Bad Krozingen, im Dezember 2012

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

in mehreren vorausgegangenen Ausgaben von „Herz-Zentrum aktuell" haben wir Sie über die Fortschritte in der Entwicklung perkutan implantierbarer Aortenklappenprothesen (TAVI) informiert. Inzwischen haben die gemeinsam von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie herausgegebenen Leitlinien zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen der TAVI einen festen Platz eingeräumt. Die neuen Leitlinien, die dieses Jahr erstmals auf dem Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in München vorgestellt wurden, nennen als unabdingbare Voraussetzung für die TAVI einerseits eine enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologie und Herzchirurgie vor Ort und andererseits eine auf das individuelle Risiko jedes einzelnen Patienten abgestimmte interdisziplinäre Entscheidungsfindung im „Heart-Team". Sind diese Voraussetzungen gegeben, so erhält die TAVI für Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose, bei denen kein konventioneller chirurgischer Klappenersatz möglich ist, eine IB-Empfehlung. Für Patienten, die zwar Operationskandidaten sind, aber ein sehr hohes Operationsrisiko, zum Beispiel einen STS-Score > 10, aufweisen, erreicht die Empfehlungsstärke immerhin IIaB. Nach nunmehr über zehnjähriger Entwicklung ist die TAVI inzwischen ein etabliertes Verfahren, dem die neue Leitlinie einen festen Platz in der Behandlung von Patienten mit Herzklappenerkrankungen zuweist.

Lesen Sie hierzu den Bericht von Dr. Zeh, der sich auch mit weiteren Neuerungen in der aktuellen Leitlinie zu Herzklappenerkrankungen beschäftigt. Weitere lesenswerte Beiträge sind der Bericht von Herrn Dr. Ferenc zu auf dem europäischen Kardiologenkongress vorgestellten neuen Studien sowie die Zusammenfassungen zweier Vorträge unserer letzten Kurhaus-Fortbildung, zur modernen Ischämiediagnostik von Dr. Bestehorn und zur Koronardiagnostik mittels CT von Dr. Pache.

Schon jetzt darf ich Ihnen ankündigen, dass wir im neuen Jahr „UHZ aktuell" umgestalten werden. Die Informationsschriften der beiden Standorte des UHZ, „Herz-Zentrum aktuell" und „Journal des Herz-Kreislauf Zentrums Freiburg", werden wir in der neuen Zeitschrift „UHZ aktuell" zusammenführen, die viermal pro Jahr erscheinen wird. Auch in dem neuen Format werden Sie die gewohnten Beiträge aus beiden Zeitschriften wiederfinden und Leser, die bisher nur eine der beiden Zeitschriften bezogen haben, werden sich über ein noch breiteres Spektrum der Information freuen können.

Ich wünsche Ihnen besinnliche Feiertage und einen guten Start ins Neue Jahr.

Ihr
Franz-Josef Neumann

Fortbildung

4 *Moderne Ischämiediagnostik mit bildgebenden Verfahren Hat das Belastungs-EKG ausgedient?*

15 *Koronardiagnostik mittels CT - Wann sinnvoll?*

Kongress

25 *Bericht zum ESC-Meeting 2012 in München*

32 *Neue ESC-Leitlinien zum Management von Klappenerkrankungen – Was hat sich geändert?*

Moderne Ischämiediagnostik mit bildgebenden Verfahren

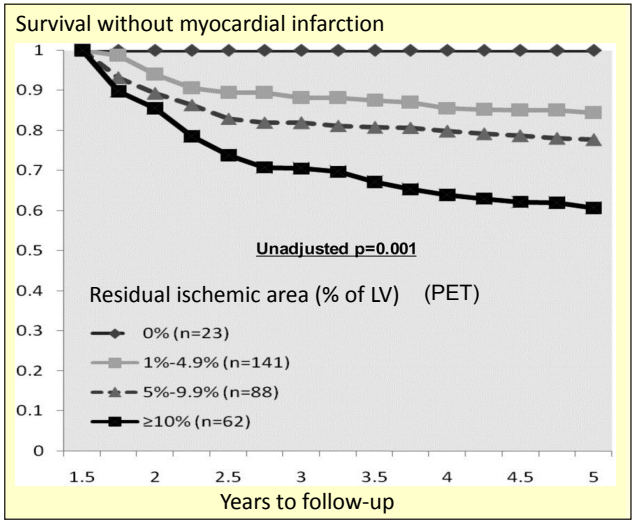
Hat das Belastungs-EKG ausgedient?

In der koronaren Herzkrankheit ist Ischämie ein potenter Prediktor für zukünftige Ereignisse, wie zum Beispiel auch Myokardinfarkte. Die Aufdeckung möglicher Ischämie im Vorfeld solcher Ereignisse ist ein wichtiger Bestandteil in der koronaren Diagnostikstrategie auch in den Guidelines. Vor invasiver Diagnostik und vor Revaskularisationsmaßnahmen wird eine nicht-invasive Ischämiediagnostik gefordert.

Die Beweggründe, die zu einer invasiven Diagnostik, sprich Koronarangiographie, führen, sind symptomatische Gründe und prognostische Gründe. Beide Indikationen haben eine möglichst vollständige Revaskularisation zum Ziel.

Vor allem vor dem Hintergrund der Ergebnisse der COURAGE-Studie (1) ist es von besonderer Wichtigkeit, bereits im Vorfeld zu wissen, welche Patienten von einer elektiven Koronarintervention und Stentimplantation besonders profitieren.

Die COURAGE-Studie hatte nämlich bei knapp 2300 Patienten mit koronarer Herzkrankheit keinen Vorteil von einer zusätzlichen interventionellen Maßnahme zu einer optimalen konservativ-medikamentösen Therapie herausgefunden. Diese aus vielen Gründen berechtigt kritisierte Studie zeigte aber dann in Substudien ein besseres Überleben der Patienten mit einer Revaskularisation, wenn besonders viel Ischämie nachgewiesen worden war (2) (Abbildung 1). Auch über die Daten von Hachamovitch (3) wissen wir, dass sich bei einem größeren Ischämieareal (von über 10 % der gesamten Myokardmasse) das Überleben

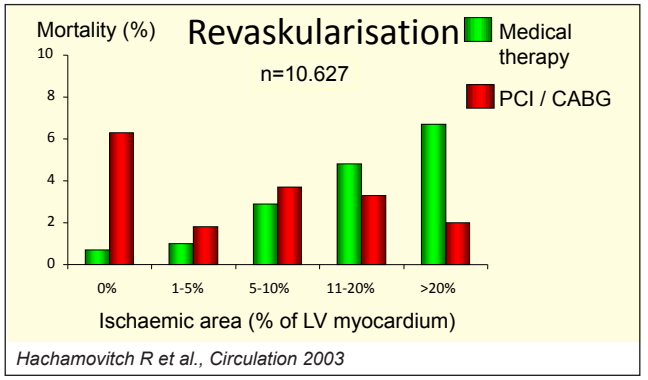


Courage Trial Nuclear Substudy: Shaw LJ et al., Circulation 2008

Abbildung 1: COURAGE: Viel Ischämie - besseres Überleben mit der Revaskularisation

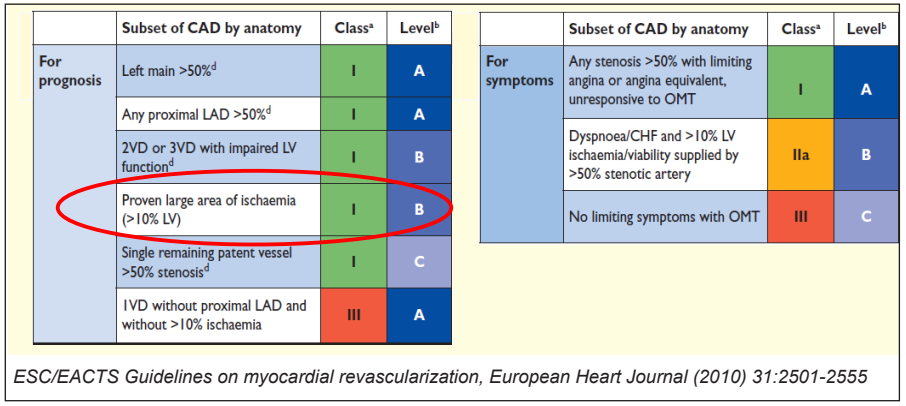
der Patienten mit einer Revaskularisation verbessert (Abbildung 2). Die Ergebnisse dieser Studien sind bereits in die Leitlinien für die Revaskularisation bei Patienten mit stabiler Angina mit eingeflossen: Es besteht eine prognostische Indikation zur Revaskularisation im Sinne einer Klasse Ib-Empfehlung, wenn bei vorhandenen signifikanten Koronarstenosen große Ischämieareale von > 10 % der linksventrikulären Myokardmasse gefunden wurden (Abbildung 3) (4).

In den Leitlinienempfehlungen für die Myokardrevaskularisation 2012 wird die Indikation für verschiedene Bildgebungsverfahren zur Diagnose einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit näher spezifiziert. Insbesondere bei symptomatischen Patienten kommt es wesentlich auf die so genannte Vortestwahrscheinlichkeit (niedrig, mittel, hoch) an. Bei hohen Vortestwahrscheinlichkeiten bedarf es keiner zusätzlichen Funktionsdiagnostik. Hier kann man gleich in die invasive Koronarangiographie gehen. Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit empfehlen sich die bildgebenden Verfahren wie Stressechokardiographie und Szintigraphie (Klasse Ia-Empfehlung) oder alternativ das Belastungs-MRT oder die Myokard-Perfusionsszintigraphie.



Hachamovitch R et al., Circulation 2003

Abbildung 2: Bei großem Ischämieareal (> 10 %) verbessertes Überleben bei Revaskularisation



	Subset of CAD by anatomy	Class[a]	Level[b]
For prognosis	Left main >50%[d]	I	A
	Any proximal LAD >50%[d]	I	A
	2VD or 3VD with impaired LV function[d]	I	B
	Proven large area of ischaemia (>10% LV)	I	B
	Single remaining patent vessel >50% stenosis[d]	I	C
	1VD without proximal LAD and without >10% ischaemia	III	A

	Subset of CAD by anatomy	Class[a]	Level[b]
For symptoms	Any stenosis >50% with limiting angina or angina equivalent, unresponsive to OMT	I	A
	Dyspnoea/CHF and >10% LV ischaemia/viability supplied by >50% stenotic artery	IIa	B
	No limiting symptoms with OMT	III	C

ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal (2010) 31:2501-2555

Abbildung 3: Indikation für die Revaskularisation bei Patienten mit stabiler Angina

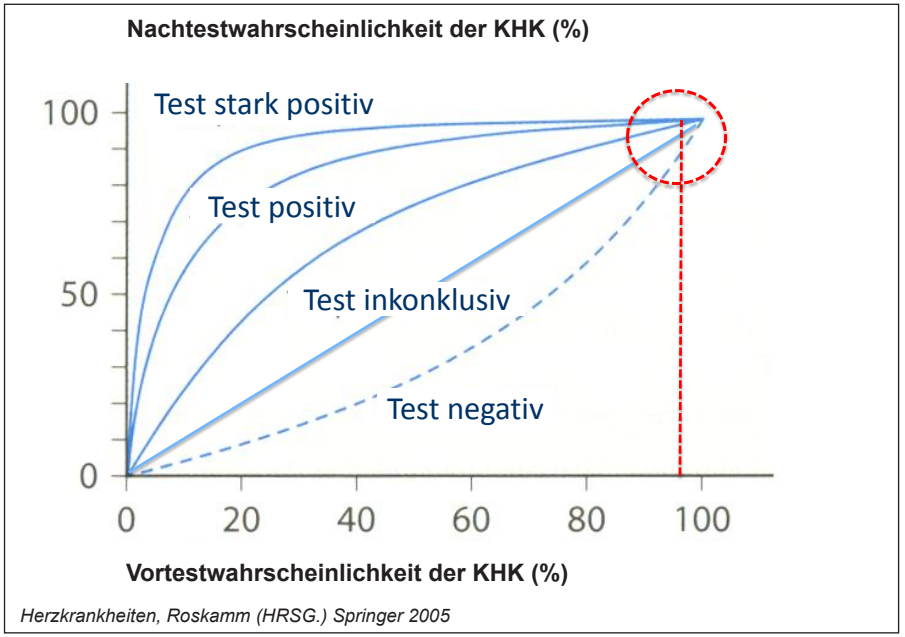


Abbildung 4: Vor- und Nachtestwahrscheinlichkeiten

Die Rolle der Vortestwahrscheinlichkeit wird durch das Diagramm (Abbildungen 4 und 5) deutlich. Die Nachtestwahrscheinlichkeit wird bei hohen Vortestwahrscheinlichkeiten, um zum Beispiel 95 %, durch einen positiven Funktionstest kaum noch gesteigert und durch einen negativen Funktionstest kaum abgeschwächt. Bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 30 % kann ein deutlich positiver Funktionstest die Nachtestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung auf über 90 % anheben.

Die Verfahren in der Ischämiediagnostik

An ischämiediagnostischen Funktionstests kennen wir:

- Das Belastungs-EKG
- Den Einschwemmkatheter
- Das Stressechokardiogramm
- Die Myokard-Perfusionsszintigraphie (SPECT)
- Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
- Die Stress-Magnetresonanztomographie (Adenosin-MRT)

Unter Berücksichtigung der so genannten Ischämiekaskade kann man erkennen, dass die Verfahren SPECT und PET bereits relativ früh auffällig werden können. Das Stressechokardiogramm und die Stress-MRT-Untersuchung nehmen eine Mittelstellung ein. Die mit dem Einschwemmkatheter erfasste Füllungsdruckerhö-

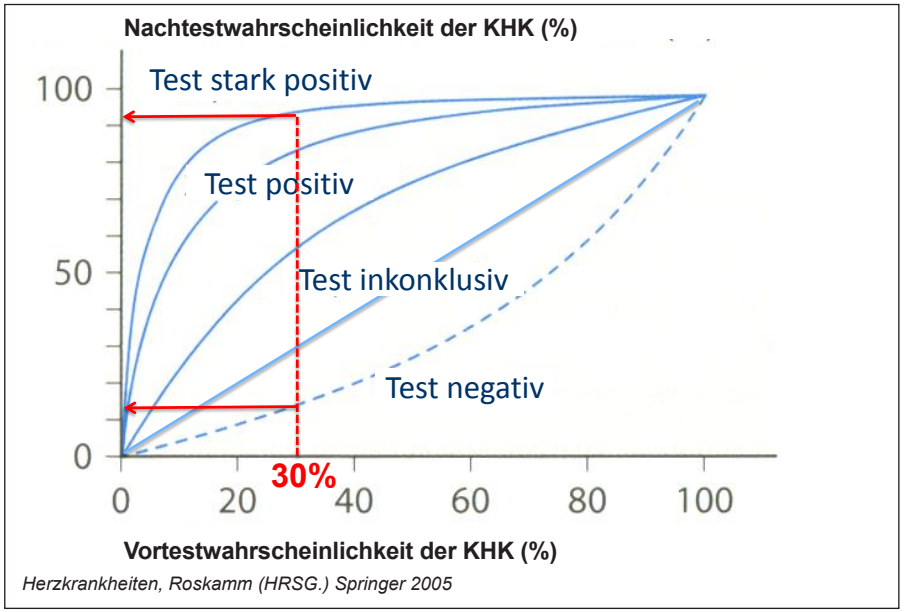


Abbildung 5: Vor- und Nachtestwahrscheinlichkeiten

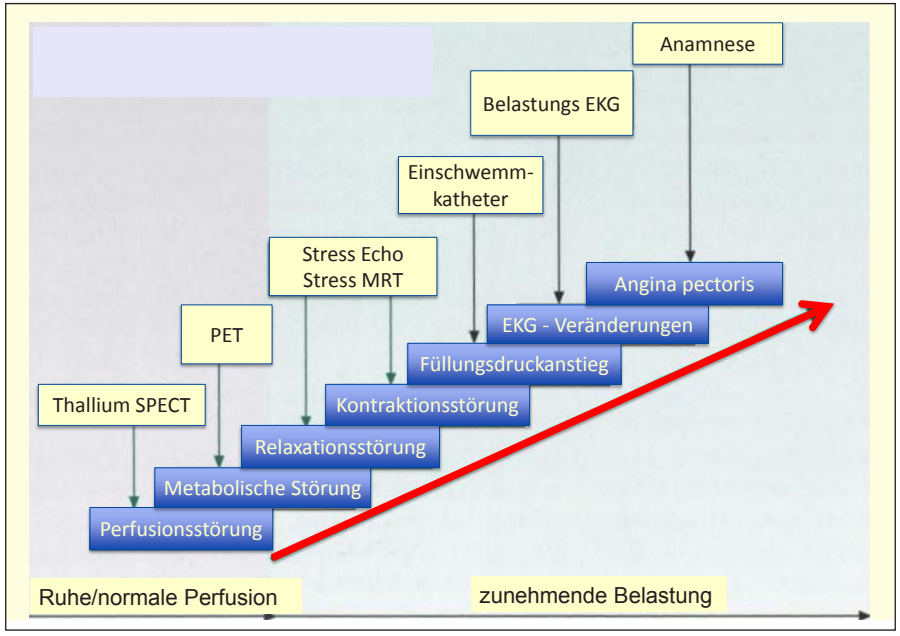


Abbildung 6: Die Ischämiekaskade

hung ist dann bereits relativ spät und das Belastungs-EKG ist erst ganz oben in der Ischämiekaskade anzutreffen (Abbildung 6). Bei den dynamischen Funktionstests (Belastungs-EKG und Stressechokardiographie mit Fahrradfahren) ist zudem zu berücksichtigen, dass die Koronarreserve erst bei höhergradigen Diameterstenosen wirklich signifikant nachlässt. Dies ergaben bereits Untersuchungen mit Ligaturen an Koronararterien von Gould 1974 (5). Daraus folgert, dass bei den dynamischen Funktionstests auch wirklich die Ausbelastungs-Herzfrequenzen erreicht werden sollten, was vor allem in den niedergelassenen Praxen oft aus einem Sicherheitsbedürfnis heraus nicht der Fall ist. Insofern ist bei den dynamischen Funktionstests die Sensitivität oft relativ niedrig zu veranschlagen. Sie beträgt im Belastungs-EKG im Mittel aller Studien etwa 68 %. Das bedeutet, dass 30 % der wirklich erkrankten Patienten durch diesen Belastungstest nicht aufgedeckt werden.

Kommt man zurück zu den Leitlinien und zur prognostischen Indikationsstellung für eine Koronarangiographie bzw. Revaskularisation, dann wird sehr schnell deutlich, dass zukünftig diejenigen funktionsdiagnostischen Tests vor einer invasiven

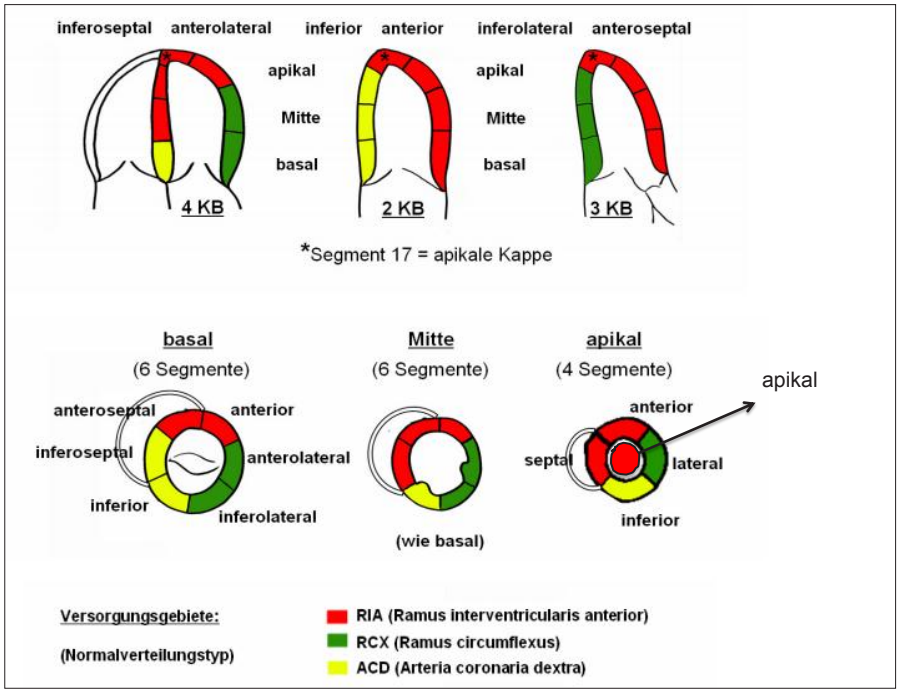


Abbildung 7

Maßnahme vor allem dann Bedeutung erlangen, wenn sie auch in der Lage sind, Ischämieareale quantitativ einzuschätzen. Eine Ischämie quantitativ einschätzen können weder die Anamnese noch das Belastungs-EKG noch der Einschwemmkatheter. Ischämiequantifizierung ist erst möglich mit den Methoden der Bildgebung in der Stressechokardiographie, im Stress-MRT, im Positronen-Emissions-Tomogramm und im Single-Photon-Emissions-Computertomogramm. Insofern kann man schon zum jetzigen Zeitpunkt sagen, dass für die valide Indikationsstellung zur Revaskularisation die Information über das Ausmaß der Ischämie mit benötigt wird. Das bedeutet aber auch, dass die Bedeutung eines Belastungs-EKGs im Vorfeld zur Koronardiagnostik und Therapie den heutigen Anforderungen eigentlich nicht mehr entspricht.

Die bildgebenden funktionsdiagnostischen Verfahren

Das Stressechokardiogramm kann dynamisch oder pharmakologisch ausgeführt werden. Die Zielparameter bei der Stressechokardiographie sind die Erfassung ischämiebedingter Wandbewegungsstörungen und deren Quantifizierung in einem 17-Segment-Modell. Neben einem apikalen Segment unterscheiden wir 4 apexnahe sowie 6 mittlere und 6 basale Segmente (Abbildung 7). Im Vergleich zum reinen Belastungs-EKG erhöht nach einer Metaanalyse von Fleischmann (6) das Stressechokardiogramm die richtig-positive Beurteilung (ablesbar an den ROC-Kurven)wesentlich (Abbildung 8).

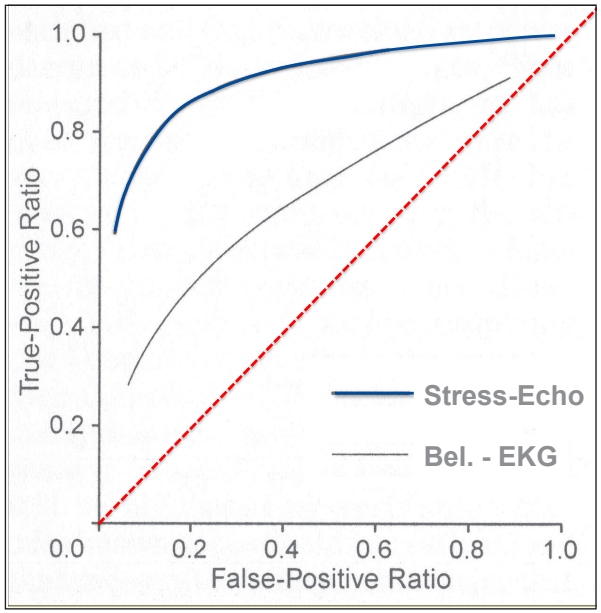


Abbildung 8: Metaanalyse Stressecho vs. Belastungs-EKG (6)

Bei der Myokard-Perfusionsszintigraphie (SPECT) werden als Tracer 201 Thallium-Chlorid oder 99 Technetium eingesetzt. Die Myokardzelle nimmt perfusionsabhängig diesen Tracer auf. Die Tracer imitieren bei Zerfall Gammastrahlen. Diese werden durch SPECT-fähige Kameras detektiert, wobei mehrere Kameras mit Collimation die Ortsauflösung ermöglichen. Die Belastung kann dynamisch oder

auch pharmakologisch erfolgen und wird heute in der Regel EKG-getriggert (so genannte gated SPECT-Aufnahmen) durchgeführt. Bei der Myokard-Perfusionsszintigraphie erfolgt zuerst die Ruheinjektion und nach einer Stunde dann die Aufnahme mit den Kameras unter Ruhebedingungen. Nach zwei Stunden erfolgt eine ergometrische oder pharmakologische Belastung und kurz darauf die zweite Injektion und eine weitere Stunde später die Stressaufnahme. Die Befundung erfolgt ähnlich wie im Stressechokardiogramm nach dem „Bullseye"-Prinzip. Auch hier werden 17 Segmente berücksichtigt und entsprechend der Tracer-Belegung in Ruhe und unter Belastungsbedingungen kommt man zur Diagnose einer normalen Perfusion in Ruhe und unter Belastung oder pathologischer Perfusionen in Ruhe und unter Belastung mit der Möglichkeit zur Quantifizierung. Die Abbildung 9 zeigt ein Beispiel (7) mit einer reversiblen Perfusionsstörung im inferioren Segment mit über 10 % Ausdehnung der festgestellten Ischämie. Aus den ROC-Kurven für die SPECT-Szintigraphie geht eine hohe Sensitivität und Spezifität hervor. Diese kann noch übertroffen werden durch den Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Bei der PET-Untersuchung (Abbildung 10) erfolgt der Einsatz von so genannten Positronenstrahlern zur Bildgebung und der Tracer ist in der Regel Fluor-Desoxy-Glukose FDG 18. Positronen sind Elektronen-Antiteilchen, die beim radioaktiven Positronenzerfall entstehen. Dabei entsteht ein Atomkern, der ein Proton weniger, dafür aber ein Neutron mehr besitzt. Bei diesem Vorgang wird ein Positron imitiert (Beta-Plus) und Elektronen und Beta-Plus, also Positronenteilchen, rekombinieren sich wieder und geben dabei zwei Gammastrahlen von 511 Kiloelektronenvolt in genau diametral entgegengesetzter Richtung ab. Diese Strahlungen können mit Kristallen aufgenommen werden und über einen Photomultiplyer verstärkt werden. Eine Elektronik ermöglicht die Koinzidenzmessung dieses Strahlungsereignisses und kann damit zwischen richtigen und wahren Ereignissen zur genaueren Ortsauflösung unterscheiden. PET verfügt damit im Vergleich zu SPECT über eine bessere räumliche Auflösung. Dafür stehen hier höhere Kosten und eine limitierte Verfügbarkeit an und der logistische Aufwand bei nur kurzer Tracer-Halbwertszeit ist relativ größer. Ansonsten handelt es sich eigentlich um den gleichen Untersuchungsmodus und den gleichen Auswertungsmodus. Auch hier bedient sich die bildliche Darstellung der „Bullseye"-Darstellung mit der gleichen Möglichkeit zur Ischämiequantifizierung.

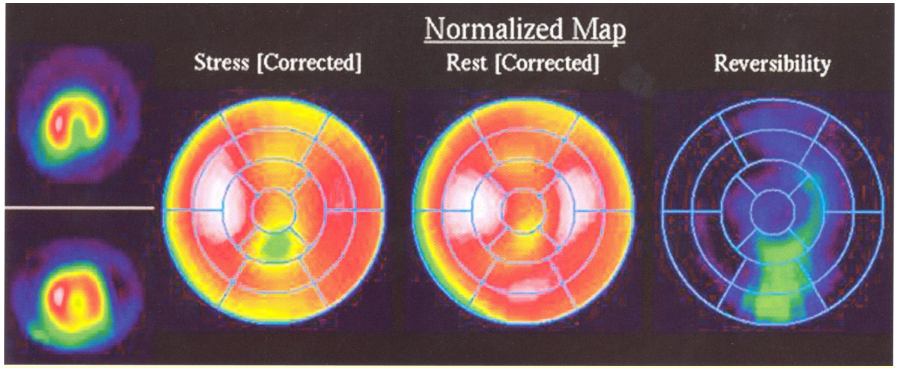


Abbildung 9: Myokardperfusions-Szintigraphie (7)

Das Stress-MRT wird heute in der Regel als Perfusions-Stress-MRT (Adenosin-MRT) durchgeführt (Abbildungen 11, 12, 13). Die Untersuchung erfasst die regionale Perfusion mit Gadolinium-Kontrastmittel, ist also strahlenfrei. Nach einer maximalen Perfusionssteigerung durch Adenosin erfolgen die Gadolinium-Kontrastmittelgabe und die MRT-Erfassung der Stressperfusion sowie ein Cine-MRT für die gleichzeitige Erfassung möglicher Wandbewegungsstörungen. Kombiniert werden kann diese Untersuchung durch eine zweite Gadolinium-Gabe unter Ruhebedingungen. Hiermit werden Late-Enhancement-Areale und Narbenareale erfasst.

Die vergleichende Arbeit von Jaarsma (8) weist für alle drei bildgebenden Verfahren hohe Spezifitäten

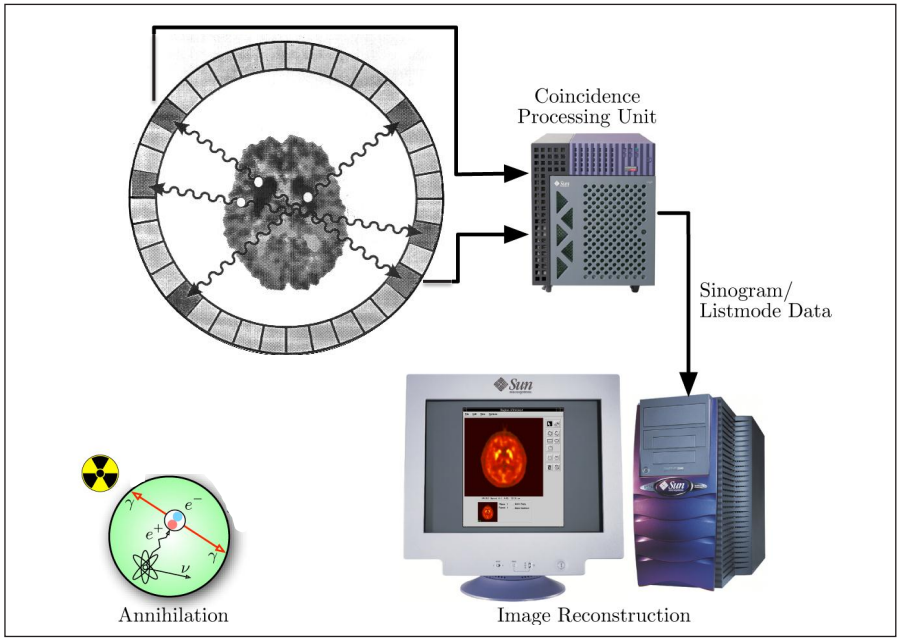


Abbildung 10: Positronen-Emission-Tomographie (PET)

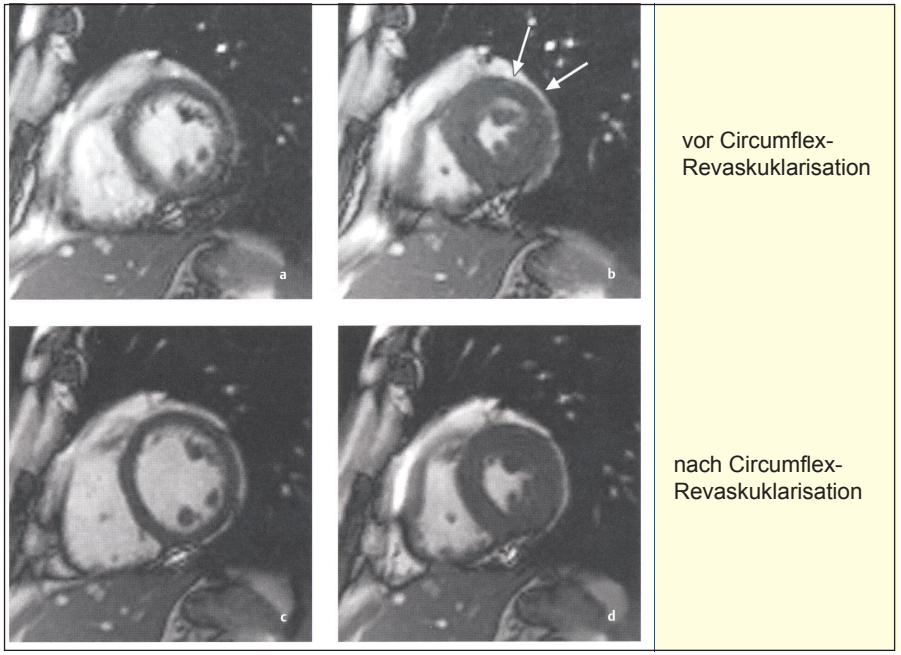


Abbildung 11: Vor und nach Circumflex-Revaskularisation

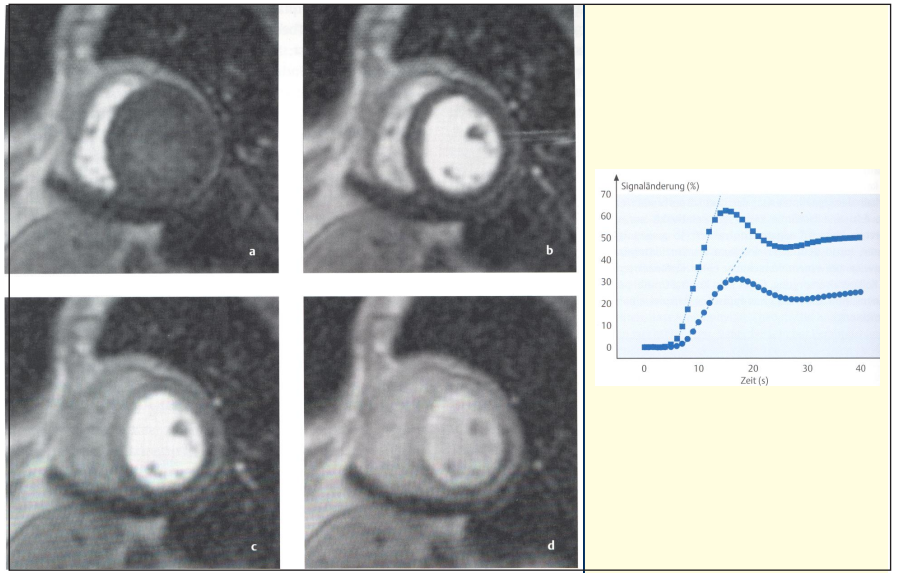


Abbildung 12: MRT Ischämie-Diagnostik

und Sensitivitäten auf, wobei das PET am günstigsten abschneidet, gefolgt von der Stress-MRT-Untersuchung und von der SPECT-Diagnostik (Abbildung 14).

Wozu wird das Belastungs-EKG noch gebraucht?

Das Belastungs-EKG hat trotz der fehlenden Möglichkeit zur Quantifizierung und der eingeschränkten Zahlen für Sensitivität und Spezifität nicht ausgedient. Benötigt werden wird es weiterhin vor allem in der Sportmedizin für Leistungstests, in der Rhythmologie sowie natürlich auch für eine besonders zuverlässige Testung des Blutdruckverhaltens in Ruhe und unter Belastung sowie auch zur Prüfung der Frequenzregulation bei absoluter Arrhythmie. Sicherlich kann auch ein Belastungs-EKG

Abbildung 13: ACD In-Stent-Restenose

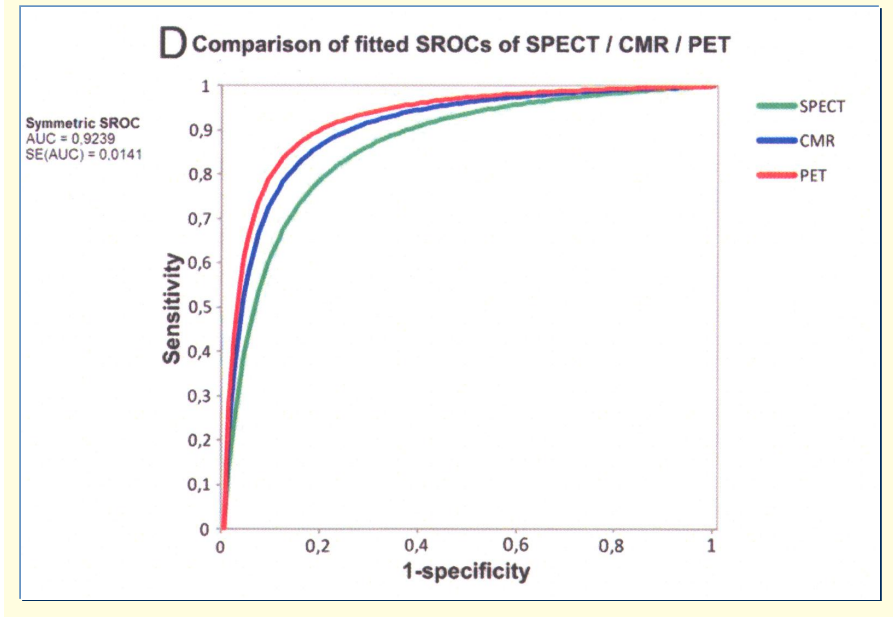


Abbildung 14: Sensitivität und Spezifität: SPECT, MRT, PET (8)

bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit vor allen Dingen im stark positiven Fall die Entscheidung für eine invasive Diagnostik erleichtern. Auf der anderen Seite darf es dann nicht alleine stehen bleiben, sondern muss im kardiologischen Zentrum aus den genannten Gründen durch eine bildgebende Funktionsdiagnostik ergänzt werden.

Zusammenfassung

In der Zusammenfassung erfordert also die heutige leitliniengerechte Ischämiediagnostik die Bildgebung, weil nur diejenige eine valide Funktionsdiagnostik mit Ischämiequantifizierung erlaubt. Zusätzlich sind Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Funktionsdiagnostik den entsprechenden Parametern des Belastungs-EKGs deutlich überlegen. Als funktionsdiagnostische bildgebende Verfahren stehen uns zur Verfügung das Stressechokardiogramm, das SPECT, das PET und das Belastungs-MRT. Das Belastungs-EKG hat bei aussagekräftigem EKG und Ausbelastung zwar einen guten negativ-prädiktiven Wert, ist aber in der modernen Ischämiediagnostik vor invasiver Diagnostik und Therapie entsprechend den Leitlinien nicht mehr als relevant anzusehen.

H.-P. Bestehorn

Literatur

(1) Boden WE et al. N Engl J Med 2007; 356: 1503-16

(2) Shaw LJ et al. Circulation 2008; 117: 1283-91

(3) Hachamovitch R et al. Circulation 2003; 107: 2900-7

(4) ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31: 2501-55

(5) Gould KL et al. Am J Cardiol 1974; 34: 48-55

(6) Fleischmann KE et al. JAMA 1998; 280: 913-20

(7) Thelen, Erbel et al (Hrsg.). Thieme: Bildgebende Koronardiagnostik 2007

(8) Jaarsma C et al. JACC 2012; 59: 1719-28

Koronardiagnostik mittels CT - Wann sinnvoll?

Die Koronardiagnostik mittels der kardialen Computertomographie hat sich in den letzten Jahren fest im klinischen Alltag etabliert. Bereits im Jahre 1979, im Rahmen seiner Nobelpreisrede, hatte Sir Godfrey Hounsfield die Vision, die Koronararterien einmal mittels der CT darstellen zu können. Allerdings vergingen mehr als 20 Jahre, bis die technischen Voraussetzungen durch die Einführung der retrospektiv EKG-getriggerten kardialen Multidetektor-CT gegeben waren. Mit einer Rotationszeit von 500 ms und einer zeitlichen Auflösung von 250 ms erlaubte die 4-Zeilen-CT erstmals die bewegungsfreie Darstellung des Herzens in der mittleren bis späten Füllungsphase bei Patienten mit einer langsamen und regelmäßigen Herzfrequenz von bis zu 65 Schlägen pro Minute (1).

Dies war der Ausgangspunkt für eine rasante technische Entwicklung der kardialen CT-Angiographie (CTA) im letzten Jahrzehnt (Tabelle 1). Neben einer verbesserten Ortsauflösung wurde eine zeitliche Auflösung von unter 100 ms angestrebt, was eine Bildgebung auch bei schnelleren Herzfrequenzen möglich machen sollte. Dies konnte 2005 durch die Einführung der Dual-Source-CT erreicht werden, einer Technologie, die zwei Röntgenröhren und Detektoren innerhalb eines Systems verwendet, um so die in einem Ein-Röhren-System mit einer Rotationszeitabsenkung verbundenen hohen Beschleunigungskräfte (75-G bei 200 ms) zu vermeiden (1). Als alternative Herangehensweise wurde 2007 von einem anderen Hersteller ein CT-System vorgestellt, das mit einem 320-Zeilen-Detektor 16 cm abdecken und somit das Herz in nur einer Rotation erfassen kann.

Die verbesserte zeitliche und örtliche Auflösung führte zu einer Zunahme

Tabelle 1: Technische Entwicklung der kardialen CT-Angiographie

Jahr	Zeilen	Orts-Auflösung (mm)	Rotations-zeit (ms)	Akquisitions-zeit (s)	KM (ml)
2000	4	1,25	250	35	130
2002	16	0,75	210	20	100
2004	64	0,4	165	10	80
2006	DSCT (2x64)	0,4	83	5-7	60
2007	320	0,5	330	2-4	40
2009	FLASH	0,4	75	0,27	60

der diagnostischen Genauigkeit. In der ACCURACY Studie, bei der 230 Patienten mit der 64-Zeilen-CT untersucht wurden, ermittelten Budoff et al. eine Sensitiviät von 95 %, eine Spezifität von 83 %, einen positiven prädiktiven Vorhersagewert von 64 % sowie einen negativen prädiktiven Vorhersagewert von 99 % (2). Mehrere weitere Multicenter-Studien konnten die hohe Sensitivität und den exzellenten negativen Vorhersagewert von bis zu 99 % bei Patienten mit und ohne bekannte koronare Herzerkrankung bestätigen (2). Hervorzuheben sind diese Ergebnisse, da – anders als in den zahlreichen zuvor durchgeführten Single-Center-Studien – weniger oder keine Patienten wegen einer erhöhten Herzfrequenz, einer hohen Kalklast oder einem erhöhten Body-Mass-Index ausgeschlossen wurden. Aufgrund des hohen negativen Vorhersagewerts dieser Studien empfehlen die Leitlinien der amerikanischen und deutschen Fachgesellschaften den Einsatz der kardialen CTA für den Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (3) (Abbildung 1). Dabei ist aber, wie moderate Spezifität und positiver Vorhersagewert zeigen, auf eine sorgfältige Patientenselektion zu achten. So kommt es insbesondere bei starken Kalzifikationen und den damit verbundenen Aufhärtungsartefakten zu einer Überschätzung des Stenosegrades. Dies birgt die Gefahr einer Überdiagnostik bei Patienten, die möglicherweise keiner invasiven Abklärung bedurft hätten.

Trotz der hohen diagnostischen Genauigkeit stellt die Strahlenbelastung der EKG-getriggerten kardialen CTA das entscheidende Kriterium für die Akzeptanz des Verfahrens im klinischen Alltag dar. In einer 2009 publizierten Multicenter-Studie ergab sich beim Einsatz der 64-Zeilen-CTA (4 verschiedene Hersteller an 50 Zentren weltweit) eine mittlere Strahlenbelastung von 12 mSv (4) (Abbildung 2). Die gegenüber dem Herzkatheter damit ca. 4-fach höhere Strahlenbelastung unterstrich die Notwendigkeit, effektive dosisreduzierende Maßnahmen für die kardiale CTA zu entwickeln. Mit Hilfe der EKG-basierten Röhrenstrommodulation, einer Technik, die es erlaubt die maximale Dosis nur im benötigten Zeitfenster des Herzzyklus zu applizieren, konnten effektive Dosen um 8 mSv für die Dual-Source-CT erzielt werden (5). Als neues Verfahren wurde 2008 die prospektiv EKG-getriggerte Datenakquisition, die auch als „Step-and-shoot"(SAS)-Methode bezeichnet wird, eingeführt (5). Bei der sequentiellen SAS-Technik bewegt sich der Tisch während der Aufnahme nicht („Shoot") um anschließend eine neue Position einzunehmen („Step"). Da anders als bei der bisherigen retrospektiven Technik die einzelnen Aufnahmeabschnitte nicht überlappen, konnte mit dieser Technik eine dem Herzkatheter vergleichbare Strahlenbelastung erzielt werden (Abbildung 2). Ein weiterer Meilenstein stellte die Einführung der FLASH-Technologie dar. Bei dieser, seit 2011 im Universitäts-Herzzentrum am Standort Bad

Krozingen verfügbaren Technik, kann durch einen bis zu 10 x höheren Tischvorschub das gesamte Herz während eines einzigen Herzschlags und damit mit kürzerer Strahlenexposition aufgenommen werden (Abbildung 3). Hierfür ist die Verwendung zweier speziell angeordneter Röntgenröhren und Detektoren erforderlich, da Röhre 2 die Abtastlücken von Röhre 1, die bei einer solchen Tischgeschwindigkeit normalerweise entstehen würden, ausgleicht. Achenbach et al. konnten zeigen, dass mit dieser Technik Dosiswerte von unter 1 mSv ohne einen Verlust an diagnos-

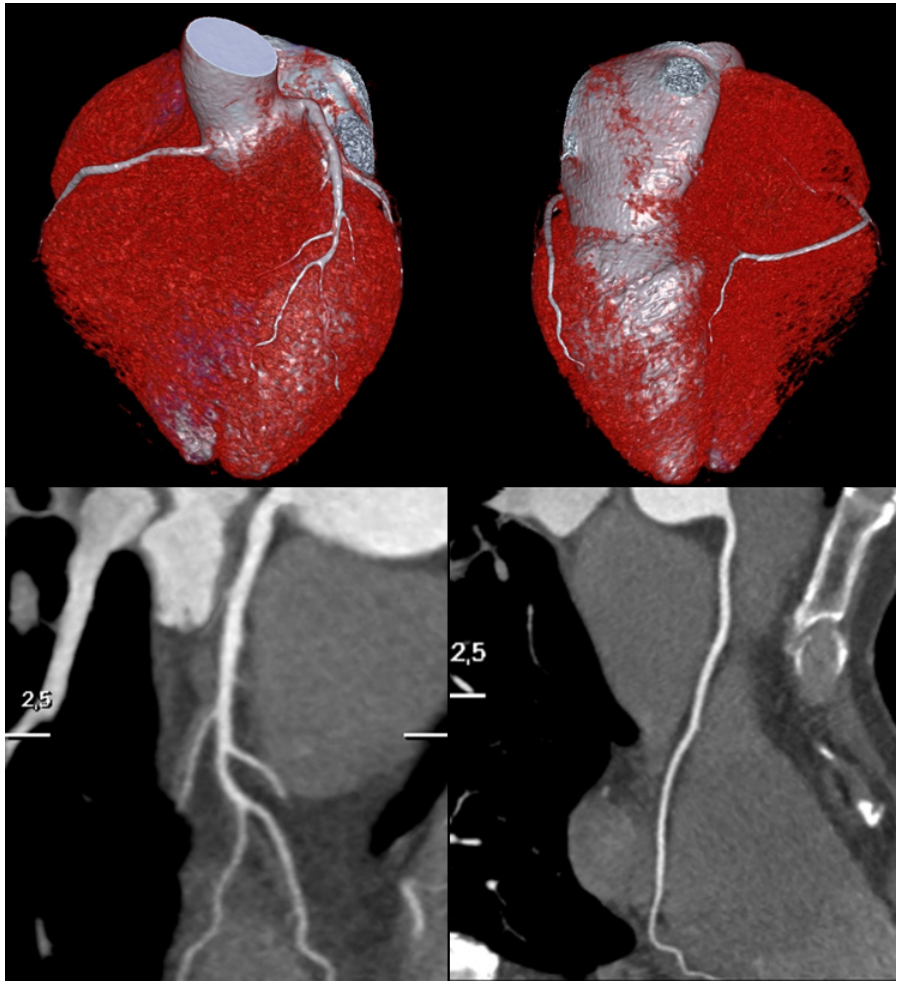


Abbildung 1: 62-jähriger Mann mit unklarem Thoraxschmerz. Die Volume-Rendering-Bilder sowie die multiplanaren Reformationen erlauben den CT-angiographischen Ausschluss einer KHK (Siemens Somatom Definition FLASH, effektive Dosis 0,9 mSv).

tischer Genauigkeit erzielt werden können (6) (Abbildung 1). Allerdings erfordert die Prädiktion des optimalen Scan-Zeitpunkts einen stabilen Sinusrhythmus mit einer Frequenz von ≤ 65 Schlägen pro Minute. Auch wenn diese Technik somit nicht für alle Patienten anwendbar ist, so kann doch durch zusätzliche Verwendung von Niedrigenergie-Protokollen oder neuen Bildrekonstruktionstechniken die Dosis zumeist unter 2 mSv gehalten werden.

Trotz der hohen diagnostischen Genauigkeit sowie der Dosisreduktion bedarf es erst Daten zur prognostischen Wertigkeit des Verfahrens um die Rolle der kardialen CTA im klinischen Alltag zu definieren. Hierzu wurden zwischen 2005 und 2009 knapp 24.000 CTAs von Patienten ohne eine bekannte KHK aus den

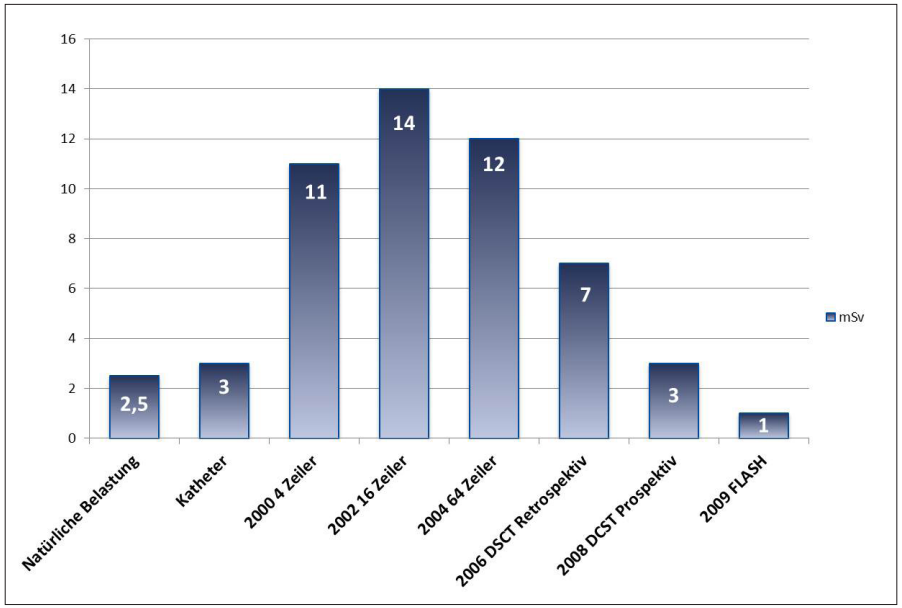


Abbildung 2: Entwicklung der Strahlenbelastung der kardialen CTA im Vergleich zur natürlichen Strahlenbelastung und dem Herzkatheter.

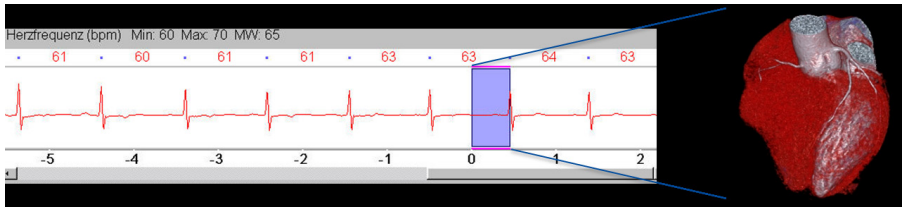


Abbildung 3: Das gesamte Herz kann dank einer hohen Tischgeschwindigkeit („high-pitch") binnen eines einzigen RR-Intervalls aufgenommen werden.

USA, Asien und Europa in einem internationalen Register (CONFIRM) eingeschlossen (7). Stenosen wurden nach Schwere [keine, gering (1 – 49 %), moderat (50 – 70 %) und schwer (> 70 %)] und Lokalisation eingeteilt. Der primäre Studienendpunkt war Tod jedweder Ursache, das mittlere Follow-Up betrug 2,3 Jahre. Es zeigte sich eine zunehmende Mortalität mit zunehmender Gefäßbeteiligung. Bei Patienten ohne Stenosenachweis lag die jährliche Sterberate hingegen bei lediglich 0,28 % (Abbildung 4). Allerdings führte bereits das Vorliegen geringer Stenosen (< 50 %) zu einer höheren Mortalität. In der Analyse dieses Kollektivs zeigte sich auch hier eine zunehmende Mortalität mit steigender Zahl der befallenen Gefäße, wobei Ahmadi et al. in einer weiteren Arbeit zeigen konnten, dass nicht nur die Zahl der befallenen Gefäße, sondern auch die Beschaffenheit des Plaques Einfluss auf die Mortalität hat. So zeigten Patienten mit rein kalzifizierten Plaques eine niedrigere Mortalität (1,4 %) als Patienten mit gemischten (3,3 %) oder nicht kalzifizierten Plaques (9,6 %) (8, 9).

Da die Kontrastmittel (KM)-unterstützte Koronar-CTA eben diese weichen Plaques detektieren kann, ist sie der alleinigen Bestimmung des Koronarkalks (Calcium-Scoring) in der Prognose des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse überlegen (10). Obwohl Kwon et al. zeigen konnten,

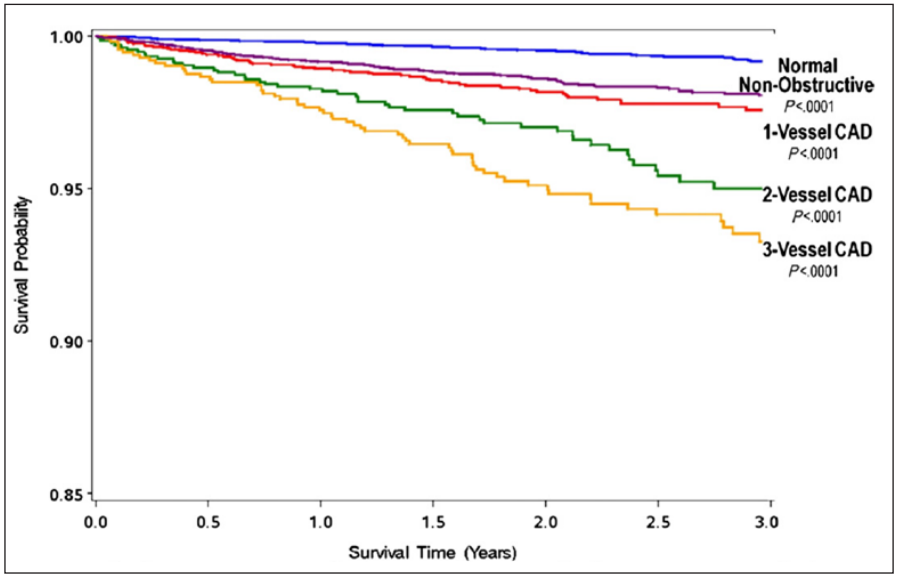


Abbildung 4: 3-Jahres-Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf das Vorhandensein und das Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung (aus: Results from the international multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2011; 58:854).

dass durch die additive Durchführung eines Calcium-Scoring kein prognostischer Zugewinn erzielt werden kann, so kann das Calcium-Scoring aber weiterhin im Falle hoher Kalkscores die Durchführung einer mutmaßlich nicht diagnostischen KM-unterstützten Untersuchung verhindern. Allerdings ist zu bedenken, dass ein negativer Calcium-Score das Vorliegen einer KHK nicht ausschließt (Abbildung 5). In einer Untergruppenanalyse der CONFIRM-Studie wurden Patienten ohne Kalknachweis (Agatston-Score von 0) auf das Vorliegen weicher Plaques hin untersucht. Danach lag bei immerhin 3,5 % der Patienten eine > 50%ige sowie bei 1,4 % der Patienten eine > 70%ige Stenose vor. War früher oft die erhebliche Dosisdiskrepanz zwischen Calcium-Scoring und KM-unterstützter kardialer CTA (ca. 0,5 gegenüber ca. 12 mSv) der Grund dafür lediglich ein Calcium-Scoring durchzuführen, so implizieren die Strahlendosisreduktion der letzten Jahre sowie die Möglichkeit zur Plaqueanalyse nun eher die KM-unterstützte kardiale CTA.

Welchen Stellenwert die Koronar-CTA nach Durchführung einer Belastungsuntersuchung hat, evaluierten Chinnaiyan et al. anhand der Registerdaten von knapp 6200 Patienten (11). Nach einem Stresstest (Myokardszintigraphie, Belastungs-EKG oder Stressechokardiographie; 24,9 % negative, 16,6 % nicht konklusive, 58,5 % positive Tests) wurde bei allen Patienten eine kardiale CTA durchgeführt. Zwar wiesen Patienten mit positivem Test mehr signifikante Koronarstenosen als Patienten mit negativem Test auf, insgesamt fanden sich aber bei 81,3 % der Patienten keine bzw. unter 50%ige Stenosen. Der Umstand, dass im Anschluss an die CTA nur knapp 10 % der Patienten einer invasiven Abklärung zugeführt wurden, macht, so die Autoren, die CTA zum effektiven Filtertest. Wichtig ist in diesem Zusammenhang aber zu bemerken, dass in dieser Studie auch bei positivem oder negativem Test die diskrepante Einschätzung bezüglich der klinischen Symptomatik der Anlass für eine CTA war und somit die kardiale CTA nicht generell sondern als Filter für nicht konklusive Belastungsuntersuchungen eingesetzt werden sollte.

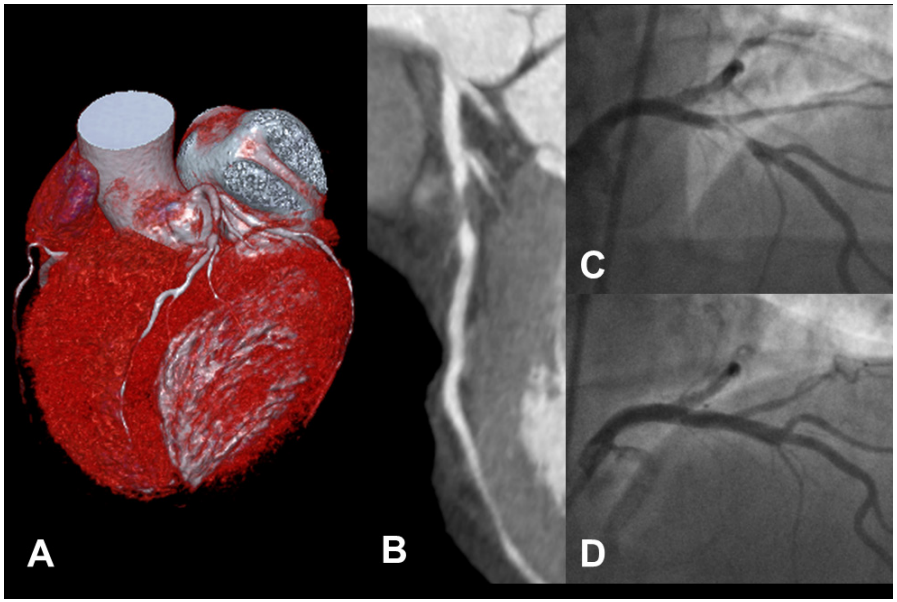


Abbildung 5: 57-jähriger Mann mit retrosternalem Brennen beim Joggen. Das Calcium-Scoring ergab einen Agatston-Score von 0. Das Volume-Rendering-Bild (A) sowie die multiplanare Reformation (B) zeigen eine hochgradige, proximale RIA-Stenose durch einen weichen Plaque, die im Herzkatheter bestätigt (C) und erfolgreich gestentet werden konnte (D).

Neben dem seit langem etablierten Einsatz zur Darstellung von Koronaranomalien (Abbildung 6) konnte auch bereits in Arbeiten mit der 64-Zeilen-CT die hohe diagnostische Genauigkeit der kardialen CTA für die Bypassbeurteilung gezeigt werden (12). Problematisch sind weiterhin die Darstellung des distalen Run-offs sowie der meist ausgiebig verkalkten originären Koronarien. Vielversprechend erscheint der Einsatz der kardialen CTA auch für den Ausschluss einer KHK vor nicht-koronaren herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen. Dabei konnten Catalan et al. zeigen, dass hohe Agatston-Scores (cut-off value 579) hauptverantwortlich für eine nicht diagnostische Untersuchung sind (13). Da bei diesen Patienten ohnehin oftmals eine CT-Abklärung thorakaler Strukturen erforderlich ist, kann die gleichzeitige Abklärung

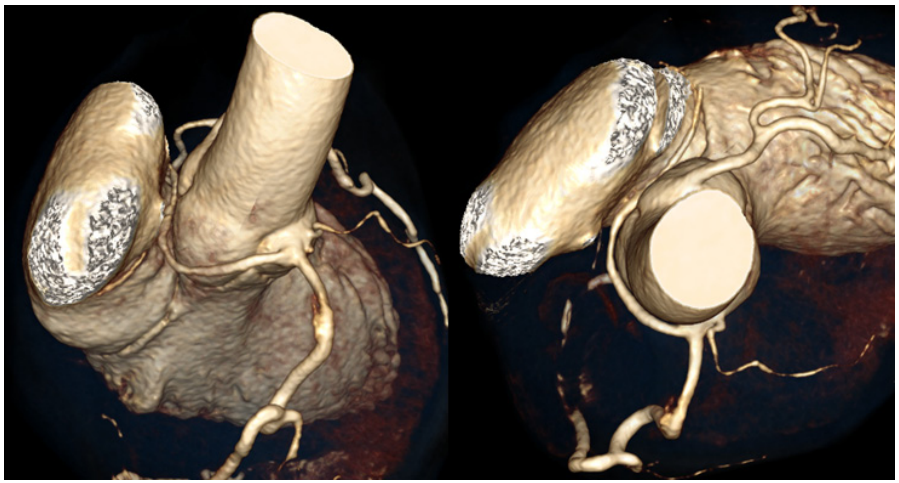


Abbildung 6: Darstellung einer Koronaranomalie mit aus dem rechten Ostium entspringender LCX, die einen benignen Verlauf dorsal der Aorta nimmt.

der Koronararterien den Patienten eine invasive Abklärung ersparen (Abbildung 7).

Als kritisch ist weiterhin die Beurteilung koronarer Stents anzusehen. Die Aufhärtungsartefakte des Stentmaterials lassen oftmals keine hinreichende Beurteilung zu. Ob eine Untersuchung im Einzelfall dennoch sinnvoll sein kann muss jeweils diskutiert werden. Hier werden zukünftig erst der Einsatz neuer Detektoren mit verbesserter Auflösung Fortschritte bringen.

Während die technischen Voraussetzungen für die Durchführung einer myokardialen Perfusionsanalyse mittels der CTA bereits etabliert sind, stellt die relativ hohe Dosisbelastung dieses Verfahrens von ca. 12 mSv einen Nachteil dar (14). Derzeit befinden sich FLASH-basierte Protokolle in der Evaluation, um auch hier eine Dosisreduktion zu erzielen. Sehr vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Detektion Ischämie relevanter Stenosen zeigen die ersten Arbeiten zur Bestimmung der fraktionierten Flussreserve (FFR) mittels einer nicht-invasiven kardialen CTA (Abbildung 8). Mittels Computer-basierten Analysen ist es dabei möglich die FFR anhand einer herkömmlich durchgeführten CTA zu bestimmen. Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen und die bislang aufwendigen Computeranalysen in den klinischen Alltag integrierbar sein, würde dies den nächsten Meilenstein in der noch jungen Geschichte des Kardio CTs darstellen.

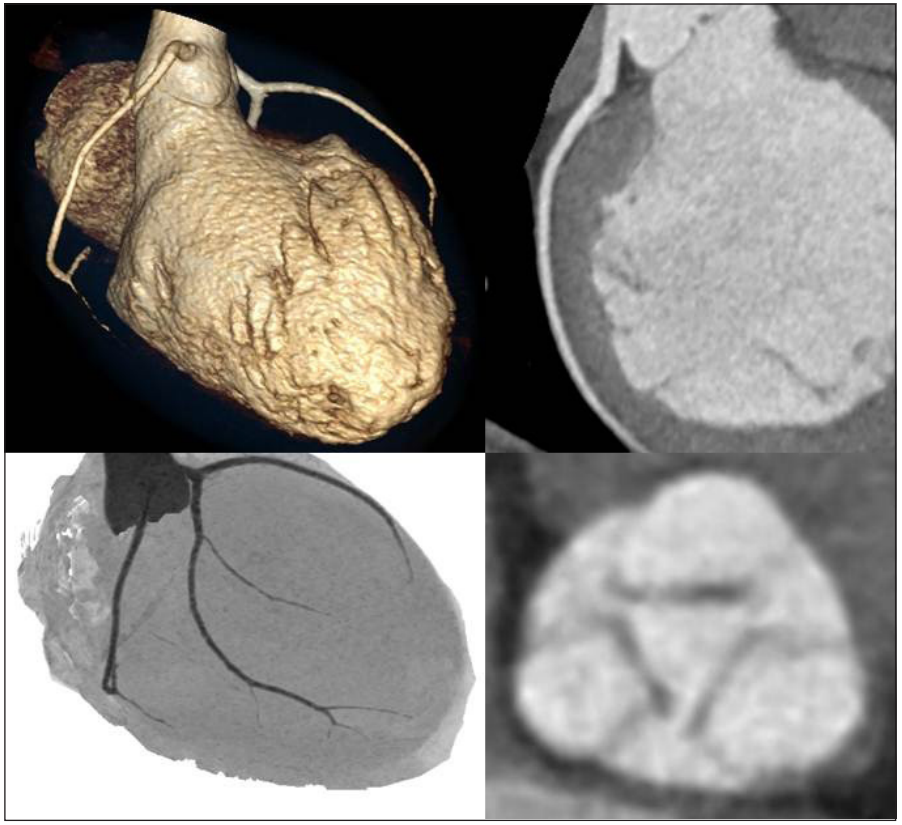


Abbildung 7: 22-jähriger Mann mit CT-koronarangiographischem Ausschluss einer KHK vor Operation bei Aortenklappeninsuffizienz.

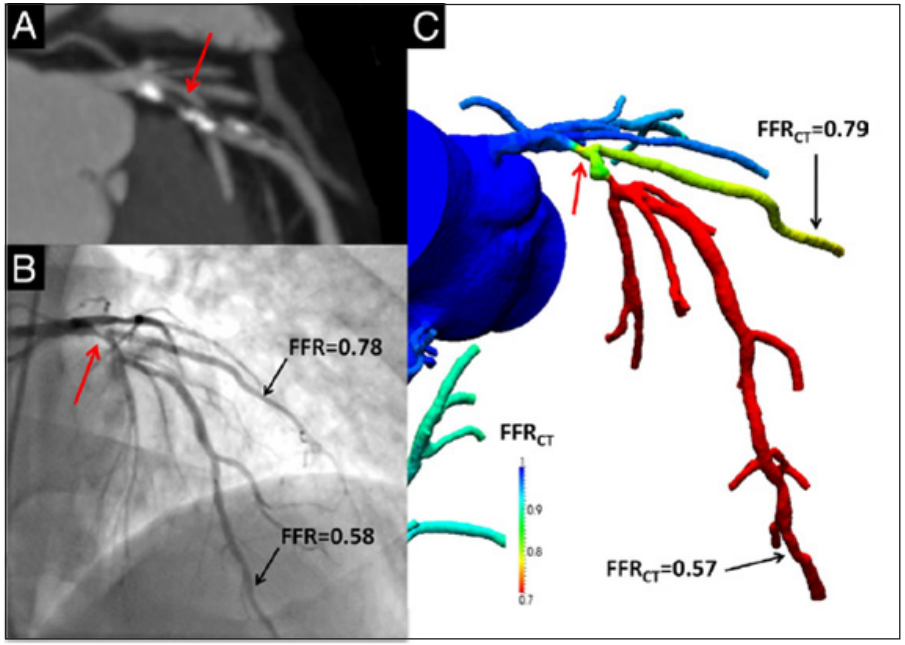


Abbildung 8: Die multiplanare Reformation (A) zeigt eine >50%ige Stenose im proximalen RIA, die sich im Herzkatheter (B) mit korrespondierender Reduktion der Fraktionierten Flussreserve (FFR) im 1. Diagonalast (0,78) und im distalen RIA (0,58) bestätigen lässt. Die nichtinvasive Ermittlung der FFR (C) zeigt ebenfalls die Ischämie-Relevanz der proximalen RIA-Stenose (15).

Fazit

Die kardiale CTA bietet eine hohe diagnostische Genauigkeit für den Ausschluss einer KHK bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit. Die Reduktion der Strahlendosis und die signifikante prognostische Bedeutung der CT-Befunde haben zur klinischen Akzeptanz des Verfahrens geführt. Die kardiale CTA erlaubt die Plaqueanalyse und kann als effektiver Filter bei nicht-konklusiven Belastungstests dienen. Die Bestimmung der fraktionierten Flussreserve mittels der kardialen CTA ist zwar noch in der Entwicklung, verspricht aber den Einsatz der Koronar-CTA noch effektiver gestalten zu können.

G. Pache

Literatur:

1) Flohr TG et al. EurRadiol 2006; 16: 256-68

2) Hoffmann U et al. Circ Imaging 2009

3) Fischbach R et al. RöFo 2009; 181: 700-706

4) Hausleiter J et al. JAMA 2009; 30: 500-7

5) Stolzmann P et al. Radiology 2008; 249: 71-80

6) Achenbach S et al. Eur Heart J 2010; 31: 340-6

7) Min JK et al. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 849-60

8) Lin FY et al. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 510-9

9) Ahmadi N et al. Am J Cardiol 2011; 107: 10-6

10) Kwon SW et al. Radiology 2011; 259: 92-9

11) Chinnaiyan KM et al. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 688-95

12) Pache G et al. Eur Heart J 2006; 27: 976-80

13) Catalan P et al. Radiology 2011; 258: 426-34

14) Nikolaou K et al. Insights Imaging 2011; 2: 9-24

15) Koo BK et al., J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1989-97.

Bericht zum ESC-Meeting 2012 in München

Die Tagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) fand dieses Jahr erneut in München statt. Mit über 20.000 Teilnehmern gehört die ESC-Tagung zu den größten kardiologischen Kongressen weltweit. Auch dieses Jahr wurde eine Reihe von sehr wichtigen Studien in den „Hotline Sessions" vorgestellt. In dieser Zusammenfassung können aus Platzgründen nur zwei Studien ausführlicher vorgestellt werden.

Die erste sehr wichtige Studie, an der auch das Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen (Standort Bad Krozingen) aktiv teilnahm, ist die IABP-Shock II-Studie. Die IABP-SHOCK II-Studie (Randomized comparison of intraaortic balloon counterpulsation versus optimal medical therapy in addition to early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock) sollte die sehr wichtige klinische Fragen klären, ob ein systematischer Einsatz der IABP-Pumpe (intraaortale Ballon-Gegenpulsation) bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie einen Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Sterblichkeit gegenüber der konventionellen medikamentösen Therapie erzielen kann. Bis dato war klar, dass die IABP (die intraaortale Ballon-Gegenpulsation ist bereits seit 1967 im Einsatz) einen positiven Nutzen bei Patienten hatte, welche primär ohne Thrombolyse, später (80er Jahre) mit Thrombolyse wegen eines akuten Myokardinfarktes behandelt wurden. Die IABP zeigt einige positive hämodynamische Effekte auf die kardiale Funktion (erhöht den diastolischen Druck und verbessert somit die koronare Perfusion, begleitend kommt es zur Nachlastsenkung und letztendlich zur Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs). Bei Patienten mit kardiogenem Schock, welche im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes mit katheterinterventioneller Therapie (PCI) behandelt wurden, war die Studienlage für einen IABP-Einsatz bis dato sehr dürftig und im Rahmen einer Metaanalyse gab es sogar Hinweise, dass die IABP-Pumpe keinen positiven Nutzen hat. Ein kardiogener Schock tritt in etwa 5 % der Patienten mit Myokardinfarkt ein und ist insgesamt mit einer Sterblichkeit von etwa 60 % assoziiert. Trotz der beschriebenen Vorteile einer IABP wurde sie in Deutschland jedoch insgesamt sehr selten eingesetzt (nur in ca. 20 % der kardiogenen Schocks). Heutzutage werden praktisch alle Patienten mit akutem Myokardinfarkt und insbesondere Patienten mit kardiogenem Schock einer sofortigen interventionellen Revaskularisation (PCI) inklusive einer Thrombusaspiration und Stentimplantation unterzogen, daher stellt sich die Frage: Bringt ein zusätzlicher Einsatz der IABP im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie mit Katecholaminen einen Überlebensvorteil?

Um diese Frage beantworten zu können, wurden in großen deutschen kardiologischen Zentren insgesamt 600 Patienten mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks bei Myokardinfarkt mit der Notwendigkeit einer frühen Revaskularisation (Katheterintervention (PCI) oder Bypassoperation) in zwei Behandlungsarme randomisiert: IABP-Gruppe oder Kontrollgruppe ohne IABP-Insertion. Dabei sollten alle Patienten in beiden Behandlungsgruppen begleitend zu der sofortigen Revaskularisation die bestmögliche medikamentöse Therapie inklusive einer Katecholamintherapie erhalten. Ein wichtiger Punkt war, dass diese Studie das positive Votum der Ethikkommission erst erhielt, als die Idee von Herrn Professor Neumann sich durchsetzte, dass die Patienten ohne IABP im Falle einer klinischen Notwendigkeit nicht mit IABP, sondern mit einem „Assist Device" behandelt werden könnten. Auch bei Patienten mit IABP bestand bei entsprechender klinischer Notwendigkeit diese Option.

Ergebnisse

Der primäre Studienendpunkt 30-Tage-Mortalität unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 1). Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben in der IABP-Gruppe 39,7 % und in der Kontrollgruppe 41,3 % der Patienten (p = 0,69).

Auch eine Reihe der sekundären Endpunkte, wie Dauer bis zur hämodynamischen Stabilisierung, Höhe der Katecholamindosis, Nierenfunktion, Laktatspiegel sowie inflammatorischen Parameter, war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich (Abbildung 2: Laktatspiegel).

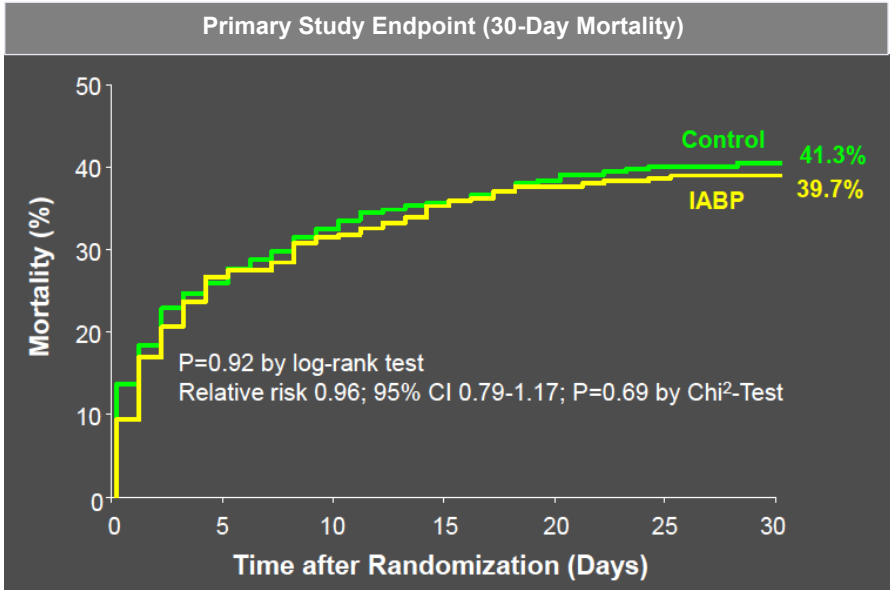


Abbildung 1: Thiele et al. ESC 2012

Erfreulicherweise traten Blutungskomplikationen sowohl in der IABP-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe selten auf (3,3 % vs. 4,4 %; p = 0,51), periphere ischämische Komplikationen (4,3 % vs. 3,4 %; p = 0,53), Sepsis (15,7 % vs. 20,5 %; p = 0,15) sowie Apoplex (0,7 % vs. 1,7 %; p = 0,28) waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Somit konnte diese weltweit größte Studie zum kardiogenen Schock klar demonstrieren, dass ein zusätzlicher Einsatz der IABP-Pumpe bei Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines Myokardinfarktes, welche sich einer raschen Revaskularisation unterziehen, keinen Überlebensvorteil bringt. Es hat sich ferner herauskristallisiert, dass die IABP die Hämodynamik zwar verbessern kann, dies aber kein zusätzlicher Marker ist für das Gesamtüberleben bei Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes. Die Studie wurde zeitgleich im New England Journal of Medicine (NEJM) publiziert. Gemäß den neuen Studienergebnissen wurden zeitgleich die europäischen Leitlinien geändert: Die Indikation zur IABP-Insertion beim kardiogenen Schock im Rahmen eines Myokardinfarktes wurde auf eine Klasse IIb-Empfehlung herabgestuft. Im Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen konzentriert sich die Behandlung der Patienten im kardiogenen Schock auf eine sofortige katheterinterventionelle/operative Wiederherstellung der koronaren Perfusion sowie begleitend auf eine optimale medikamentöse Therapie mit Katecholaminen (mittels eines obligatorischen hämodynamischen Monitorings).

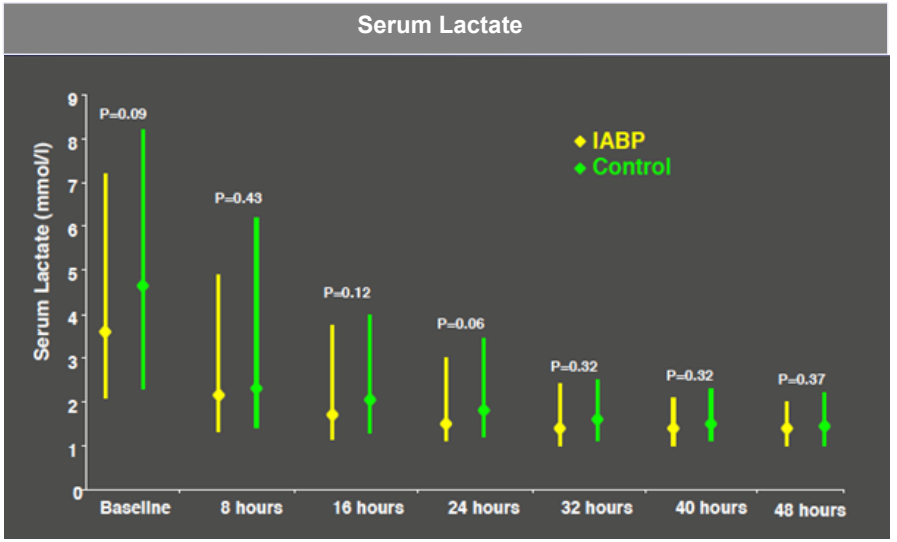


Abbildung 2: Thiele et al. ESC 2012

Falls bei einigen Patienten trotz dieser Maßnahmen eine dauerhafte Stabilisierung der Hämodynamik dennoch nicht erzielt werden kann, dann besteht die Option, eine extrakorporale Kreislaufunterstützungspumpe („Assist Device“) einzusetzen. Meistens sind diese Maßnahmen passager erforderlich als so genannte „Bridging to recovery“ oder eventuell als „Bridging to transplantation/ artificial heart”. Insbesondere junge Patienten kommen für diese (maximal invasive) Maßnahmen in Frage.

Eine andere Studie fand wegen ihrer klinischen Bedeutung viel Beachtung: die WOEST-Studie (**W**hat is the **O**ptimal antiplat**E**let and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary **S**ten**T**ing. Diese Studie befasste sich in erster Linie mit Patienten, bei welchen (zum Beispiel wegen Vorhofflimmerns/ mit künstlichen Herzklappen) eine Antikoagulation mit Marcumar dauerhaft notwendig ist und gleichzeitig nach katheterinterventioneller Behandlung (PCI) mit Stentimplantation eine begleitende antithrombozytäre Therapie erforderlich ist.

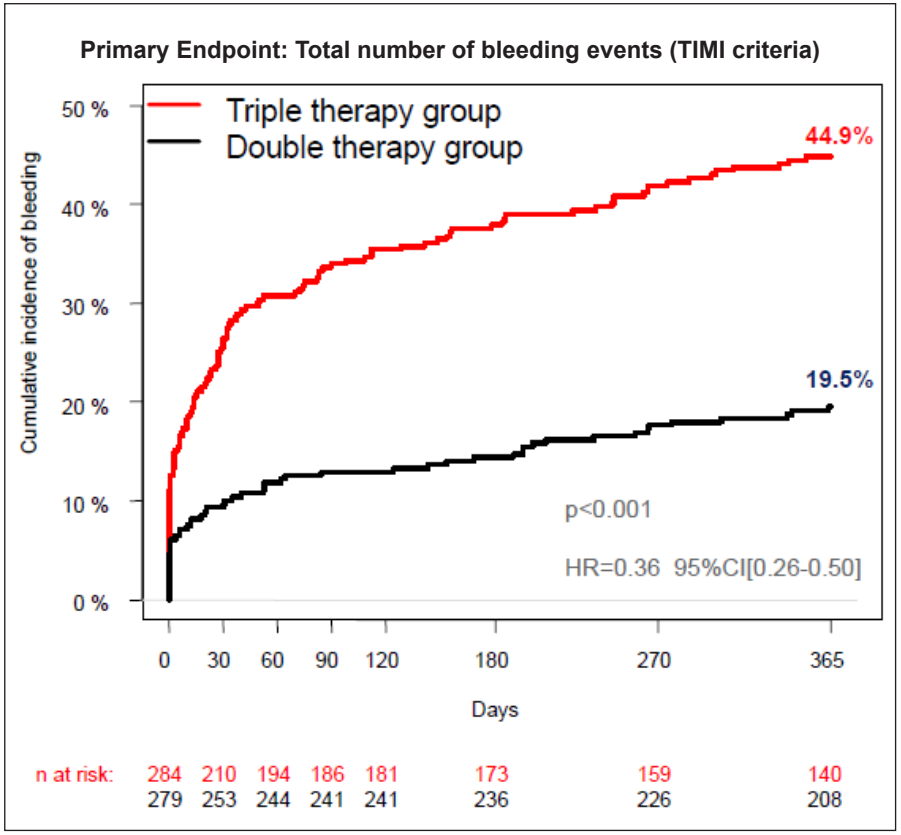


Abbildung 3: Dewilde et al. ESC 2012

Bis dato wurden diese Patienten mit der so genannten „Triple“-Therapie (Marcumar, Aspirin und Clopidogrel) behandelt. Diese Dreifach-Kombination soll die Patienten einerseits vor thrombembolischen Komplikationen bei Vorhofflimmern (Marcumar) und vor Myokardinfarkt und insbesondere vor Stentthrombose (Aspirin und Clopidogrel) schützen, andererseits ist sie gemäß der Ergebnisse aus diversen Metaanalysen mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Die Blutungskomplikationen führen nicht selten zur Unterbrechung der dualen Thrombozytenhemmung mit der Folge der erhöhten Inzidenz von ischämischen kardialen Ereignissen (Myokardinfarkt, Stentthrombose). In den letzten Jahren gab es zunehmend Hinweise, dass die Blutungen im Rahmen der „Triple“-Therapie nach PCI im Langzeitverlauf sogar mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Die Verhinderung von späteren Blutungskomplikationen rückte daher in den Vordergrund. Die Intention der WOEST-Studie war es, zu untersuchen, ob eine weniger aggressive duale Therapie (Marcumar und Clopidogrel) der Triple-Therapie (Marcumar, Clopidogrel und Aspirin) bei Patienten mit Indikation zur dauerhaften Antikoagulation und gleichzeitiger Indikation zur antithrombozytären Therapie nach PCI mit Stentimplantation überlegen ist.

Mit dieser Fragestellung wurden 573 Patienten (zwischen 2008 und 2011), welche bereits mit Antikoagulation (wegen Vorhofflimmerns oder nach Implantation von mechanischen Herzklappen) behandelt wurden und wegen erfolgter Stentimplantation im Rahmen einer PCI antithrombozytäre Therapie benötigten, entweder in die duale Therapiegruppe (Marcumar + Clopidogrel; 284 Patienten) oder in die Triple-Therapiegruppe (Marcumar, Clopidogrel und Aspirin; 289 Patienten) randomisiert.

Primärer Studienendpunkt war die Inzidenz von Blutungen (gemäß den TIMI-Blutungskriterien) innerhalb eines Jahres nach PCI unter der jeweiligen Therapiekombination. Sekundärer Studienendpunkt war das Auftreten eines kombinierten Endpunktes bestehend aus: Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Revaskularisation des Zielgefäßes und Stentthrombose.

Der primäre Studienendpunkt trat bei 19,5 % der Patienten mit der dualen Therapie (Marcumar und Clopidogrel) und in 44,9 % in der Triple-Therapiegruppe auf ((p<0,001, HR = 0,3695 %, CI 0,26-0,50) (Abbildung 3).

Auch der kombinierte sekundäre Studienendpunkt ereignete sich signifikant seltener in der dualen Therapiegruppe im Vergleich zur Triple-Therapiegruppe (11,3 % vs. 17,7 %; p = 0,025) (Abbildung 4). Die Häufigkeiten von Myokardinfarkt, Apoplex, Revaskularisation des Zielgefäßes sowie Stentthrombose waren dabei

nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Erstaunlicherweise führte die duale Therapie sogar zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität gegenüber der Triple-Therapiegruppe (2,5 % vs. 6,4 %, p = 0,027) (Abbildung 5).

Die Autoren folgerten, dass die einfachere Therapiekombination bestehend aus Marcumar und Clopidogrel im Vergleich zur Triple-Therapie (Marcumar, Clopidogrel und Aspirin) die Inzidenz von Blutungskomplikationen signifikant reduziert, jedoch ohne dabei das Risiko für ischämische Ereignisse (inklusive ischämischer Schlaganfall und Stentthrombose) zu erhöhen. Insgesamt gehen die Autoren davon aus, dass der Verzicht auf die Behandlung mit Aspirin praktisch (gemäß den vorläufigen Daten) keinerlei negative Einflüsse hat und plädieren schließlich auf eine Anpassung der Leitlinien. Allerdings ist die Studie bis dato noch nicht publiziert worden, sodass für uns die bisherigen Leitlinien bezüglich der Triple-Therapie weiterhin ihre Gültigkeit haben. Zum jetzigen Zeitpunkt implantieren wir in unserer Klinik bei

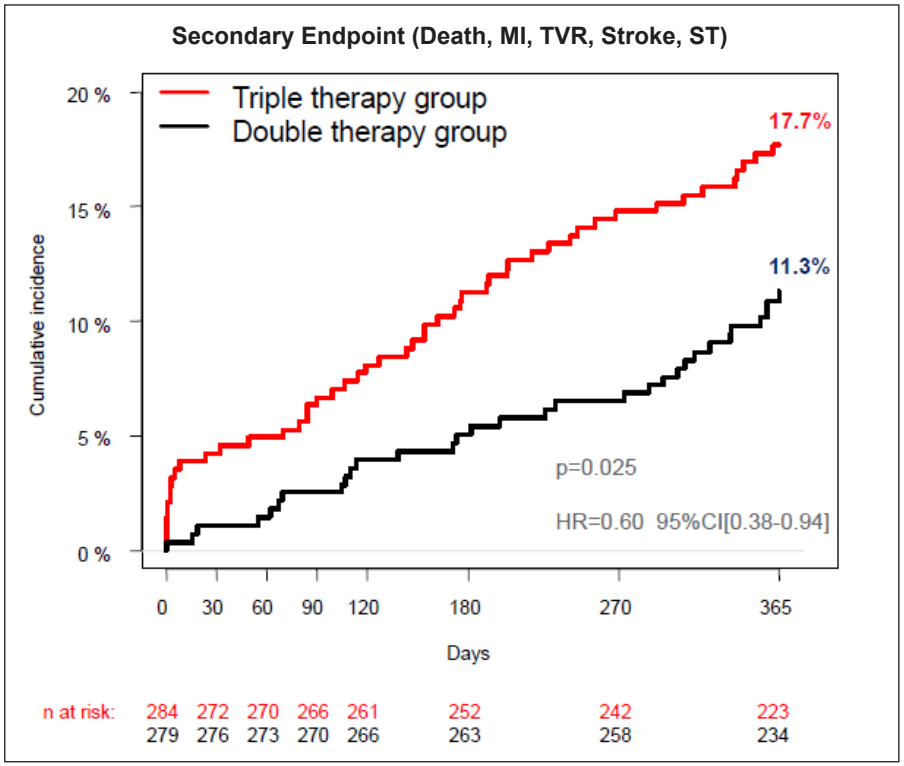


Abbildung 4: Dewilde et al. ESC 2012

Patienten mit Antikoagulation die unbeschichteten Stents (Bare-Metal-Stents), dann mit der Option die Triple-Therapie zumindest auf nur vier Wochen nach PCI beschränken zu können.

Dennoch stellt sich die Frage: Hat diese Studie bereits Auswirkung auf unsere klinische Routine?

Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir nur in absoluten Ausnahmefällen (zum Beispiel Patienten mit dringender Indikation für Stentimplantation mit medikamentenbeschichteten Stents (Drug-Eluting-Stents) und gleichzeitig notwendiger Antikoagulation) sowie bei zusätzlich bestehendem stark erhöhtem Blutungsrisiko dann auf die im Studienprotokoll getestete Kombination (Marcumar und Clopidogrel) ausweichen (mit Aggregometrie im Verlauf, um die Clopidogrelwirkung zu überprüfen). Natürlich gilt es nach wie vor, besonders streng die Indikation zur PCI mit medikamentenbeschichteten Stents zu stellen.

Wenn die hier vorgestellte Studie definitiv publiziert wird und wenn sich die ersten positiven Ergebnisse be-

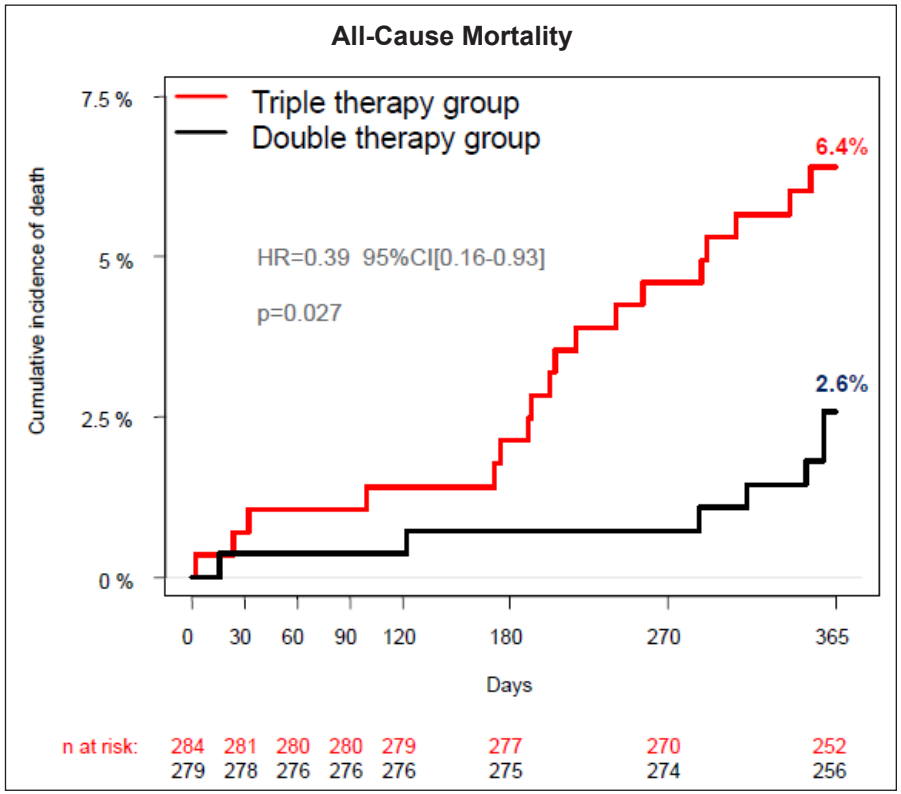


Abbildung 5: Dewilde et al. ESC 2012

stätigen lassen, gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse der WOEST-Studie dann in die neuen europäischen Leitlinien entsprechend einfließen werden.

Offen bleibt noch die Frage, ob die Kombination von Marcumar und Aspirin auch zu ähnlichen Ergebnissen führen würde (dies hätte Bedeutung im Hinblick auf mögliche Clopidogrel Non-Responder oder Clopidogrel-Unverträglichkeiten).

Schließlich fehlen noch gänzlich die Daten/Erfahrungen zu Kombinationen zwischen neuen Antikoagulationsmitteln (Dabigatran, Rivaroxaban) und neuen Thrombozytenaggregations-Hemmern (Prasugrel, Ticagrelor) im Rahmen der dualen und der Triple-Therapie.

M. Ferenc

Neue ESC-Leitlinien zum Management von Klappenerkrankungen – Was hat sich geändert?

Einleitung

2007 wurden erstmals Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Klappenerkrankungen veröffentlicht (1). Die erste wichtige Änderung bei den im August dieses Jahres publizierten neuen Richtlinien (2) ist die Tatsache, dass diese jetzt gemeinsam von den Kollegen der Kardiologie (ESC) und Chirurgie (Europäische Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie, EACTS) verfasst wurden. Seit 2007 hat es zahlreiche neue Entwicklungen gegeben: Bei der Aortenklappenstenose gibt es neue Daten und Erkenntnisse zu den Kriterien einer schweren Aortenklappenstenose, hier haben verschiedene wissenschaftliche Publikationen auch unseres Hauses zu einer neuen Sicht der Dinge und zu einer spannenden weltweiten Diskussion geführt. Interessant ist, dass dies geschah ohne grundsätzlich neue Methoden oder Techniken, sondern ausschließlich durch eine akribische Aufarbeitung und neue Bewertung von altbekannten echokardiographischen Messungen einer großen Zahl von Patienten und ein systematisches Follow-Up. Hier ist das letzte Wort noch nicht gesprochen. In den aktuellen Richtlinien kommt es auch erstmalig zu einer Bewertung des TAVI-Verfahrens (transcatheter aortic valve implantation) zur Therapie einer Aortenklappenstenose (AK-Stenose), das seit Jahren die Fach- und Laienpresse in erheblichem Maße beschäftigt. Aufgrund noch spärlicher Daten kommt es zu einer nur knappen Beurteilung des MitraClips® bei der Behandlung der schweren Mitralklappeninsuffizienz.

Nachfolgend werden die wichtigsten Änderungen in den aktuellen Richtlinien und – soweit vorhanden – die zugrunde liegende wissenschaftliche Basis vorgestellt. Eine systematische Darstellung der aktuellen Richtlinien übersteigt den Rahmen dieses Artikels, Interessierten empfehle ich die Webseite der ESC (www.escardio.org/guidelines).

Die Empfehlungsklassen sind:

Klasse I: „wird empfohlen/ ist indiziert“

Klasse IIa: „sollte erwogen werden“

Klasse IIb: „kann erwogen werden“

Klasse III: „nicht empfohlen“

Die meisten Empfehlungen (87 %) sind weiterhin auf dem Evidenzlevel C, das heißt es gibt keine randomisierten Studien zum Thema, sondern nur kleine Studien, retrospektive Studien, Register oder Expertenmeinungen.

Aortenklappenstenose

1. Inkonsistenz der Kriterien: Die echokardiographischen Kriterien einer schweren Aortenklappenstenose sind tabellarisch in Abbildung 1 dargestellt. Es fällt auf, dass der mittlere,

2012

	Aortic stenosis
Valve area (cm²)	<1.0
Indexed valve area (cm²/m² BSA)	<0.6
Mean gradient (mmHg)	>40[a]
Maximum jet velocity (m/s)	>4.0[a]
Velocity ratio	<0.25

2007 Mean gradient (mm Hg) >50

Abbildung 1: OP-Indikation bei AK-Stenose (2)

echokardiographisch ermittelte Gradient von 50 mmHg (2007) auf jetzt 40 mmHg abgesenkt wurde (entsprechend den US-amerikanischen Richtlinien). Unverändert gilt eine Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) < 1,0 cm² als schwere Stenose, dies ist aber zunehmend umstritten. In einer Publikation unseres Hauses (3) konnte eindrücklich demonstriert werden, dass dieses Kriterium einer Revision (nach unten) bedarf. Auf der Basis von 3483 Echokardiographien an 2427 Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und einer Öffnungsfläche unter 2,0 cm² wurden die verschiedenen Kriterien einer schweren Stenose korreliert (Abbildung 2). Es zeigt sich, dass 30 % der Patienten mit einer Öffnungsfläche < 1,0 cm² einen mittleren Gradienten < 40 mmHg haben und 25 % eine maximale Geschwindigkeit < 4,0 m/s haben. Vergleicht man bei den untersuchten Patienten die verschiedenen Kriterien, kommt man zu dem Ergebnis, dass nach dem Kriterium „Öffnungsfläche < 1,0 cm²“ 69 % eine schwere Stenose haben, aber nach dem Kriterium „mittlerer Gradient > 40 mmHg“ nur 40 %. Aufgrund der erhobenen Daten korreliert ein mittlerer Gradient von 40 mmHg mit einer Öffnungsfläche von 0,82 cm². Ursachen sind messtechnische Probleme bei der echokardiographischen Ermittlung der Öffnungsfläche. Diese wird errechnet mit der Kontinuitätsgleichung: AÖF = A(LVOT) *v(LVOT) / v(AK) (A = Fläche, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt, v = Geschwindigkeit, AK = Aortenklappe). Dabei wird einerseits A(LVOT) im Echo oft unterschätzt we-

gen der elliptischen und nicht kreisrunden Konfiguration, andererseits v(AK) überschätzt, weil das Echo im Unterschied zur invasiven Kathetermessung den maximalen Druckgradienten misst und nicht – wie der Katheter – den (geringeren) Gradienten zwischen LVOT und Aorta ascendens.

Somit muss eine erhebliche Inkonsistenz der Kriterien festgestellt werden. In den aktuellen Richtlinien wird daher darauf verwiesen, dass nicht nur alle genannten Parameter gründlich ermittelt werden sollten, sondern auch die linksventrikuläre Größe, Funktion und Hypertrophie,

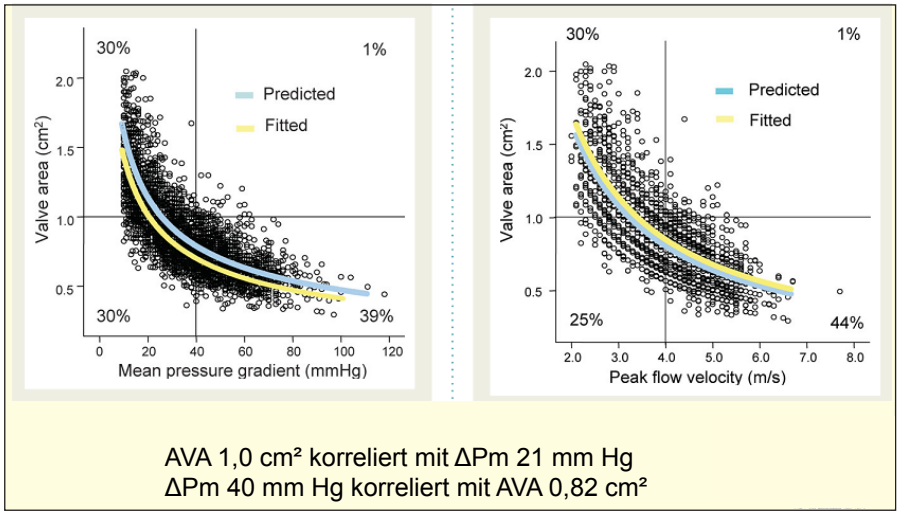


Abbildung 2: Inkonsistenz der Kriterien „schwere AK-Stenose“ (3)

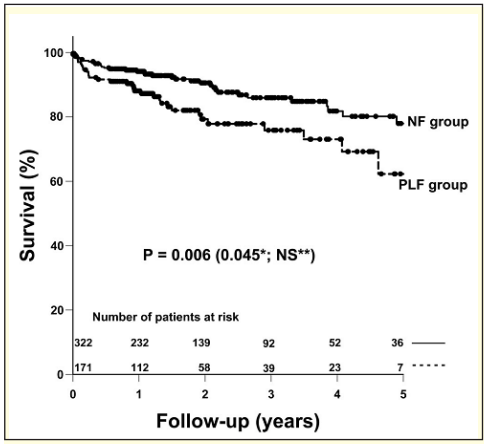


Abbildung 3: Prognose bei low flow low gradient Stenose mit normaler EF (4)

das Ausmaß der Kalzifizierung der Klappe, der Blutdruck und natürlich der klinische Eindruck.

2. „Low flow, low gradient (< 40 mmHg) Stenose bei normaler Ejektionsfraktion“: Symptomatische Patienten mit dieser Konstellation bekommen jetzt eine Empfehlung zur Operation (Klasse IIa). Diese Empfehlung ist Gegenstand von zahlreichen Diskussionen. Sie geht zum Beispiel zurück auf eine Arbeit einer Gruppe aus Quebec (4), die bei 512 Patienten in einer retrospektiven

Studie gezeigt hat, dass Patienten mit diesem echokardiographischen Bild und einer AÖF ≤ 0,6 cm²/m² Körperoberfläche eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit normalem Fluss und Gradienten ≥ 40 mmHg (Abbildung 3). Dagegen konnte Herr Dr. Jander aus unserer Klinik in einer großen prospektiven Studie (5) zeigen, dass Patienten mit einer low gradient „schweren“ Stenose (AÖF < 1,0 cm², Gradient ≤ 40 mmHg) die gleich gute Prognose haben wie Patienten mit einer mittelschweren Stenose (AÖF 1,0-1,5 cm² und Gradient 25-40 mmHg) und eine deutlich bessere Prognose haben als Patienten mit eindeutig schwerer Stenose (Abbildung 4). Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse ist nicht nur das unterschiedliche Studiendesign, sondern auch die unterschiedliche Auswahl der Patienten: In der Studie von Herrn Dr. Jander waren nur asymptomatische Patienten, Komorbiditäten wurden sorgfältig ausgeschlossen, das Follow-Up war gründlich. Low flow wird häufiger gesehen bei kleineren Patienten, bei Hypertonie mit Hypertrophie und kleinem Cavum des linken Ventrikels. Was sollte man in solchen Fällen tun? Empfohlen werden eine sehr sorgfältige Evaluation und die planimetrische Messung der AÖF im TEE als ergänzenden Baustein. Die Standarddiagnostik früherer Zeiten, die retrograde Katheterisierung des linken Ventrikels und invasive Messung der AÖF und des Gradienten, wird nur noch selten benötigt, kann aber im Einzelfall Klärung bringen.

3. „Sehr schwere, asymptomatische AK-Stenose“: Hier sollte sehr sorgfältig eine Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. Das Operationsrisiko ist für die meisten Patienten zwar sehr niedrig, das Risiko des Spontanverlaufs dürfte aber noch niedriger sein mit einer Sterblichkeit < 1 %/Jahr. Es wird daher eine Belastungsuntersuchung empfohlen: Wenn jetzt doch Symptome auftreten oder ein Blutdruckabfall unter die Ruhewerte, ist die Operationsindikation klar (Klasse IIa). Ist dies nicht der Fall, kann eine Operation trotzdem empfohlen werden, wenn das Operationsrisiko niedrig ist, die maximale Geschwindigkeit > 5,5 m/s beträgt (entsprechend einem maximalen Gradienten > 121 mmHg), oder wenn eine schwere Kalzifizierung der Klappe gesehen wird mit rascher Progression der Stenose (≥ 0,3 m/s/Jahr) (6).

4. TAVI für inoperable Patienten: Seit der Erstimplantation im Menschen 2002 durch Cribier (7) wurden inzwischen weltweit mehr als 50.000 Prozeduren durchgeführt, knapp die Hälfte davon in Deutschland. Zumeist wurden dabei die selbstexpandierende porcine CoreValve® Klappe oder die Ballon-expandierbare bovine Sapien®Edwards-Klappe verwendet (Abbildung 5). Die aktuellen Richtlinien definieren als Voraussetzung für dieses Verfahren eine herzchirurgische Abteilung am Haus und die Indikationsstellung in einem multidisziplinären „heart team“ (zum Beispiel wie in unserem Haus invasiver Kardiologe, Herzchirurg, kon-

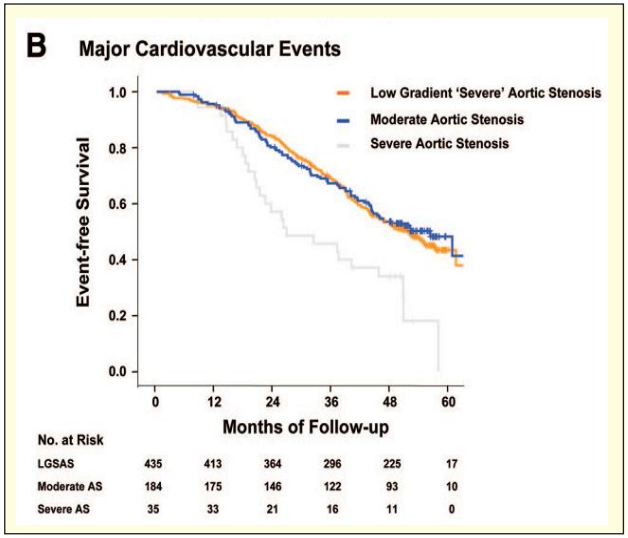


Abbildung 4: Prognose bei low gradient „schwerer" Aortenklappenstenose (4)

servativer Kardiologe, Anästhesist, Radiologe). Eine klare Empfehlung (Klasse I) bekommen Patienten mit schwerer, symptomatischer Stenose, die aufgrund hohen Risikos für eine Operation nicht geeignet sind, eine Verbesserung ihrer Lebenserwartung erhoffen können und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr haben. Grundlage ist die PARTNER Studie, bei der 358 Patienten randomisiert wurden in eine Gruppe mit konservativer Therapie und eine mit TAVI-Verfahren (8). Der primäre Endpunkt „Tod jeglicher Ursache" wurde in der konservativ behandelten Gruppe von 50,7 % der Patienten erreicht, in der TAVI-Gruppe von 30,7 % - dies ist hochsignifikant.

5. TAVI für Patienten mit hohem Operationsrisiko: Zur Risiko-Evaluation wird heute meist der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons) berechnet. Dieser ist auf der Basis einer sehr großen amerikanischen Datenbank evaluiert, besonders gewichtet werden hier Einschränkungen der Nieren- und Lungenfunktion, eine Ejektionsfraktion < 30 % und eine kardiale Vor-Operation. Eine TAVI-Empfehlung (Klasse IIa) wird ausgesprochen für Patienten mit STS-Score

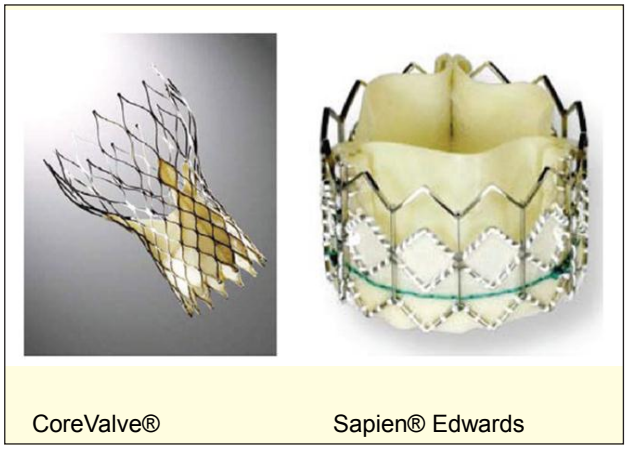


Abbildung 5: Die TAVI-Klappen

> 10 % (zu erwartende perioperative Mortalität) und für Patienten mit individuellen Faktoren, die eine Operationsmöglichkeit stark einschränken (frühere thorakale Bestrahlung, Porzellanaorta, ausgeprägte Gebrechlichkeit). Grundlage dieser Empfehlung ist die PARTNER A-Studie, die den chirurgischen, konventionellen Aortenklappenersatz und das TAVI-Verfahren miteinander verglichen hat und deren 3-Jahres-Follow-Up aktuell publiziert ist (9). Hinsichtlich Mortalität ergeben sich zwischen konventioneller Chirurgie und TAVI-Verfahren keine Unterschiede. Das TAVI-Verfahren wird zwar meist auch mit Intubationsnarkose durchgeführt, ist aber insgesamt weniger belastend für den Patienten, weil die Sternotomie und die Herz-Lungen-Maschine vermieden werden können. Allerdings hat das TAVI-Verfahren ein höheres Risiko für Schlaganfälle (7,7 % vs. 4,9 % nach zwei Jahren). Ein weiteres Problem stellt das paravalvuläre Leck dar, welches selbst dann, wenn es nur zu einer geringen Aortenklappeninsuffizienz führt, die Mortalität fast verdoppelt. Ob hier neuere Klappentypen zu einem besseren Ergebnis führen, ist noch unklar.

6. TAVI für Patienten mit einem mittleren Operationsrisiko (STS 4-10 %): Für diese Patienten gibt es derzeit keine Empfehlungen, weil es keine publizierten Daten gibt. Zwei große Studien werden derzeit auf den Weg gebracht (PARTNER II und SURTAVI), die diese Frage beantworten werden, mit einem Ergebnis ist allerdings nicht vor 2015 zu rechnen. Ein unkritischer Einsatz des TAVI-Verfahrens für jeden älteren Patienten ist nicht angebracht, wenn man bedenkt, dass ein 80-jähriger Mann ohne Risikofaktoren einen STS-Score von 1,9 % hat und nur 3,1 %, selbst wenn er kardial voroperiert ist und eine Ejektionsfraktion < 30 % hat.

Mitralklappeninsuffizienz

1. Operationsindikation: Eine kleine, aber wichtige Änderung wurde hier vollzogen: Zwar besteht immer noch eine klare Empfehlung für asymptomatische Patienten mit schwerer Insuffizienz und einem endsystolischen Diameter (LVESD) ≥ 45 mm oder einer auch nur leicht eingeschränkten LV-Funktion (EF ≤ 60 %, Klasse Ic), geändert hat sich aber die Empfehlung einer Operation bereits ab einem LVESD ≥ 40 mm bei normaler LV-Funktion, vorausgesetzt, es handelt sich um ein Prolapssysndrom, das Operationsrisiko ist niedrig und die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Rekonstruktion ist hoch (früher Klasse IIb, jetzt IIa). Dies geht zurück auf eine Arbeit, die zeigen konnte, dass das 10-Jahres-Überleben der Patienten mit einem LVESD < 40 mm signifikant langfristig besser ist (73 %) als das der Patienten mit einem LVESD ≥ 40 mm (65 %) (10).

2. MitraClip®: Viele Diskussionen gibt es auch zu diesem neuen Therapieverfahren. Das Prinzip ist wie folgt: Der MitraClip® wird mit einem Katheter über einen transfemoralen Zugang in den rechten Vorhof geführt, dann transseptal in den linken

Vorhof und über die Mitralklappe in den linken Ventrikel. Beim Zurückziehen fassen die beiden Arme des Clips unter TEE-Steuerung die beiden Segel der Mitralklappe an einer geeigneten Stelle („edge to edge"), um das Ausmaß der Insuffizienz zu reduzieren. Es gibt bisher eine randomisierte Studie zum Thema: EVEREST II (11). Dabei wurden 279 Patienten 2:1 randomisiert (Clip vs. Operation), jeweils 73 % hatten eine primäre Insuffizienz, also eine degenerative Mitralklappenerkrankung. Nach 12 Monaten war das Überleben vergleichbar, aber 20 % der Clip-Patienten mussten wegen einer schweren Insuffizienz operiert werden. Zwar ist das Clipping relativ sicher und wenig belastend, aber die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bei primärer (degenerativer) Mitralinsuffizienz liefert bei den meisten Patienten exzellente Ergebnisse bei sehr niedrigem Risiko. Die Zahl der Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz (infolge einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie) war in der EVEREST II-Studie zu gering, um hier eine klare Aussage machen zu können. Außerdem sei daran erinnert, dass chirurgische Versuche, eine sekundäre Mitralinsuffizienz zu behandeln (Verfahren nach Bolling oder Alfieri in den 90er Jahren) nicht erfolgreich waren und nicht mehr praktiziert werden. Aktuell wird man das Clipping daher auf deutlich symptomatische Patienten mit schwerer Insuffizienz und hohem Operationsrisiko beschränken.

Wahl der Klappenprothese

Kaum ein Thema beschäftigt die Patienten und ihre Ärzte nach Entscheidung für die Operation mehr als dieses. Die Ausgangssituation ist klar: Die mechanische Prothese hält (meist) unbegrenzt, benötigt aber dauerhafte Antikoagulation mit all ihren Tücken und verursacht ein nicht immer angenehmes Klicken. Die biologische Prothese benötigt kein Marcumar (an Aortenposition, an Mitralposition nur drei Monate), erzeugt keine Geräusche, degeneriert aber im Laufe der Zeit und zwar umso schneller, das heißt je jünger ein Patient ist, umso wahrscheinlicher wird eine erneute Operation (oder TAVI-Prozedur) in einem dann natürlich deutlich höheren Alter. Einige (allerdings nicht randomisierte) Studien haben gezeigt, dass biologische Prothesen eine lange Haltbarkeit haben und trotz potentieller Re-Operation keinen Mortalitätsnachteil hatten (zum Beispiel 12, Abbildung 6). So wurde in den aktuellen Richtlinien die Altersgrenze für die Empfehlung mechanischer Klappen herabgesetzt: Wurden 2007 mechanische Prothesen (gleich welcher Position) für „Patienten < 65-70 Jahre" empfohlen, wird jetzt eine mechanische Klappe in Aortenposition für Patienten < 60 Jahre und eine in Mitralposition für Patienten < 65 Jahre empfohlen. Der Bereich 60-65 Jahre bei Aortenklappen und der Bereich 65-70 Jahre bei Mitralklappen bleibt undefiniert und somit den Beteiligten überlassen.

Antikoagulation nach Klappenoperation

Zu diesem Thema gibt es wahrscheinlich die meisten Anfragen – im stationären wie im ambulanten Bereich. Der Grund dafür ist, dass es weiterhin keine belastbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt, sondern nur Expertenmeinungen. Aus diesem Grund sind auch die Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften weltweit nicht einheitlich. Aktuell sind die europäischen Richtlinien diesbezüglich auf den US-amerikanischen Kurs (13) eingeschwenkt: In den ersten drei Monaten nach biologischem Aortenklappenersatz wird jetzt nur noch Aspirin® 100 mg täglich empfohlen (Klasse IIa) und nicht mehr Marcumar® (Klasse IIb) wie noch 2007. Es gibt keine Evidenz, dass jenseits von drei Monaten eine Antikoagulation notwendig ist. Die Marcumar®-Empfehlung wird jedoch aufrechterhalten für die Dauer von drei Monaten für Patienten nach Mitralklappenrekonstruktion, biologischem Mitral- oder Trikuspidalklappenersatz (Klasse IIa). Umstritten ist weiterhin, unter welchen Umständen Patienten, die wegen einer mechanischen Klappe Marcumar® benötigen, zusätzlich ASS® benötigen. In den Richtlinien wird geraten, ASS® zusätzlich zu erwägen, wenn eine begleitende arteriosklerotische Erkrankung vorliegt (Klasse IIa). Diese Empfehlung ist in Anbetracht des beträchtlichen höheren Blutungsrisikos nicht unumstritten. Zweifelsfrei dagegen ist nur, dass Patienten, die einen implantierten Stent haben, ASS® zusätzlich brauchen und dass

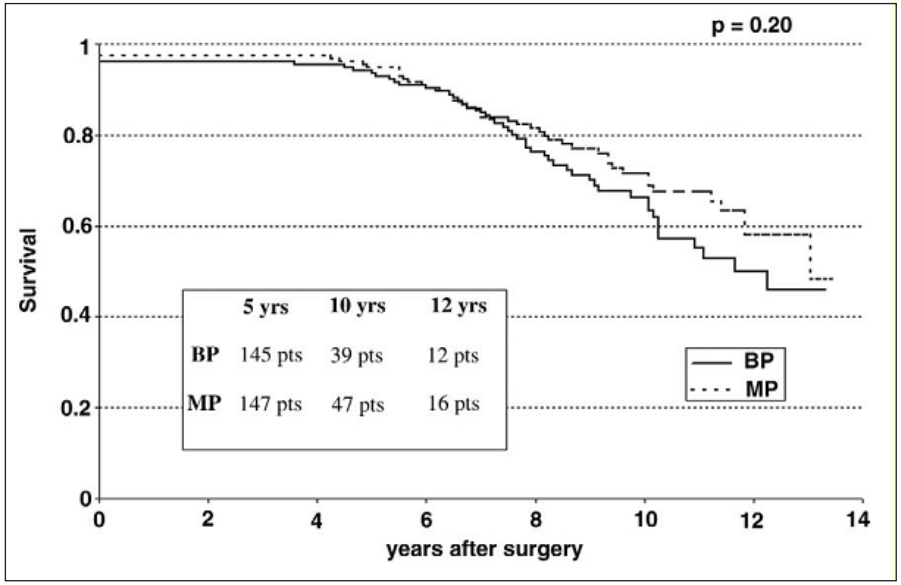


Abbildung 6: Mortalität nach Klappenersatz (12)

eine Triple-Therapie mit Marcumar®, ASS® und Thienopyridin wegen des stark erhöhten Blutungsrisikos unbedingt vermieden werden sollte. Muss bei einem Marcumar®-Patienten ein Stent implantiert werden, sollte ein bare metal-Stent verwendet werden; ist ein Medikamenten-freisetzender Stent unvermeidlich, so muss dieser Patient sehr gut informiert und überwacht werden. Aktuell wird auch häufig nachgefragt, ob Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern oder Patienten mit Kunstklappen eines der neuen oralen Antikoagulantien (orale Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren, wie zum Beispiel Dabigatran oder Rivaroxoban) bekommen können. Diese sind für die genannten Indikationen nicht zugelassen, da es bisher keine Daten gibt. Der Einsatz dieser Substanzen ist also off-label und sollte sehr gut begründet werden, der Patient sollte darüber gut informiert sein.

Zusammenfassung

Die Kriterien einer schweren Aortenklappenstenose sind aktuell umstritten, es gibt gute Argumente, diese erst zu vermuten, wenn die Öffnungsfläche ≤ 0,8 cm² ist. Ob ein symptomatischer Patient mit low flow low gradient Stenose (mittlerer Gradient < 40 mmHg, normale LV-Funktion) operiert werden sollte, sollte sehr genau überlegt werden. Das TAVI-Verfahren wird in großer Zahl praktiziert, sollte aber derzeit nur Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko (STS-Score ≥ 10 %) empfohlen werden. Bei Patienten mit Mitralsegelprolaps kann unter günstigen Umständen eine Rekonstruktion schon ab einem LVESD ≥ 40 mm empfohlen werden. Die Datenlage für den Einsatz des MitraClip® ist noch dünn, er wird aktuell vor allem empfohlen bei symptomatischen Patienten mit schwerer sekundärer Insuffizienz (infolge einer Kardiomyopathie) und hohem Operationsrisiko. Die Altersgrenze für Bioprothesen wurde gesenkt, bei Bioprothesen in Aortenklappenposition wird eine Marcumarisierung nicht mehr empfohlen.

W. Zeh

Literatur

(1) Vahanian et al: Eur Heart J 2007; 28: 230-268

(2) Vahanian et al: Eur Heart J 2012; 33: 2451-2496

(3) Minners et al: Eur Heart J 2008; 29: 1043-1048

(4) Hachicha et al: Circulation 2007; 115: 2856-2864

(5) Jander et al: Circulation 2011; 123: 887-895

(6) Rosenhek et al: Circulation 2010; 121: 151-156

(7) Cribier A. et al: Circulation 2002; 106: 3006-3008

(8) Leon MB et al: N Engl J Med 2010; 363: 1597-1607

(9) Kodali S et al: N Engl J Med 2012; 366: 1686-1695

(10) Tribouilloy C et al: J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1961-1968

(11) Feldman T et al: N Engl J Med 2011; 364: 1395-1406

(12) Stassano P et al: J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1862-1866

(13) Bonow et al: J Am Coll Cardiol 2008; 52: e1-142