie dem CRP besteht keine Korrelation [55, 56].

Die hohe prognostische Aussagekraft des koronaren Kalkscores wurde in zahlreichen Studien an über 6000 [52], über 9000 [57] bzw. über 25.000 [50] Patienten nachgewiesen. Sie gilt auch für junge Erwachsene (< 45 Jahre) und ältere Personen (> 75 Jahre) [51, 58].

Der koronare Kalkscore ist unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren und besitzt eine höhere Aussagekraft als diese [50, 55, 59, 60]. In der Rotterdam-Herz-Studie [61, 62, 63] fand sich an insgesamt über 2000 Patienten bei Männern mit einem Kalkscore im unteren Perzentilenbereich – unabhängig von Gesamt-, HDL-Cholesterin, Nikotin,

Blutdruck, Diabetes mellitus und Adipositas – ein über im Mittel 5,7 Jahre erhöhtes Herzinfarktrisiko von 2,5 %, im mittleren Perzentilenbereich von 4,3 % und im oberen von 12,3 %.

In der St.-Francis-Heart-Studie [64] zeigte der koronare Kalkscore an über 4600 Teilnehmern „mittleren Alters“ (durchschnittliche Beobachtungsdauer 4,3 Jahre) eine höhere Aussagekraft hinsichtlich des Auftretens koronarer Ereignisse als die klassischen Risikofaktoren, der FRAMINGHAM-Score und das CRP. Die Überlegenheit konnte auch in der MESA-Studie bestätigt werden [52]: Nach Adjustierung für die „Standard-Risikofaktoren“ war das Risiko eines Herzinfarktes oder eines koronar bedingten Todes im Laufe von im Mittel 3,8 Jahren bis zu 6,8-fach erhöht.

Aus der HNR-Studie an über 4000 Personen und einer mittleren Beobachtungsdauer von 5 Jahren ging hervor, dass der höchste Informationsgewinn hinsichtlich des Auftretens von nicht-tödlichen Herzinfarkten oder eines koronarbedingten Todes bei Patienten mit intermediärem Risiko erzielt werden kann [68]. Ein koronarer Kalkscore von 0 besitzt eine höhere prognostische Aussagekraft als der Ausschluss von Karotis-Plaques [69] und ist Ausdruck einer sehr guten 15-Jahres-Prognose [70], schließt allerdings eine höhergradige Koronarstenose nicht mit Sicherheit aus [71]. Ein hoher koronarer

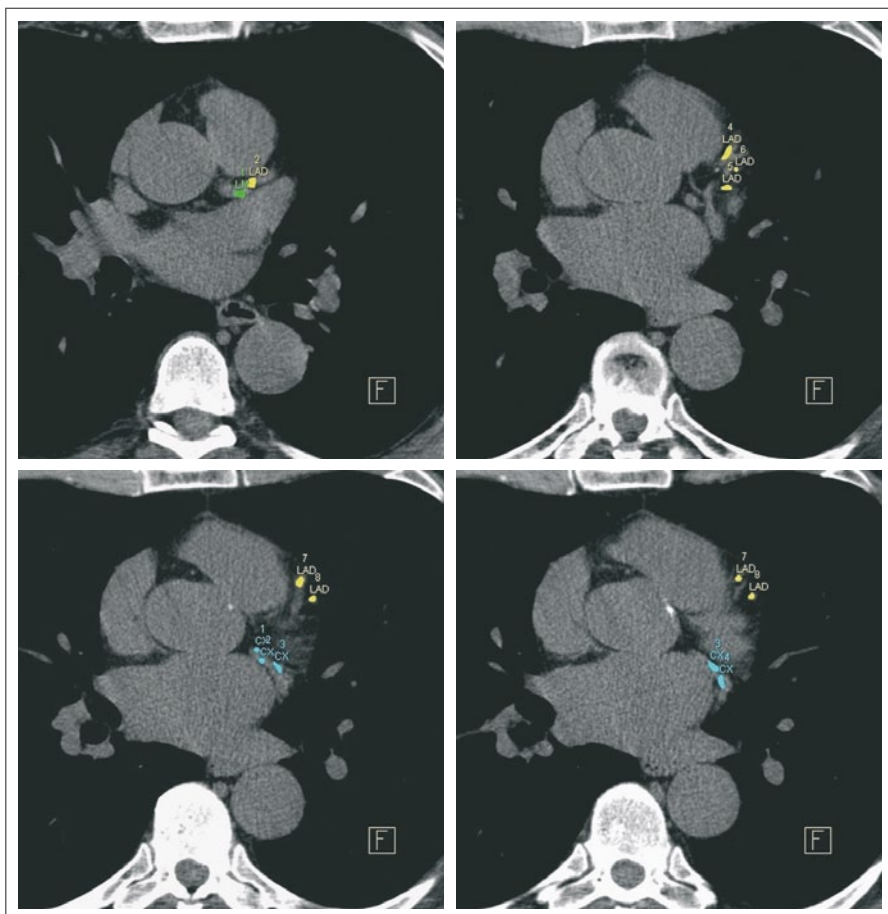


Abbildung 3: Herz-CT zur Bestimmung des koronaren Kalkscores. Bei dem 61-jährigen Patienten mit arterieller Hypertonie erkennt man das Herz „grau“ zwischen Sternum (in den Bildern jeweils oben) und Wirbelsäule (in den Bildern jeweils unten). In allen 4 Schnitten sieht man mehrere kalzifizierte Plaques im *Ramus interventricularis anterior* (gelb markiert) und in den beiden unteren Schnitten zusätzlich kalzifizierte Plaques im *Ramus circumflexus* (türkis markiert). Der Gesamtscore ist mit 921 sowohl absolut (> 300) als auch relativ (> 75. Perzentile) erhöht und somit auch das Herzinfarktrisiko. Die Cholesterinwerte sind zwar akzeptabel, trotzdem ist ein Statin empfehlenswert. © S. Silber.

Kalkscore ist allein betrachtet keine Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung.

■ Koronarer Kalkscore erhöht: Was tun?

Anhand des koronaren Kalkscores erkannte Hochrisikopatienten sollten – unabhängig vom Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin – einer Statintherapie (evtl. zusätzlich auch ASS) zugeführt werden [80].

Überflüssige Statinverordnungen können andererseits vermieden werden, wenn der koronare Kalkscore 0 ist [84, 85].

Darüber hinaus motiviert der Nachweis einer Verkalkung der Koronararterie(n) die Patienten zu einer oft erforderlichen Lebensstiländerung [81].

Eine Therapiekontrolle mittels Wiederholungsuntersuchungen ist meist nicht erforderlich [82, 83].

Da die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland bislang das Herz-CT nicht in ihren Leistungskatalog aufgenommen haben, ist diese Untersuchung als individuelle Gesundheitsleistung anzubieten. Die privaten Krankenkassen erstatten diese Untersuchung meist problemlos.

■ Was empfehlen die Leitlinien?

- Die Bestimmung des koronaren Kalkscores wurde erstmals 2003 in der Europäischen Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen [72]. Er sei ein wichtiger Parameter, um asymptomatische Hochrisikopersonen – unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren – zu erkennen.
- 2006 wurde er in die USA-Leitlinien für Patienten mit intermediärem Risiko als Empfehlungsgrad IIB B aufgenommen [73]. 2010 wurde er bei einem mittleren 10-Jahres-Risiko

von 10–20 % auf den Empfehlungsgrad IIA B aufgewertet, bei niedrigem 10-Jahres-Risiko auf IIB B belassen [74].

- In den neuesten USA-Leitlinien von 2014 wurden sogar medikamentös-therapeutische Konsequenzen empfohlen [75]: ab einem Agatston-Score ≥ 300 bzw. \geq der 75. Perzentile, vorzugsweise mit einem Statin [76]. Ob ASS dazugegeben werden soll, ist unklar [14, 77, 78]. Streng genommen handelt es sich – insbesondere bei hohem Kalkscore – bei dokumentierter Koronarsklerose um eine Sekundärprävention. Selbstverständlich muss das individuelle Blutungsrisiko mit einbezogen werden [79].
- Die neuesten ESC-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von 2016 empfehlen den koronaren Kalkscore mit einem Empfehlungsgrad IIB B [14]. Eine generelle kardiovaskuläre Risikoabschätzung sollte in der Primärprävention bei Personen ab 40 Jahren erfolgen (Empfehlungsgrad I C) [14].

■ Fazit für die Praxis

1. Die häufigste Todesursache in Deutschland ist die KHK.
2. Im Rahmen der Primärprävention liegt bei asymptomatischen Personen mittleren Alters mit nur wenigen oder keinen kardiovaskulären Risikofaktoren in ca. 50 % eine subklinische Atherosklerose vor.
3. Die direkte Sichtbarmachung des Herzinfarktrisikos anhand des mit dem Kardio-CT (ohne Kontrastmittel) bestimmten koronaren Kalkscores ist den traditionellen indirekten Risikoscores überlegen.
4. Die Bestimmung des koronaren Kalkscores kann im Rahmen der Primärprävention („Check-up“) bei > 40-Jährigen sinnvoll sein, insbesondere wenn keine oder nur wenige traditionelle Risikofaktoren bzw. keine Karotis-Plaques vorliegen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. WHO. The top 10 causes of death. Fact Sheet No. 310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. 2017 (zuletzt gesehen: 28.03.2018)
2. <http://www.destatis.de>. Todesursachen 2015, Statistisches Bundesamt. 2017 (zuletzt gesehen: 28.03.2018)
3. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm Dahl-Monsen CE, Leavy J, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56–62.
4. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444–55.
5. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729–32.
6. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9: 1317–23.
7. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–66.
8. Moise A, Lesperance J, Theroux P, Taeymans Y, Goulet C, Bourassa MG. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 nonoperated patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1176–81.
9. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904–10.
10. Proudfit WL, Brusckhe VG, Sones FM, Jr. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-year follow-up of 521 patients. *Circulation* 1980; 62: 712–7.
11. Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999; 100: 903–9.
12. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312: 1754–63.
13. Steg PG, Greenlaw N, Tøndera M, Tardif JC, Ferrari R, et al. Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease I. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA* 2014; 174: 1651–9.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
15. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
17. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.
18. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (Suppl A): 5A–10A.
19. Böger GI, Hoopmann M, Busse R, Budinger M, Welte T, Böger RH. [Drug therapy of coronary heart disease—are therapeutic guidelines being paid attention to?]. *Z Kardiol* 2003; 92: 466–75.
20. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–15.
21. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
22. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.

23. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743–53.

24. PROCAM-Schnelltest. <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/> (zuletzt gesehen: 28.03.2018).

25. ESC SCORE. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> (zuletzt gesehen: 28.03.2018).

26. FRAMINGHAM-Score. <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/> (zuletzt gesehen: 28.03.2018).

27. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015; 131: 2104–13.

28. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, Oliva B, Garcia-Ruiz JM, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2979–91.

29. Silber S, Jarre F, Pittrow D, Klotsche J, Pieper L, et al. [Cardiovascular risk assessment by primary-care physicians in Germany and its lack of agreement with the Established Risk Scores (DETECT)]. *Med Klin (Munich)* 2008; 103: 638–45.

30. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, et al. Trending Cardiovascular Nutrition Controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1172–87.

31. Uzhova I, Fuster V, Fernandez-Ortiz A, Ordovas JM, Sanz J, et al. The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1833–42.

32. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 38–46.

33. Virtanen M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Vahtera J, et al. Overtime work and incident coronary heart disease: the Whitehall II prospective cohort study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1737–44.

34. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2145–50.

35. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, et al. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–31.

36. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–32.

37. Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M, Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1272–4.

38. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996; 93: 898–904.

39. Guerci AD, Arad Y, Agatston A. Predictive value of EBCT scanning. *Circulation* 1998; 97: 2583–4.

40. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 579–96.

41. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Genereux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1703–14.

42. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371–5.

43. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157–62.

44. Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 49–53.

45. Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, Farb A, Malcom GT, et al. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 2000; 101: 1243–8.

46. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the „vulnerable plaque“: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 846–55.

47. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850–55.

48. Raggi P. Coronary calcium on electron-beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 27A–34A.

49. Schmermund A, Erbel R, Silber S. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 168–73.

50. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1860–70.

51. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 17–23.

52. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–45.

53. Patel J, Blaha MJ, McEvoy JW, Qadir S, Tota-Maharaj R, et al. All-cause mortality in asymptomatic persons with extensive Agatston scores above 1000. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8: 26–32.

54. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1065–74.

55. Raggi P. The use of electron-beam computed tomography as a tool for primary prevention. *Am J Cardiol* 2001; 88: 28J–32J.

56. Hunt ME, O'Malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2001; 141: 206–10.

57. Shaw LJ, Giambone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 14–21.

58. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults < 45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J* 2012; 33: 2955–62.

59. Graham G, Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Agatston A, et al. Impact of coronary artery calcification on all-cause mortality in individuals with and without hypertension. *Atherosclerosis* 2012; 225: 432–7.

60. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals. *JAMA* 2012; 308: 788–95.

61. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596–603.

62. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1745–51.

63. Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MM, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke* 2002; 33: 462–5.

64. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 158–65.

65. Hopkins PN, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Carr JJ, et al. Association of coronary artery calcified plaque with clinical coronary heart disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Family Heart Study. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1564–9.

66. Becker A, Knez A, Becker C, Leber A, Anthonopoulos L, et al. Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Koronarkalkbestimmung mit der Mehrzeilen-Computertomographie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2433–8.

67. Becker A, Leber A, Becker C, Knez A. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J* 2008; 155: 154–60.

68. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1397–406.

69. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016; 133: 849–58.

70. Valenti V, O Haraigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, et al. 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 900–9.

71. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 627–34.

72. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–10.

73. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1761–91.

74. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50–103.

75. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2935–59.

76. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 166–72.

77. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, McPherson R, et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 981–9.

78. Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 836–45.

79. U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157–60.

80. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014; 129: 77–86.

81. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1622–32.

82. Erbel R, Lehmann N, Churziuse S, Raulwolf M, Mahabadi AA, et al. Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable – results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study. *Eur Heart J* 2014; 35: 2960–71.

83. Radford NB, DeFina LF, Barlow CE, Lakoski SG, Leonard D, et al. Progression of CAC Score and Risk of Incident CVD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1420–9.

84. Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Apter S, Rath S, et al. Absence of coronary calcification on double-helical CT scans: predictor of angiographically normal coronary arteries in elderly women? *Radiology*. 1996; 199: 665–8.

85. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, et al. A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People: The Biolmage Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 881–91.