Klinik für Innere Medizin II

Universitätsklinikum Ulm

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Stellenwert der Adenosin-Stress Magnetresonanztomographie bei der stabilen koronaren Herzkrankheit

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Simon Witzel

geboren in Fulda

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Bernhardt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Kassubek

Tag der Promotion: 6. Juni 2019

Teile dieser Dissertation sind erschienen in

Buckert D, Witzel S, Cieslik M, Tibi R, Rottbauer W, Bernhardt P: Magnetic resonance Adenosine perfusion imaging as Gatekeeper of invasive coronary intervention (MAGnet): study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 18: 358 (2017)

Distributed under Creative Commons Attribution 4.0 International License, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de

Buckert D, Witzel S, Steinacker J M, Rottbauer W, Bernhardt P: Comparing Cardiac Magnetic Resonance-Guided Versus Angiography-Guided Treatment of Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From a Prospective Randomized Controlled Trial. JACC.Cardiovascular imaging, 11: 987-996 (2018)

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1. Einleitung ..... **- 1 -**

1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit ..... - 1 -
1.2 Epidemiologie ..... - 1 -
1.3 Diagnostik ..... - 2 -
1.4 Therapiestrategien ..... - 2 -
1.5 Rolle der Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie ..... - 3 -
1.6 Fragestellung und Hypothese der Studie ..... - 4 -
1.7 Potenzieller Nutzen der Studie ..... - 5 -

2. Material und Methoden ..... **- 7 -**

2.1 Ethische Aspekte ..... - 7 -
2.2 Patientenkollektiv ..... - 7 -
2.3 Fallzahlberechnung ..... - 8 -
2.4 Studienablauf ..... - 9 -
2.4.1 Übersichtsdiagramm ..... - 9 -
2.4.2 Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung ..... - 10 -
2.4.3 Laborchemische Untersuchung ..... - 10 -
2.4.4 Kardiovaskuläre Risikoevaluation ..... - 10 -
2.4.5 Kardiale Magnetresonanztomographie ..... - 11 -
2.4.6 Koronarangiographie ..... - 16 -
2.4.7 Optimierte medikamentöse Therapie ..... - 18 -
2.4.8 Seattle Angina Questionnaire ..... - 18 -
2.4.9 Follow-up Phase und Definition der Endpunkte ..... - 19 -
2.5 Statistische Auswertung ..... - 20 -

3. Ergebnisse ..... **- 22 -**

3.1 Ergebnisse der Baseline-Phase ..... - 22 -
3.2 Ergebnisse der Untersuchungs- und Behandlungsphase ..... - 31 -
3.3 Ergebnisse der Follow-up Phase ..... - 36 -

4. Diskussion ..... **- 42 -**

5. Zusammenfassung ..... **- 54 -**

6. Literaturverzeichnis ..... **- 56 -**

7. Danksagung ..... **- 68 -**

8. Lebenslauf ..... **- 69 -**

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AHT	Arterielle Hypertonie
ARB	Angiotensin 1-Rezeptorblocker
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CMR	Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FD	Familiäre Prädisposition für eine Koronare Herzkrankheit
FFR	Fractional flow reserve
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICA	Invasive Koronarangiographie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LGE	Late gadolinium enhancement
MAGnet	Magnetic Resonance Adenosine Perfusion Imaging as Gatekeeper of invasive coronary intervention
OMT	Optimierte medikamentöse Therapie
PCI	Perkutane Koronarintervention
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SENSE	Sensitivity Encoding Faktor
SSFP	Steady-state free precession
T_E	echo time / Echozeit
T_R	repetition time / Pulswiederholungszeit
α	flip angle / Flipwinkel
Δ	Differenz

1. Einleitung

1.1 Definition der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien. Zu Beginn der Erkrankung treten meist noch keine klinischen Symptome auf. Im Verlauf entwickelt sich durch zunehmende Stenosierung der Koronarien eine inadäquate Perfusion des Myokards [16,55]. Kommt es im Herzmuskelgewebe zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf, äußert sich dies klinisch in der Regel als Angina Pectoris. Als typische Angina Pectoris werden vorwiegend retrosternal lokalisierte Schmerzen definiert, die unter psychischer oder körperlicher Belastung auftreten und in Ruhe oder nach Einnahme von Glyceroltrinitrat abklingen [26,42]. Dyspnoe, Fatigue, Palpitationen oder Synkopen können zusätzlich oder anstelle von Angina Pectoris auftreten [56]. Es ist auch möglich, dass die KHK klinisch stumm verläuft [19].

Neben der chronischen Form mit typischen pectanginösen Beschwerden kann sich die KHK primär als akutes Koronarsyndrom (ACS) manifestieren oder in ein ACS übergehen und ist dann unmittelbar lebensbedrohlich. Zum ACS zählen die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod [16,55].

1.2 Epidemiologie

Weltweit nimmt die KHK mit über 7 Millionen Todesfällen pro Jahr den ersten Platz in der Liste der Todesursachen ein [63]. Auch in Deutschland führte sie 2012 mit 71655 Todesfällen diese Statistik an, was 8.2 Prozent aller Todesfälle entsprach [25]. Aufgrund der ansteigenden Weltpopulation, der Veränderung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten in den Entwicklungsländern, sowie der zunehmenden Überalterung in den Industrienationen wird in den nächsten Jahren weiterhin mit einem Anstieg der globalen Prävalenz gerechnet. Die daraus entstehende Belastung für die Gesundheitssysteme ist und bleibt enorm [6,57].

1.3 Diagnostik

Die Grundlagen der Diagnosestellung bei der stabilen KHK sind eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung, durch welche in den meisten Fällen bereits die Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Diese sollte im Anschluss mittels nichtinvasiver apparativer Untersuchungsmethoden weiter abgeklärt werden [1]. Hier werden als Basis derzeit laborchemische Untersuchung, Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG), transthorakale Echokardiographie in Ruhe, sowie bei begleitender Dyspnoe oder Verdacht auf eine pulmonale Erkrankung ein Röntgenbild des Thorax empfohlen. Mit den Ergebnissen der Basisdiagnostik kann über etablierte Risikoscores das individuelle kardiovaskuläre Risiko abgeschätzt und weitere spezifische Diagnostik eingeleitet werden [56]. Die Rolle des Belastungs-EKGs als kostengünstigste Stress-Untersuchung, wird dabei derzeit kontrovers diskutiert [4,11,70]. Modernere, nichtinvasive Stress-Untersuchungen mit höherer Sensitivität als das Belastungs-EKG übernehmen in den Leitlinien mehr und mehr dessen Platz [56]. Zu ihnen zählen die Stress-Echokardiographie, die Positronenemissionstomographie, die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie und die Magnetresonanztomographie. Weiter stehen als Verfahren zur anatomischen Darstellung der Herzkranzgefäße vor allem die invasive Koronarangiographie (ICA) und die computertomographische Koronarangiographie zu Verfügung [56].

1.4 Therapiestrategien

Die Grundpfeiler der Behandlung der chronischen KHK sind die Anpassung des Lebensstils, zur Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren, und die sekundärpräventive medikamentöse Therapie. Sie dienen der Verringerung der kardiovaskulären Mortalität. Hierzu empfehlen die aktuellen Leitlinien vor allem Nikotinverzicht, inklusive Vermeidung von Passivrauchen, Normalisierung des Körpergewichts, regelmäßige körperliche Aktivität, Thrombozytenaggregationshemmer, Regulierung des Lipidstatus, Therapie einer bestehenden Herzinsuffizienz, adäquate Therapie nach Myokardinfarkt, sowie bei Hypertonikern und Diabetikern eine risikoadaptierte Blutdruck- und Blutzucker-Einstellung [30,56].

Die medikamentöse Symptomkontrolle bildet einen weiteren Therapiepfeiler. Es kommen antianginöse Medikamente mit verschiedenen Wirkmechanismen zum Einsatz, die zum

einen auf eine rasche Symptomverbesserung im akuten Angina Pectoris Anfall und zum anderen auf die Reduktion der Anfallshäufigkeit abzielen. Hierbei steht die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund [30,56].

Zusammengefasst wird für alle Patienten mit chronischer KHK eine Anpassung des Lebensstils und die sogenannte optimierte medikamentöse Therapie (OMT), bestehend aus sekundärpräventiver und symptomkontrollierender Medikation, empfohlen [30,56].

Als invasive Therapieverfahren mit dem Ziel einer Revaskularisation minderversorgter Myokardabschnitte stehen die perkutane Koronarintervention (PCI) und die koronare Bypass Operation zur Verfügung. Die Wahl der Methode ist vor allem von Verteilungsmuster und Schweregrad der Stenosen, sowie dem Operationsrisiko des Patienten abhängig [23].

Der Stellenwert einer Revaskularisation bei der stabilen KHK wird allerdings kontrovers diskutiert. In den letzten Jahren wurde die Fragestellung, ob eine OMT alleine oder in Kombination mit einem invasiven Vorgehen die Therapie der Wahl darstellt, in zahlreichen prospektiven randomisierten Studien mit widersprüchlichen Resultaten untersucht [9,22,28,33,44,62,84]. Nur teilweise konnte in den genannten Studien durch eine Revaskularisation eine Optimierung der Symptomkontrolle [9,28,62] und unter spezifischen Voraussetzungen eine Prognoseverbesserung erreicht werden [21,40]. Auch einige Metaanalysen stützten die These, dass durch eine Revaskularisation eine Symptom- [71] oder Prognoseverbesserung erreicht werden kann [34,91]. In einer Vielzahl weiterer Studien hingegen wurden keine Vorteile für eine invasive Therapiestrategie gesehen [5,80,81,83]. Es ist somit weiter fraglich ob Patienten mit stabiler KHK überhaupt von einer Revaskularisation profitieren und wenn ja, unter welchen Voraussetzungen.

1.5 Rolle der Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie

Die Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie (CMR) kann eine durch Koronarstenosen hervorgerufene myokardiale Ischämie im Rahmen einer stabilen KHK valide detektieren [41,82]. Zusätzlich gelingt durch late gadolinium enhancement (LGE)-Aufnahmen eine Quantifizierung und Lokalisierung von Narbengewebe, welches unter anderem nach einem Myokardinfarkt entsteht [47,74,86]. Durch die Möglichkeit einer kombinierten Analyse der ventrikulären Kontraktion, der Stress-Perfusion und des Kontrastmittelspeicherverhaltens im Myokard können die Stärken anderer nichtinvasiver

Verfahren, wie etwa der Stress-Echokardiographie und der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, vereint und das Ausmaß an induzierbarer Ischämie im vitalen Myokard bestimmt werden [8]. Hierbei wird eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht, ohne dass ionisierende Strahlung benötigt wird [41,82]. Es konnte gezeigt werden, dass die CMR einen hohen negativ prädiktiven Wert besitzt. Ohne Nachweis einer induzierbaren Ischämie liegt die jährliche kardiovaskuläre Ereignisrate in den folgenden zwei bis drei Jahren nur bei etwa einem Prozent [35,49]. Eine induzierbare myokardiale Ischämie hingegen geht mit einer schlechteren Prognose bei der stabilen KHK einher. Aktuelle Studiendaten legen nahe, dass Patienten mit einer induzierbaren Ischämie möglicherweise auch hinsichtlich des Überlebens von einem invasiven Therapieansatz mit myokardialer Revaskularisation profitieren könnten [39,40,76].

Die CMR kann demnach für Patienten mit stabiler KHK wertvolle Informationen über das krankheitsbezogene Risiko beisteuern und erfüllt somit die Anforderungen, die man an eine nichtinvasive Untersuchungsmethode im Entscheidungsprozess der Therapiewahl stellt. Dies gilt für beide Geschlechter [18]. Aufgrund dieser Eigenschaften spielt die CMR eine zunehmend wichtige Rolle in der Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapiewahl bei der stabilen KHK und könnte so als Gatekeeper vor einer möglichen Revaskularisation fungieren [49,82]. Es mangelt bisher an prospektiven Studien, die die Eignung der CMR als Gatekeeper bei der stabilen KHK untersucht haben.

1.6 Fragestellung und Hypothese der Studie

Zahlreiche Studien haben für die stabile KHK gezeigt, dass Patienten ohne Ischämienachweis in der CMR ein geringes kardiovaskuläres Ereignisrisiko haben [35,49]. Bei solchen Patienten könnte man somit ohne Nachteil für die Patienten auf eine invasive Diagnostik verzichten. Bisher gibt es allerdings kaum prospektive Daten, die diesen Sachverhalt beleuchten [13].

Ziel dieser Studie ist es in einem randomisierten prospektiven Ansatz nachzuweisen, dass sich die CMR als nichtinvasives Diagnosetool in der Entscheidungsfindung zur konservativen oder invasiven Therapie bei der stabilen KHK eignet und hinsichtlich ereignisfreiem Überleben und Lebensqualität dem herkömmlicheren ICA-gestützten Ansatz nicht unterlegen ist [13].

Hierzu wurde die MAGnet Studie (Magnetic Resonance Adenosine Perfusion Imaging as Gatekeeper of invasive coronary intervention) konzipiert [13].

1.7 Potenzieller Nutzen der Studie

Die europäischen und amerikanischen Leitlinien zur Behandlung der stabilen KHK empfehlen für Patienten mit mittlerer bis hoher Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stabilen KHK schon jetzt eine nichtinvasive Ischämiediagnostik, zum Beispiel mittels CMR. Eine ICA zur Sicherung oder zum Ausschluss der Diagnose wird vor allem in Fällen empfohlen, in denen auf Grund von Kontraindikationen keine nichtinvasive Stressuntersuchung möglich ist oder diese keine ausreichend sicheren Resultate geliefert hat. Jedoch wird bei einem hohen kardiovaskulären Ereignisrisiko auch eine ICA ohne vogeschaltete nichtinvasive Diagnostik weiterhin als möglicher Diagnoseweg aufgeführt. Einen sehr hohen Stellenwert hat die ICA, wenn sie zur Planung einer möglichen Revaskularisation nach pathologischer funktioneller Ischämiediagnostik dient [36,56].

In der Praxis wird jedoch etwa die Hälfte der Patienten mit KHK-Symptomatik ohne adäquate nichtinvasive Ischämiediagnostik einer diagnostischen ICA zugeführt. Bei etwa 50 Prozent der so invasiv abgeklärten Patienten wird dabei im Rahmen der ICA eine stenosierende KHK ausgeschlossen [24,48]. Da die Rate an schwerwiegenden Ereignissen während der diagnostischen ICA bei etwas mehr als einem Prozent liegt [24] und der Nutzen einer Koronarintervention bei der stabilen KHK nicht gesichert ist, sollte die hohe Anzahl an ICAs kritisch hinterfragt werden. Darüber hinaus entsteht durch die invasive Diagnostik eine immense finanzielle Belastung für die Gesundheitssysteme. Die Etablierung eines Gatekeepers, welcher der Durchführung einer kostspieligen, invasiven Diagnostik und Therapie vorgeschaltet ist, könnte zu einer Optimierung der Patientenversorgung führen und zusätzlich zu einer Kostenreduktion im Gesundheitssytem beitragen [58,68].

Sollte sich die Studienhypothese bestätigen, würde diese Studie einen weiteren wichtigen Beitrag zum Stellenwert der nichtinvasiven Diagnostik bei der stabilen KHK liefern. Bei vielen Patienten könnte durch den Einsatz der CMR als Gatekeeper auf eine invasive Abklärung verzichtet werden, ohne dass sich hierdurch die Gefahr einer höheren kardiovaskulären Ereignisrate oder negativer Auswirkungen auf die Lebensqualität ergäben [13]. Patienten ohne Ischämienachweis in der nichtinvasiven Diagnostik bliebe das

intraprozedurale Risiko und die Strahlenbelastung einer ICA erspart. Zusätzlich könnten die Gesundheitssysteme durch eine Kostenreduktion entlastet werden.

2. Material und Methoden

2.1 Ethische Aspekte

Zur Durchführung der Studie lag ein Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Ulm vor. Antragsnummer 237/11.

2.2 Patientenkollektiv

Die Teilnehmer der Studie wurden aus dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Ulm, Abteilung Innere Medizin II rekrutiert. Von Januar 2012 bis Oktober 2014 wurden Patienten, die sich mit KHK-assoziierten Symptomen wie Angina pectoris oder belastungsinduzierter Dyspnoe und mittlerem bis hohen kardiovaskulärem Risiko im Universitätsklinikum vorstellten, für einen möglichen Studieneinschluss gescreent. Der Studieneinschluss erfolgte nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung im informed consent Verfahren. Die Eins-zu-eins-Randomisierung auf die beiden Studiengruppen erfolgte mittels einer geschützten zufallsgenerierten Randomisierungsliste bei Studieneinschluss.

Einschlusskriterien waren der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer stabilen KHK oder, bei bereits bekannter KHK, der Verdacht auf Progress der Erkrankung, sowie nach Risikoevaluation eine Klasse I oder IIa Indikation zur Durchführung einer diagnostischen ICA oder weiterführenden Ischämiediagnostik nach den zum Einschlusszeitpunkt gültigen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zum Management der stabilen Angina pectoris [32,56]. Die Indikation zur weiterführenden Ischämiediagnostik wurde von einem Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie gestellt. Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre Instabilität, Kontraindikationen für eine Kontrastmittel- oder Adenosingabe, Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomographie, Alter unter 18 Jahren, Frauen im gebärfähigen Alter mit unklarer Konzeption, Schwangerschaft und Stillzeit [13].

2.3 Fallzahlberechnung

Die benötigte Größe des Patientenkollektivs für eine Nicht-Unterlegenheitsprüfung wurde vor Studienbeginn anhand bestehender Studiendaten berechnet. Die geschätzte jährliche kardiovaskuläre Ereignisrate in der CMR-Gruppe basiert auf einer CMR-Studie zur stabilen KHK von Steel et al., bei welcher die jährliche Ereignisrate für pathologische CMR-Untersuchungen bei 6.3 Prozent und für nicht pathologische CMR-Untersuchungen bei 1.0 Prozent lag [79]. Der Anteil an pathologischen CMR-Untersuchungen bei einer vermuteten stabilen KHK oder einem vermuteten Progress bei bekannter KHK wurde anhand einer Analyse eigener retrospektiver CMR-Daten der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre MRT der Universitätsklinik Ulm auf etwa 30 Prozent geschätzt. Basierend auf diesen Daten wurde für das CMR-Gesamtkollektiv eine erwartete jährliche Ereignisrate von 2.6 Prozent kalkuliert. Für die Koronarangiographie-Gruppe wurde die gemittelte jährliche Ereignisrate, basierend auf den Ereignisraten der COURAGE-Studie, auf etwa 6.0 Prozent geschätzt [9]. Die Größe der Fallzahl wurde mittels exaktem Test nach Fisher mit einer Power von 80 Prozent, einem Signifikanzniveau von 2.5 Prozent und einem non-inferiority Bereich von 1 Prozent berechnet und ergab eine Kollektivgröße von 90 Probanden pro Studiengruppe. Unter Berücksichtigung einer etwa zehnprozentigen Dropout Rate wurde die Größe der Studienpopulation auf 200 Patienten festgesetzt [13].

2.4 Studienablauf

2.4.1 Übersichtsdiagramm

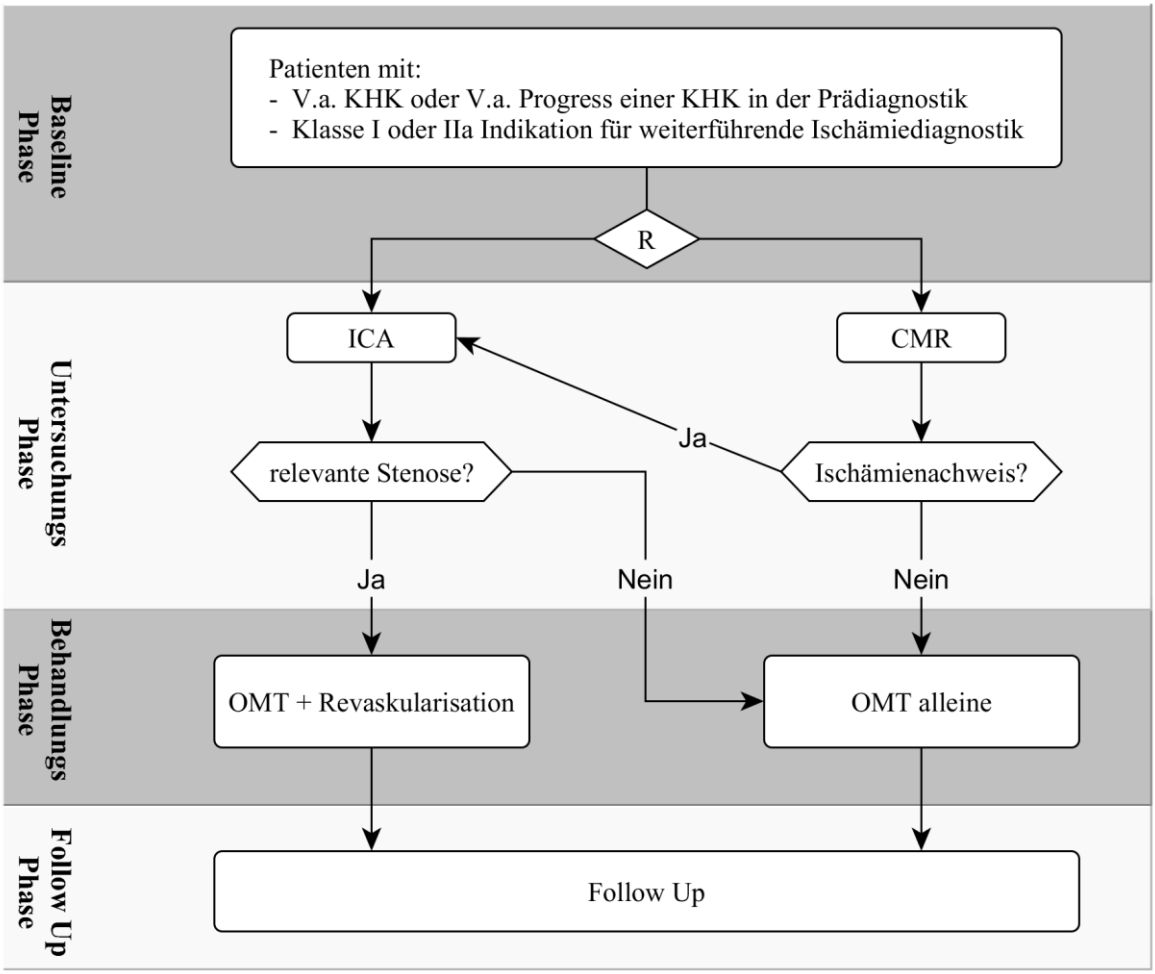

Abbildung 1: Übersichtsdiagramm zum Studienablauf der MAGnet Studie

Das Flowchart zeigt von oben nach unten den zeitlichen Ablauf der Studie, beginnend mit den Einschlusskriterien, gefolgt von der Randomisierung, der Untersuchungsphase, den Untersuchungsergebnissen, den daraus resultierenden therapeutischen Verfahrensweisen in der Behandlungsphase und der Nachverfolgung der Probanden im Follow-up-Zeitraum. Die Klasse I und IIa Indikation für eine weiterführende Ischämiediagnostik beziehen sich auf die zum Einschlusszeitpunkt gültigen Leitlinien der European Society of Cardiology.

V.a. = Verdacht auf; KHK = Koronare Herzkrankheit; ICA = Invasive Koronarangiographie; R = randomisierte Verteilung auf die Studiengruppen; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; OMT = optimierte medikamentöse Therapie; Follow-up = Datenerhebungen im dreijährigen Nachverfolgungszeitraum
Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Grafik in [13].
Distributed under Creative Commons Attribution 4.0 International License, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de

2.4.2 Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung

Die klinisch internistische Routineuntersuchung und Anamneseerhebung erfolgte durch die behandelnden Assistenz- und Fachärzte. Das aktuelle Beschwerdebild wurde auf Hinweise für die Erstmanifestation einer KHK oder einen Progress der Erkrankung untersucht, Angina Pectoris anhand der Canadian Cardiovascular Society Klassifikation und Dyspnoe anhand der New York Heart Association Klassifikation in die entsprechenden Schweregrade eingeteilt. Aus der Befunddokumentation wurden Daten zu Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Allergien, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Störungen des Fettstoffwechsels, familiärer Prädisposition, das Vorliegen einer chronischen KHK, zurückliegender Myokardinfarkte und Koronarinterventionen, weitere kardiale, vaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen, sowie die aktuelle Medikation für die Therapieplanung und Einschätzung des kardiovaskulären Risikos herangezogen.

2.4.3 Laborchemische Untersuchung

Folgende Laborwerte wurden nach einer Blutentnahme am nicht nüchternen Patienten routinemäßig erhoben: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Thrombozyten, Serum-Kreatinin und Glomeruläre Filtrationsrate berechnet nach vereinfachter Modification of Diet in Renal Disease Formel, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Low density Lipoprotein, High density Lipoprotein, Quick, International Normalized Ratio und partielle Thromboplastinzeit.

2.4.4 Kardiovaskuläre Risikoevaluation

Zur Risikoevaluation des Patientenkollektivs wurden drei verschiedene Risikoscores verwendet: Framingham-Score [2], PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster)-Risk Score [3] und SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) der ESC [20]. Alle drei wurden basierend auf der Auswertung großer Kohortenstudien entwickelt. Sie unterscheiden sich in der unterschiedlichen Einbeziehung und Gewichtung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die Risikoberechnung fand unter Verwendung des Punktesystems des jeweiligen Risikoscores statt.

Anhand der Risikoscores wurden die Patienten in drei Risikogruppen, „niedriges bis moderates Risiko“, „mittleres Risiko“ und „hohes Risiko“, eingestuft. Beim Framingham-

Score und PROCAM-Score wurden Patienten mit unter 10 Prozent Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Myokardinfarktes innerhalb der nächsten zehn Jahre in die Niedrigrisikogruppe, mit 10 Prozent bis 20 Prozent in die Gruppe mit mittlerem Risiko und bei mehr als 20 Prozent in die Hochrisikogruppe eingestuft. Bei SCORE wurde Patienten mit unter 2 Prozent ein niedriges bis moderates Risiko, mit 2 Prozent bis 5 Prozent ein mittleres Risiko und mit 6 Prozent oder mehr ein hohes Risiko zugeordnet. Alle Patienten mit einer bekannten KHK wurden der Hochrisikogruppe zugeordnet. Ebenfalls in die Hochrisikogruppe eingestuft wurden Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus im Framingham- und SCORE-Modell, nicht aber beim PROCAM-Score, da hier der Risikofaktor Diabetes mellitus bereits in die Risikobewertung einfließt. Die Einteilung in Risikogruppen erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung [37].

2.4.5 Kardiale Magnetresonanztomographie

2.4.5.1 CMR-Protokoll

Die CMR erfolgte am 3 Tesla Ganzkörper-Scanner (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) der Inneren Medizin II des Universitätsklinikums Ulm. Die Untersuchung wurde mit einer 32-Kanal phased-array Oberflächenspule durchgeführt [13].

Zur Darstellung des Herzens wurden zunächst drei Längsachsenschnitte im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick, sowie kontinuierliche Kurzachsenschnitte in EKG-getriggerten steady-state free precession (SSFP) cine Sequenzen in endexspiratorischer Atemlage über 40 Herzaktionen akquiriert. Die Aufnahmen erfolgten mit einer Pulswiederholungszeit (T_R = repetition time) von 3,4 ms und einer Echozeit (T_E = echo time) von 1,7 ms, einem Flipwinkel (α = flip angle) von 55°, einer Auflösung (voxel size) von 1,9 x 1,9 mm, einer Schichtdicke (slice thickness) von 8 mm ohne Lücke zwischen den Kurzachsenschnitten (no interslice gap), einem Sensitivity Encoding Faktor (SENSE) von 2,2.

Es folgten Stress-Perfusionsaufnahmen in drei Kurzachsenschnitten (basal, mittventrikulär und apikal). Hierzu wurde zunächst eine kontinuierliche Adenosingabe mit 140 µg/kg/min gestartet. Nach drei Minuten oder früher, falls AP-Beschwerden auftraten, folgte die Gabe eines Gadolinium-basierten Kontrastmittels (DOTAREM®, Guerbet, Villepinte, Frankreich). Es wurden 0,075 mmol/kgKG gefolgt von einem 20 ml Bolus 0,9 prozentiger

Natriumchlorid-Lösung mit 5 ml/s injiziert. Für die Bildgebung wurde eine EKG-getriggerte spoiled gradient echo sequenz mit einer Sättigungsvorpulsverzögerung von 100 ms in endexspiratorischer Atemlage über 40 Herzaktionen verwendet (T_R = 2,6 ms; T_E = 1,3 ms; voxel size = 2,5 x 2,5 mm; slice thickness = 8 mm; α = 18°; SENSE = 2,2).

Zehn Minuten nach der Stress-Perfusion wurden Ruhe-Perfusionsaufnahmen in den gleichen Kurzachsenschnitten durchgeführt. Hierzu erfolgte die erneute Kontrastmittelgabe in einer der Stress-Perfusion entsprechenden Verfahrensweise. Die Bildakquisition entsprach ebenfalls der der Stress-Perfusion.

Zuletzt erfolgten mit weiteren 10 Minuten Abstand LGE Sequenzen. Hierzu wurden kontinuierliche Kurzachsenschnitte in einer navigatorgetriggerten 3D inversion recovery gradient echo Sequenz mit einer individuell angepassten Inversions-Verzögerungszeit, zur kompletten Null-Magnetisierung des vitalen Myokards, erstellt (T_R = 7,1 ms; T_E = 3,2 ms; voxel size = 1,6 x 1,6 mm; slice thickness = 8 mm; α = 15; no interslice gap; SENSE = 2,2; bandwidth = 742 Hz).

2.4.5.2 CMR-Auswertung

Die Analyse erfolgte mit vom Hersteller des Scanners bereitgestellter Software (Philips View Forum, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durch jeweils zwei erfahrene CMR-Auswerter im Konsensusverfahren. Die Auswerter waren zu den Patientendaten verblindet. Die genaue Lokalisation pathologischer Veränderungen wurde mit Hilfe des 16-Segment Modells der American Heart Association beschrieben [17].

Ventrikuläre Funktion

Zunächst wurden die kardiale Anatomie und das Kontraktionsverhalten des Ventrikelmyokards visuell in den SSFP cine Aufnahmen bewertet und auftretende Pathologien, insbesondere linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen, beschrieben. Anschließend erfolgte die Ventrikel-Volumetrie, welche die Grundlage der Funktionsdiagnostik darstellte. Hierzu wurden enddiastolisch, sowie endsystolisch, die endo- und epikardialen Myokardkonturen des linken und rechten Ventrikels in den kontinuierlichen SSFP-Kurzachsenschnitten manuell eingezeichnet. Die Software errechnete basierend auf den so erzeugten dreidimensionalen Körpern die links- und rechtsventrikulären Funktionsparameter (Ejektionsfraktion, enddiastolisches Volumen,

enddiastolischer Volumenindex, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, Cardiac Index, ventrikuläre Masse und ventrikulärer Massen-Index).

Myokardperfusion und Late Enhancement

Zur Ischämiediagnostik wurden die Adenosin-Stress Perfusion, die Ruhe Perfusion und das LGE herangezogen (Bildbeispiel siehe Abbildung 2). Minderperfundierte Areale demarkieren sich in den Adenosin-Stress-Aufnahmen durch eine geringere Kontrastmittelkonzentration hypointens [64]. Der Ischämienachweis beruht auf dem sogenannten Steal-Effekt, eine während der Adenosin-Infusion auftretende Erweiterung der subepikardialen Koronarien, die zu einer Verminderung des Perfusionsdrucks und einer Umverteilung des Blutflusses führt. Ohne einen ausreichend hohen Perfusionsdruck kommt es hinter einer signifikanten koronararteriellen Stenose zu einer Unterversorgung, die mit Hilfe des Kontrastmittels dargestellt werden kann. Ein Vergleich mit den Ruheperfusionsaufnahmen diente dem Ausschluss von Artefakten.

LGE-Aufnahmen sind für den sensitiven Nachweis von myokardialen Narben, die nach einem Myokardinfarkt auftreten, geeignet [47,74]. Dies beruht auf einem unterschiedlichen Auswaschverhalten des Kontrastmittels im vitalen und narbig umgebauten Myokard. Hierfür ist ein vergrößertes Extrazellularvolumen im Infarktbereich verantwortlich [87]. In den LGE-Aufnahmen demarkieren sich die avitalen Bereiche aufgrund der durch das gespeicherte Kontrastmittel verkürzten T1-Relaxationszeit hyperintens (Bildbeispiel siehe Abbildung 3). Die Größe des demarkierten Areals stimmt dabei gut mit der tatsächlichen Infarktgröße überein [74,86].

Die Analyse der Myokardperfusion und die Auswertung der LGE-Sequenzen erfolgten visuell durch die Auswerter. Eine ausbleibende oder signifikant verzögerte Kontrastmittelanflutung unter Adenosin in mindestens zwei konsekutiven Myokardsegmenten wurde als relevante induzierbare Ischämie gewertet. Als reversibel galt die Ischämie dann, wenn sie im vitalen Myokard lag oder signifikant über die Größe eines Narbenareals hinausging. Patienten mit dem Nachweis einer reversiblen induzierbaren Ischämie wurden einer elektiven ICA zugeführt [13].

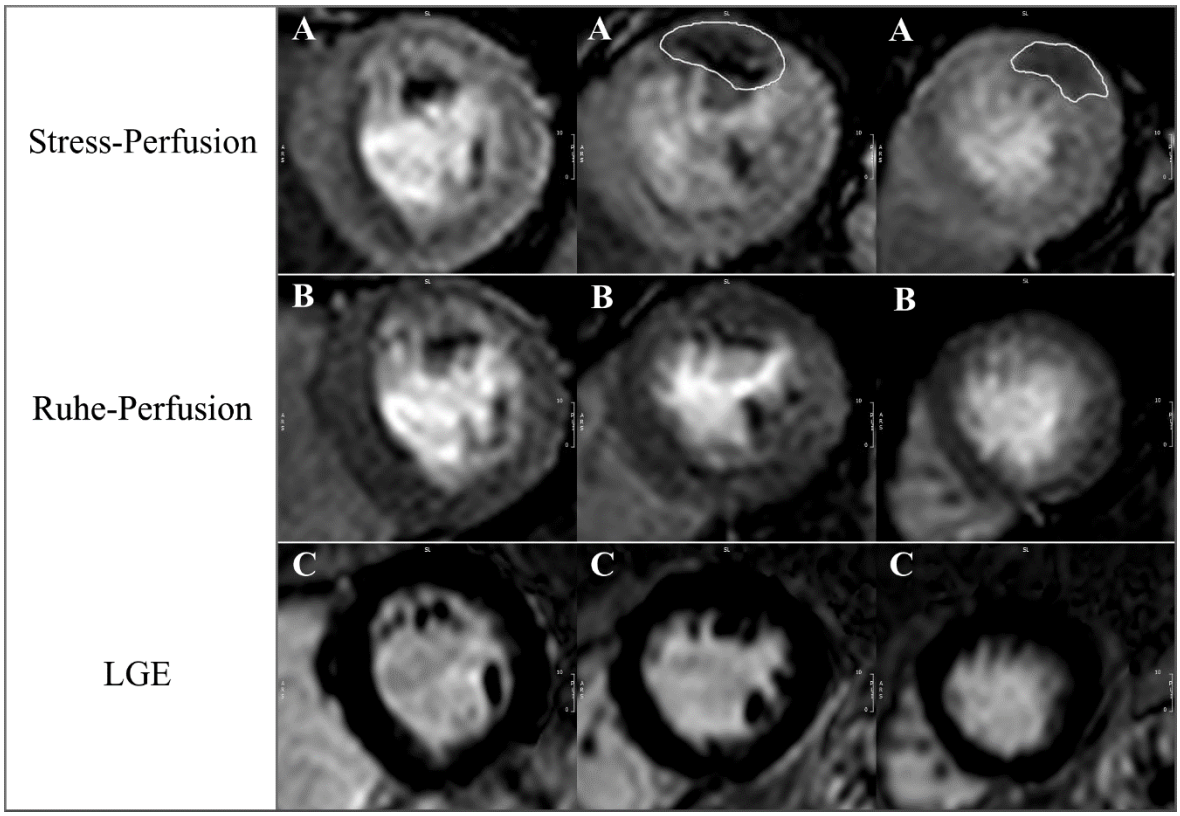

Abbildung 2: Induzierbare myokardiale Ischämie in der CMR bei einer Patientin der MAGnet Studie

Die Abbildung zeigt CMR-Bilder einer Patientin der MAGnet Studie. Es sind horizontal jeweils drei Kurzachsenschnitte (von links nach rechts: basal, mittventrikulär und apikal) dargestellt.
Die Adenosin-Stress Perfusion ist mit „A“ gekennzeichnet und zeigt eine Hypointensität im Bereich der Vorderseitenwand als Korrelat einer induzierbaren myokardialen Ischämie (weiß eingekreist). In der mit „B“ gekennzeichneten Ruhe-Perfusion, zum Ausschluss von Artefakten, zeigt sich eine gleichmäßige myokardiale Kontrastierung. In den mit „C“ gekennzeichneten LGE -Sequenzen ergibt sich bei homogener Hypointensität kein Nachweis einer myokardialen Narbe.

CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie
LGE = late gadolinium enhencement

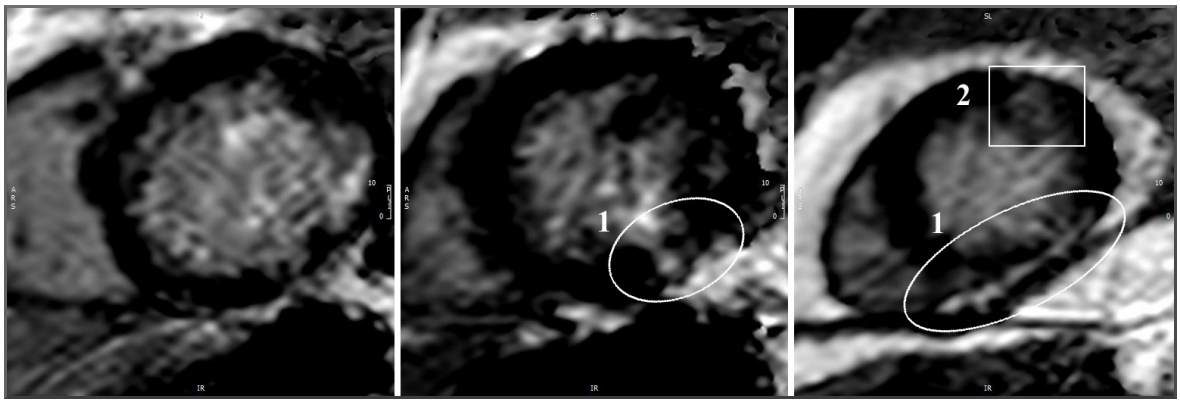

Abbildung 3: Myokardiale Narbe in der CMR bei einem Patienten der MAGnet Studie

Die Abbildung zeigt Late gadolinium enhancement Sequenzen der CMR eines Patienten der MAGnet Studie. Abgebildet sind von basal (links) nach apikal (rechts) angeordnete Kurzachsenschnitte in einer navigatorgetriggerten 3D inversion recovery gradient echo Sequenz mit einer individuell angepassten Inversions-Verzögerungszeit zur kompletten Null-Magnetisierung des vitalen Myokards in zeitlichem Abstand zu einer zuvor erfolgten Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels.
Es zeigt sich das Bild eines abgelaufenen Hinter- und Seitenwandinfarktes mit teils transmuraler Narbe (1) sowie das Bild eines abgelaufenen Vorderwandinfarktes mit subendokardialer Narbe (2).

CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie

2.4.6 Koronarangiographie

Die diagnostische ICA in Interventionsbereitschaft wurde im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Ulm durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in Übereinstimmung mit den Leitlinien der ESC [89,90]. Der arterielle Zugang zu den Koronargefäßen konnte vom Untersucher frei gewählt werden. Es erfolgte zunächst eine Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittel Lävokardiographie. Anschließend erfolgte die Darstellung der Koronarien und die visuelle Beurteilung der anatomischen Verhältnisse inklusive einer möglichen Kollateralisierung und falls bereits vorhanden von Bypass-Gefäßen und einliegenden Stents. Beim Vorliegen von Stenosen wurden diese visuell nach Beurteilung in mehreren Ebenen semiquantitativ einem Schweregrad zugeordnet. Bei intermediärem Stenosegrad wurde eine Beurteilung der Relevanz mittels fractional flow reserve (FFR) empfohlen. Hierbei wird ein spezieller Führungsdraht mit Drucksensor distal der zu untersuchenden Stenose platziert und der Druckgradient zum Drucksensor am Führungskatheter vor und nach Gabe des Vasodilatators Adenosin bestimmt [10]. Für die Entscheidung zur Intervention im Rahmen der MAGnet Studie wurde ein Stenosegrad größer 70 Prozent in Koronargefäßen mit einem Diameter größer zwei Millimeter oder eine FFR von kleiner oder gleich 0.8 im untersuchten Gefäß als cut-off festgelegt. Die Quantifizierung und Wahl der Therapiestrategie wurden von Fachärzten für Innere Medizin und Kardiologie durchgeführt. Im Falle einer kathetergestützen Intervention standen die Ballondilatation, die Ballondilatation mit medikamentenfreisetzenden Ballons, sowie Metallstents, medikamentenfreisetzende Stents und bioresorbierbare Stents zur Verfügung. Die Wahl der Methode war den Untersuchern überlassen. Zur statistischen Auswertung wurde jeweils der Stenosegrad aller untersuchten Gefäße, die Ergebnisse der FFR-Messung, durchgeführte Interventionen an den Koronarien, die Art der verwendeten Ballons und Stents, sowie Beginn und Ende der Untersuchung erfasst [13].

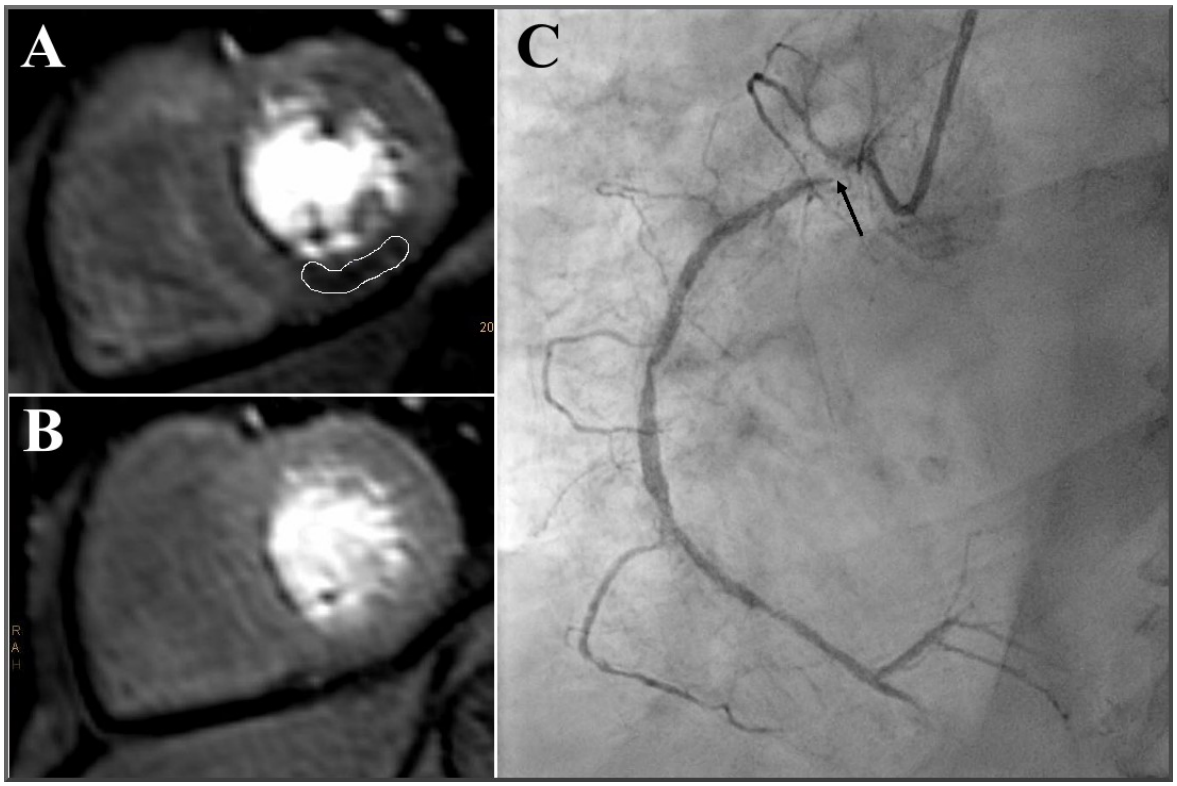

Abbildung 4: Induzierbare myokardiale Ischämie in der CMR mit zugehöriger ICA eines Patienten der MAGnet Studie

Die Grafik zeigt im mit „A“ gekennzeichneten Bild einen basalen Kurzachsenschnitt mit Nachweis einer induzierbaren myokardialen Ischämie der Hinterwand in den Stressperfusionsaufnahmen der CMR (weiß eingekreist). In der mit „B“ gekennzeichneten Ruhe-Perfusion zeigt sich eine gleichmäßige myokardiale Kontrastierung. Das mit „C“ gekennzeichnete Bild zeigt die rechte Koronararterie in der nachfolgenden ICA. Hierbei kommt eine hochgradige proximale Stenose zur Darstellung (Pfeil).

CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie
ICA = Invasive Koronarangiographie
Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Grafik in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

2.4.7 Optimierte medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Behandlung erfolgte die Kombination einer sekundärpräventiven und symptomatischen Therapie anhand der ESC Empfehlungen. Es wurde bei allen Patienten mit Nachweis einer KHK Acetylsalicylsäure (ASS), bei ASS-Unverträglichkeit ein Adenosindiphosphat-(ADP) Rezeptor Antagonist, und ein Medikament aus der Gruppe der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase- (HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren verordnet. Ein kardioselektiver Betablocker wurde nach einem Myokardinfarkt und bei einer bestehenden Herzinsuffizienz eingesetzt. Ein Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer oder ein Angiotensin 1-Rezeptorblocker (ARB) kam beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz, eines Diabetes mellitus oder eines Bluthochdrucks zum Einsatz. Kurzwirksame Nitrate wurden zur Akuttherapie des Angina Pectoris Anfalls eingesetzt. Die Langzeittherapie der Angina Pectoris Beschwerden erfolgte zunächst mit kardioselektiven Betablockern, bei unzureichender Symptomkontrolle oder Kontraindikationen zudem mit Kalziumkanalblockern, langwirksamen Nitraten, Ranolazin oder Ivabradin [32,56]. Eine leitlinienadaptierte Therapie kam bei Patienten mit Bluthochdruck [51,52] ebenso wie bei Patienten mit Diabetes mellitus [72,73] zum Einsatz.

2.4.8 Seattle Angina Questionnaire

Zur Erhebung der krankheitsbezogenen Einschränkung der Lebensqualität wurde die deutsche Version des Seattle Angina Questionnaire (SAQ) verwendet [13]. Dies ist ein bereits etablierter Fragebogen, der speziell zur Erhebung der durch die KHK entstehende Beeinträchtigung der Lebensqualität im Alltag des Patienten entwickelt wurde [78]. Der SAQ besteht aus 19 geschlossenen Fragen, mit jeweils fünf bis sechs ordinalskalierten Merkmalen. Er misst die Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität in fünf unterschiedlichen Dimensionen: körperliche Einschränkung, Angina Pectoris Beständigkeit, Angina Pectoris Häufigkeit, Behandlungszufriedenheit und Krankheitsverarbeitung.

Man erhält für jede der fünf Dimensionen ein separates Ergebnis mit einem Skalenwert zwischen null Prozent - entspricht dem schlechtesten Funktionszustand - und hundert Prozent - entspricht dem bestmöglichen Funktionszustand. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Dimensionen werden einzeln betrachtet und können nicht zu einem Summenwert verrechnet werden. Jedem Studienteilnehmer wurde der Fragebogen erläutert.

2.4.9 Follow-up Phase und Definition der Endpunkte

Eine Follow-up Datenerhebung zur Erfassung der kardialen Ereignisse und der Entwicklung der krankheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte für den Zeitraum von 36 Monaten. Hierzu fand bei gemeldetem Auftreten eines kardialen Ereignisses oder der Durchführung einer diagnostischen ICA, sowie zum festgelegten Follow-up Zeitpunkt bei allen Probanden ein, zwei und drei Jahre nach Studieneinschluss, eine Datenerhebung statt. Für die festgelegten jährlichen Follow-up Zeitpunkte wurden den Studienteilnehmern postalisch ein Anschreiben, der SAQ, sowie ein Fragebogen mit frei zu beantwortenden Fragen zugesandt. Hierbei wurden die Patienten gebeten Angaben zu kardialen Ereignissen, Krankenhausaufenthalten, der aktuellen Medikation und neu aufgetretenen Beschwerden oder neu diagnostizierten Erkrankungen in den letzten zwölf Monaten zu machen. Unter Sonstiges wurde die Möglichkeit eingeräumt Informationen anzugeben, die bisher nicht erfragt wurden, aber nach Meinung der Probanden für die Studie relevant sein könnten. Im SAQ wurde bei der Follow-up Befragung in Frage Zwei nach der Veränderung der Angina Pectoris Häufigkeit in den letzten zwölf Monaten gefragt. Bei Studieneinschluss wurde in dieser Frage die Angina Pectoris Häufigkeit in den letzten vier Wochen erfragt. War ein Monat nach Postausgang noch keine Antwort eingegangen, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Konnte keine Kontaktaufnahme zu den Studienteilnehmern hergestellt werden, wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes zum Probanden als Loss-to-follow-up Datum dokumentiert. Ein etwaiger Todesfall wurde durch Kontaktaufnahme zu den behandelnden niedergelassenen Ärzten überprüft. Ergab sich kein Hinweis für einen Todesfall fand im Falle des Loss-to-follow-up keine Wertung als Endpunkt statt [13].

Die kardialen Ereignisse und durchgeführten ICAs im Follow-up Zeitraum wurden dokumentiert und von den Studienärzten ausgewertet. Hierbei wurde jeweils die Diagnose des Ereignisses, die Indikation für die Untersuchung, sowie im Falle einer ICA der Stenosegrad aller untersuchten Gefäße, die Ergebnisse der FFR-Messung, durchgeführte Interventionen an den Koronarien, die Art der verwendeten Ballons und Stents, sowie Beginn und Ende der Untersuchungen erfasst. Auf Basis der Dokumentation erfolgte die Bewertung bezüglich der nachfolgend definierten Endpunkte.

Folgende Endpunkte wurden für die MAGnet Studie defniert:

1. Als primärer Endpunkt galten Myokardinfarkt und Tod kardialer Genese
2. Als sekundärer Endpunkt galt eine unerwartete ICA

Als Myokardinfarkt wurden klinisch manifeste Ereignisse definiert, welche zu einer ambulanten oder stationären Behandlung führten, in welcher die Diagnose Myokardinfarkt in Zusammenhang mit den aufgetretenen Symptomen gestellt wurde. Als Tod kardialer Genese wurden Todesfälle definiert, die nicht eindeutig aufgrund einer anderen Ursache eingeordnet wurden [13].

Bezüglich des sekundären Endpunktes wurden alle ICAs als unerwartet definiert, welche nicht elektiv und als direkte Folge von in der Untersuchungsphase der Studie diagnostizierten Stenosen in der ICA oder einer induzierbaren reversiblen Ischämie in der CMR oder FFR-Messung erfolgten. ICAs die im Rahmen eines primären Endpunktes durchgeführt wurden, wurden nicht als sekundärer Endpunkt gewertet [13].

2.5 Statistische Auswertung

Herangezogene Daten

Für die statistische Auswertung wurden für die Erhebung der Baseline-Charakteristika der Studienpopulation die Daten aller eingeschlossenen Patienten einbezogen. Anschließend wurden für die Auswertung der CMR- und der ICA-Ergebnisse, sowie die Erhebung der Ein-Jahres Follow-up Daten die 188 Datensätze der nach Studienprotokoll behandelten Patienten herangezogen. Daten aus dem Zeitraum nach dem Ein-Jahres-Follow-up flossen bei noch laufender Studie nicht in die Auswertung dieser Arbeit ein [13].

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels MedCalc Statistical Software, Version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien). Die Homogenitätsprüfung und der Gruppenvergleich erfolgten im Falle von kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test. Zur Prüfung von ungepaarten kontinuierlichen Variablen wurde, nach Durchführung eines F-Tests auf Normalverteilung des Merkmals in der Grundgesamtheit, ein zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Für die statistische Berechnung der Entwicklung der Lebensqualität im SAQ zwischen Studieneinschluss und Follow-up wurde nach Prüfung auf Normalverteilung der zweiseitige T-Test für verbundene Stichproben verwendet [13]. Prozentangaben wurden auf eine Nachkommastelle, p-Wert Angaben auf drei

Nachkommastellen gerundet. Die absoluten Ergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Baseline-Phase

Studienpopulation

Insgesamt wurden im Zeitraum von 34 Monaten 200 Patienten des Universitätsklinikums Ulm, Abteilung Innere Medizin II, in die Studie eingeschlossen. Hiervon wurden 188 Probanden nach Studienprotokoll behandelte und ins nachverfolgte Patientenkollektiv aufgenommen, davon befanden sich 93 im ICA-Arm und 95 im CMR-Arm. Bei den nicht nach Studienprotokoll behandelten 12 Patienten (6.0%), wurde nach Studieneinschluss aus unterschiedlichen Gründen keine weiterführende Ischämiediagnostik mittels ICA oder CMR durchgeführt (siehe Abbildung 5). Die Größe des untersuchten Studienkollektivs erfüllte die Bedingungen einer Nicht-Unterlegenheitsprüfung, wie sie im Methodikteil unter 2.3 erläutert wurde [14].

Für alle Studienpatienten wurden zu Studienbeginn Charakteristika bestimmt, die nach aktuellen Leitlinien als Risikofaktoren für die Entwicklung und den Krankheitsverlauf einer KHK gelten (siehe Tabelle 1). Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs entsprach 64.1 (SD ±9.54) Jahren. 129 Patienten (65.2%) unter den Studienteilnehmern waren männlich. Für die Verteilung von Patienten mit den Risikofaktoren Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, familiäre Prädisposition und relevanter Nikotinabusus auf die beiden Studiengruppen bestanden keine signifikanten ($p<0.05$) Unterschiede. Für diese Risikofaktoren war somit eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studiengruppen gegeben [14].

Im CMR-Arm fanden sich nach der randomisierten Verteilung auf die beiden Studiengruppen signifikant ($p=0.001$) mehr Patienten mit einer bekannten KHK als im ICA-Arm wieder. Für die Anzahl an Patienten mit einem stattgehabten Myokardinfarkt bestand dagegen kein signifikanter ($p<0.05$) Unterschied [14].

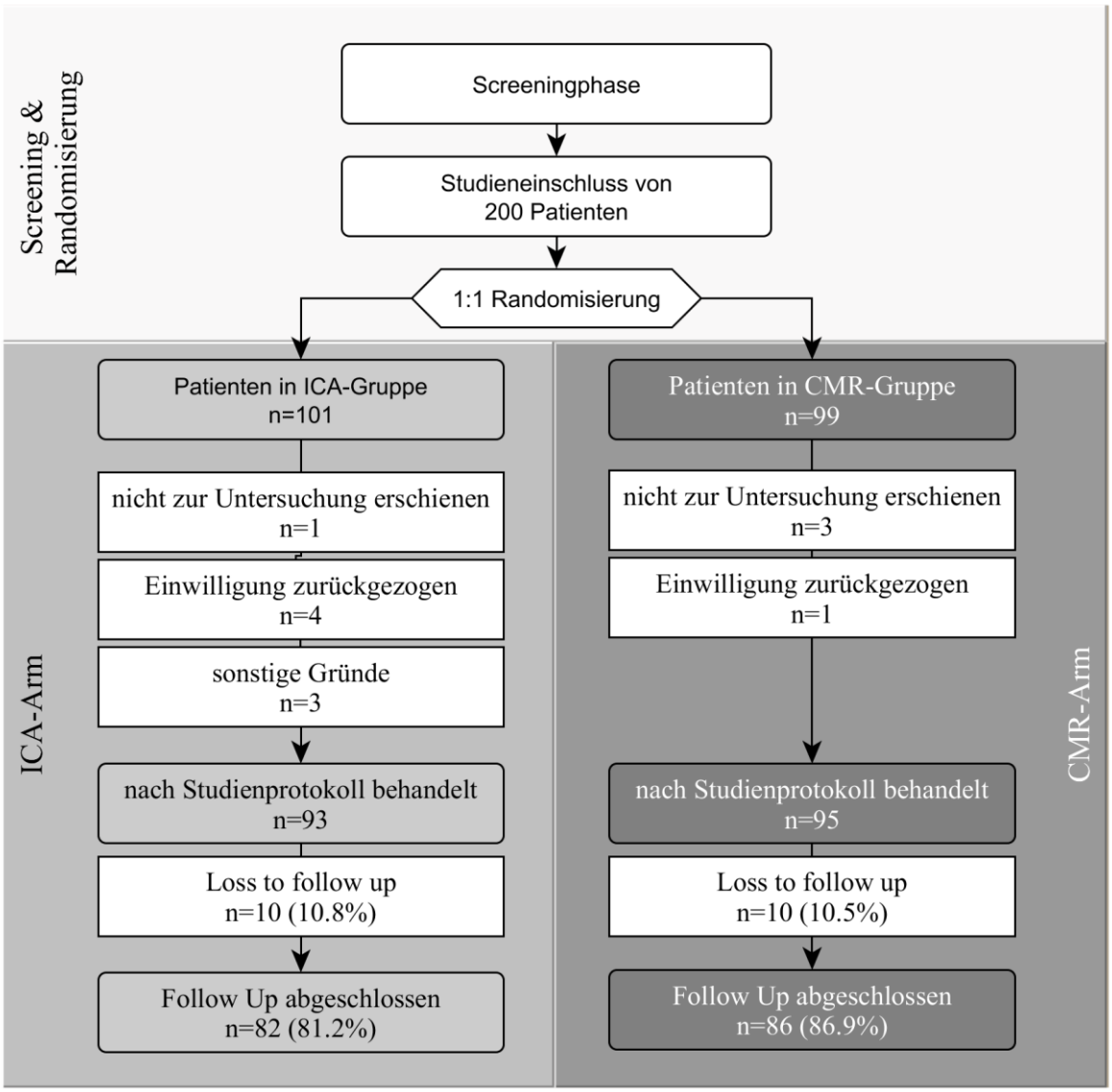

Abbildung 5: Verteilung der Probanden der MAGnet Studie

Die Grafik zeigt von oben nach unten die Screening- und Einschlussphase (01/2012 bis 10/2014), die Verteilung der Studienteilnehmer auf die Studienarme, Verstöße gegen das Studienprotokoll, Anzahl der Patienten pro Studienarm und Fälle in denen keine Kontaktaufnahme im Rahmen des Einjahres-Follow-up´s gelang (Loss-to-follow-up).
Sonstige Gründe, die zum Studienausschluss führten: bei zwei Probanden wurde vor Durchführung der Ischämiediagnostik eine andere Erkrankung diagnostiziert und als Ursache für die Angina Pectoris Beschwerden gewertet, sodass auf die Ischämiediagnostik verzichtet wurde. Bei einem Patienten lag ein Ausschlusskriterium für eine CMR vor.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie, n = Anzahl

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs der MAGnet Studie

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; M = Mittelwert; SD = Standartabweichung; * = signifikanter Unterschied ($p<0.05$) eines Merkmals in den beiden Studiengruppen; BMI = Body-Mass-Index; AHT = arterielle Hypertonie; HLP = Hyperlipoproteinämie; DM = Diabetes mellitus; FD = Familiäre Prädisposition für eine Koronare Herzkrankheit; Nikotinabusus = aktive Raucher und Patienten mit relevanter Raucheranamnese; KHK = Koronare Herzkrankheit; Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014. Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Tabelle in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

	Gesamt	**ICA**	**CMR**	**p-Wert**
Alter, M in Jahren (SD)	64.1 (±9.54)	63.32 (±9.39)	64.78 (±9.68)	0.763
männliches Geschlecht, n (%)	129 (65.2)	59 (59.6)	70 (70.7)	0.136
BMI, M (SD)	28.29 (±4.29)	28.53 (±5.00)	28.05 (±3.48)	0.448
AHT, n (%)	160 (84.2)	78 (83.0)	82 (85.4)	0.794
HLP, n (%)	136 (71.6)	66 (70.2)	70 (72.9)	0.801
DM, n (%)	38 (20.0)	13 (13.8)	25 (26.0)	0.055
FD, n (%)	62 (32.6)	36 (38.3)	26 (27.1)	0.135
Nikotinabusus, n (%)	74 (38.9)	43 (45.7)	31 (32.3)	0.080
Bekannte KHK, n (%)	119 (63.0)	48 (51.1)	71 (74.7)	0.001*
Myokardinfarkt in Anamnese, n (%)	61 (32.3)	30 (31.9)	31 (32.6)	0.960

Risikoevaluation

Für die Studienpatienten wurde individuell mittels Framingham-Score und PROCAM-Risk Score das Risiko für das Auftreten eines ACS, sowie mittels SCORE des ESC das Risiko für einen kardiovaskulären Tod innerhalb von zehn Jahren nach Studieneintritt bestimmt (siehe Tabelle 2). Für den Framingham-Score wurde ein mittleres Zehnjahresrisiko für das Auftreten eines ACS von 12.36 (SD ±7.60) Prozent ermittelt. Das entsprechende Risiko des PROCAM-Risk Scores lag mit 8.39 (SD ±6.26) Prozent etwa 4 Prozent darunter. Das mittels SCORE berechnete Risiko für einen kardiovaskulären Tod innerhalb von zehn Jahren lag bei 2.57 (SD±1.57) Prozent. Zwischen den beiden Studiengruppen bestanden keine signifikanten ($p<0.05$) Differenzen [14].

Darüber hinaus wurden die Probanden mit Hilfe der Ergebnisse der Risiko-Scores und unter Berücksichtigung des Vorliegens eines Diabetes mellitus, einer bekannten KHK oder eines abgelaufenen Myokardinfarkts, anhand der Empfehlungen der jeweiligen Risikoscores, einer von drei Risikogruppen zugeordnet. Dies diente der Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils des Patientenkollektivs, sowie der Optimierung der individuellen Therapie. Es befanden sich im Framingham-Score 155 (82.5%), im PROCAM-Risk Score 140 (74.5%) und bei SCORE der ESC 166 (88.3%) Patienten im kardialen Mittel- bis Hoch-Risiko-Bereich. In allen drei verwendeten Risiko-Scores wurde die Mehrzahl der Studienpatienten der Hochrisikogruppe zugerechnet (siehe Abbildung 6). Es zeigte sich, dass im Framingham-Score ($p=0.011$), PROCAM-Risk Score ($p=0.004$) und SCORE der ESC ($p=0.003$) das Patientenkollektiv im CMR-Arm, verglichen mit dem ICA-Arm, im Mittel einer höheren Risikogruppe zuzuordnen war [14].

Klinische Symptome

Zu Studienbeginn wurde im Patientenkollektiv die Häufigkeit von Angina Pectoris Beschwerden und Dyspnoe, den Kardinalsymptomen der chronischen KHK, bestimmt (siehe Tabelle 3). Bei Studieneinschluss lag bei 142 (75.1%) Probanden eine Angina Pectoris Symptomatik und bei 139 (73.5%) Studienteilnehmern Dyspnoe vor. Zur genaueren Evaluierung der klinischen Beschwerden erfolgte bei 153 Patienten zudem eine Untersuchung mittels Belastungs-EKG (siehe Tabelle 5). Hierbei ergab sich bei 102 (67.5%) Probanden ein pathologisches Ergebnis [14].

Seattle Angina Questionnaire

Mittels SAQ wurden die Studienpatienten zur aktuell subjektiv empfundenen Einschränkung der Lebensqualität durch die Symptome der KHK befragt (siehe Tabelle 4). Dies diente zum einen der Schaffung eines Ausgangswertes für die Nachverfolgung der so gemessenen Lebensqualität in Rahmen der Follow-up Untersuchungen und zum anderen dem Vergleich der beiden Studiengruppen. Es ließen sich zwischen den Studiengruppen zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede der krankheitsbezogenen Lebensqualität ($p<0.05$) feststellen (siehe Tabelle 4) [14].

Tabelle 2: Baseline 10 Jahres Risiko für akutes Koronarsyndrom/kardiovaskulären Tod nach SCORE, Framingham- und PROCAM-Risk Score des Patientenkollektivs der MAGnet Studie

Die ersten beiden Zeilen geben das gemittelte Risiko für ein Akutes Koronarsyndrom innerhalb der nächsten zehn Jahre nach Studieneintritt, errechnet anhand des Framingham-Scores und des PROCAM-Risk Scores, an. Die dritte Zeile gibt das gemittelte zehn Jahres Risiko für einen kardiovaskulären Tod berechnet mittels SCORE an. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014. Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Tabelle in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; SD = Standartabweichung

	Gesamt	**ICA**	**CMR**	**p-Wert**
Framingham 10 Jahres Risiko, % (SD)	12.36 (±7.60)	11.85 (±7.31)	12.86 (±7.88)	0.473
PROCAM 10 Jahres Risiko, % (SD)	8.39 (±6.26)	8.59 (±6.89)	7.19 (±5.60)	0.665
SCORE 10 Jahres Risiko, % (SD)	2.57 (±1.57)	2.62 (±1.65)	2.52 (±1.50)	0.381

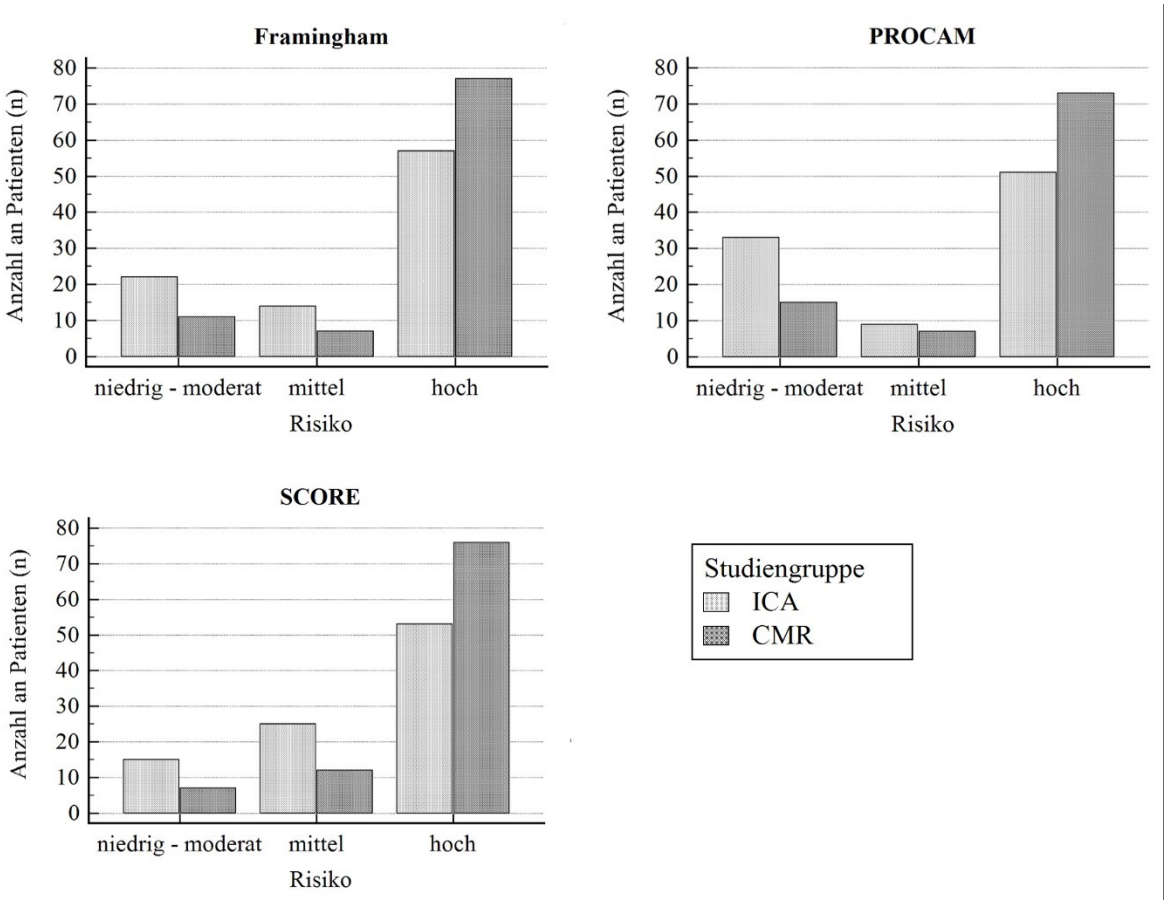

Abbildung 6: Übersichtgrafik zur Einteilung der Studienpopulation der MAGnet Studie in Risikogruppen mittels Framingham-Score, PROCAM-Risk Score und SCORE der ESC

In dieser Grafik sind drei Säulendiagramme abgebildet. Auf der Y-Achse ist jeweils die Anzahl der Patienten in der Risikogruppe und auf der X-Achse die kardiovaskuläre Risikoklasse nach den Empfehlungen des jeweils zu Grunde liegenden Risiko-Scores aufgetragen. Die Balken sind innerhalb der Risikogruppen nochmals nach Studienarmen aufgeteilt, die zugehörige Legende befindet sich für alle drei Diagramme im rechten unteren Quadranten. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie

Tabelle 3: Klinische Symptome des Patientenkollektivs der MAGnet Studie bei Studienbeginn

Die Tabelle zeigt die Verteilung der Kardinalsymptome der stabilen koronaren Herzkrankheit, Angina pectoris und Dyspnoe, die im Rahmen der Anamnese und klinischen Untersuchung bei Studienbeginn im Studienkollektiv der MAGnet Studie erhoben wurden. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014. Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Tabelle in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; n = Anzahl

	Gesamt	**ICA**	**CMR**	**p-Wert**
Angina pectoris, n (%)	142 (75.1)	76 (80.9)	66 (69.5)	0.101
Dyspnoe, n (%)	139 (73.5)	72 (76.6)	67 (70.5)	0.435

Tabelle 4: Auswertung des Seattle Angina Questionnaire der Studienpopulation der MAGnet Studie bei Studienbeginn

Erhebung der subjektiven Einschränkung der Lebensqualität durch die Symptome der Koronaren Herzkrankheit mittels Seattle Angina Questionnaire. Angabe der Einschränkung in Prozent – 0 Prozent entsprechen einer maximalen Einschränkung durch die Erkrankung, 100 Prozent entsprechen keiner Einschränkung durch die Erkrankung. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014. Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Tabelle in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; SAQ = Seattle Angina Questionnaire; SD = Standartabweichung; Skala I = körperliche Einschränkung; Skala II = Angina Pectoris Beständigkeit; Skala III = Angina Pectoris Häufigkeit; Skala IV = Behandlungszufriedenheit; Skala V = Krankheitsverarbeitung

	Gesamt	**ICA**	**CMR**	**p-Wert**
SAQ Skala I, % (SD)	73.8 (20.9)	72.5 (20.5)	75.0 (21.3)	0.414
SAQ Skala II, % (SD)	45.3 (23.7)	42.1 (23.7)	48.4 (23.4)	0.071
SAQ Skala III, % (SD)	74.4 (19.6)	73.2 (20.4)	75.6 (18.8)	0.389
SAQ Skala IV, % (SD)	82.5 (13.8)	82.2 (12.9)	82.9 (14.6)	0.734
SAQ Skala V, % (SD)	57.3 (25.2)	54.3 (25.8)	60.2 (24.4)	0.108

3.2 Ergebnisse der Untersuchungs- und Behandlungsphase

Im ICA-Arm wurde bei 93 Studienpatienten eine diagnostische ICA in Interventionsbereitschaft durchgeführt. Dabei wurde in 42 Fällen (46.2%) vom Untersucher die Durchführung einer PCI als Therapie der Wahl erachtet und in 50 Fällen (53.8%) keine Indikation für eine Intervention gestellt (siehe Abbildung 7). Als cut-off für eine Intervention war ein Stenosegrad von größer 70 Prozent in Koronargefäßen mit einem Diameter größer 2mm oder eine FFR kleiner oder gleich 0.8 vorgegeben. In der diagnostischen ICA lag bei 43 Patienten (46.2%) der Stenosegrad aller untersuchten Koronargefäße unter 70 Prozent und bei 33 Patienten (35.5%) unter 50 Prozent. Es wurde bei 29 Patienten (31.2%) eine 1-Gefäß-KHK, bei 15 Patienten (16,1%) eine 2-Gefäß-KHK und bei 16 Patienten (17.2%) eine 3-Gefäß-KHK diagnostiziert [14].

In der CMR-Gruppe erfolgte bei 95 Probanden eine CMR, dabei wurde in 27 Fällen (28.4%) ein signifikantes reversibles Perfusionsdefizit detektiert. Bei 22 der 27 Patienten (81.5%) mit reversiblem Perfusionsdefizit in der CMR wurde anschließend eine PCI durchgeführt. In fünf Fällen (18.5%) erfolgte trotz positiver CMR keine PCI (siehe Abbildung 7). Es wurde bei einem Patienten aufgrund eines zu kleinen Zielgefäßes, bei zwei weiteren Studienteilnehmern wegen Nichterscheinens und Ablehnung der geplanten Untersuchung und bei einem Probanden aus anderen Gründen keine ICA durchgeführt. Bei einem der fünf Probanden erfolgte der katheterdiagnostische Ausschluss einer KHK. Bei den übrigen 68 mittels CMR untersuchten Studienteilnehmern (71.6%) wurde keine Indikation für eine Intervention der Koronararterien gestellt und somit eine OMT als Therapie der Wahl festgelegt. Der Nachweis von myokardialen Narben erfolgte im LGE bei 50 Patienten (52.6%), wovon 20 (40.0%) unter Adenosin-Stress auch eine induzierbare Ischämie im vitalen Myokard hatten. Von 45 Patienten ohne Nachweis von Narben im LGE hatten 9 Patienten (20.0%) unter Adenosin-Stress eine induzierbare myokardiale Ischämie. Weder eine pathologische Stressuntersuchung noch einen Nachweis von myokardialem Narbengewebe hatten 35 Patienten (37.9%) [14].

Im Vergleich der beiden Studiengruppen wurden im CMR-Arm in der Untersuchungsphase signifikant ($p=0.005$) weniger Indikationen zur Revaskularisation gestellt [14].

Während der Untersuchungs- und Behandlungsphase traten im ICA-Arm zwei allergische Reaktionen (2.2 Prozent) auf das verwendete Kontrastmittel auf, welche ohne Folgeschäden

medikamentöse therapiert wurden. Weitere Komplikationen traten im Rahmen der ICA nicht auf. Im CMR-Arm traten keine Komplikationen auf [14].

Im Vergleich der Ergebnisse des Belastungs-EKGs mit der ICA und der CMR ergab sich bei 36 von 102 (35.3%) Patienten mit pathologischem Belastungs-EKG und bei 13 von 49 (26.5%) Patienten ohne pathologisches Belastungs-EKG aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungsphase die Indikation für eine Revaskularisation (siehe Tabelle 5) [14].

Bei allen Probanden wurde eine OMT zur sekundärprophylaktischen und symptomatischen Therapie nach den aktuellen Leitlinien angestrebt. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der dabei eingesetzten Substanzen. Dabei zeigte sich, dass die Patienten des CMR-Armes initial signifikant ($p<0.0001$) häufiger ein zusätzliches Präparat zur medikamentösen Kontrolle der Angina Pectoris Beschwerden erhielten. Zusätzlich genutzte Präparate waren Kalziumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Ivabradin. Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten ($p<0.05$) Unterschiede in der medikamentösen Behandlung zwischen der ICA- und CMR-gesteuerter Therapie [14].

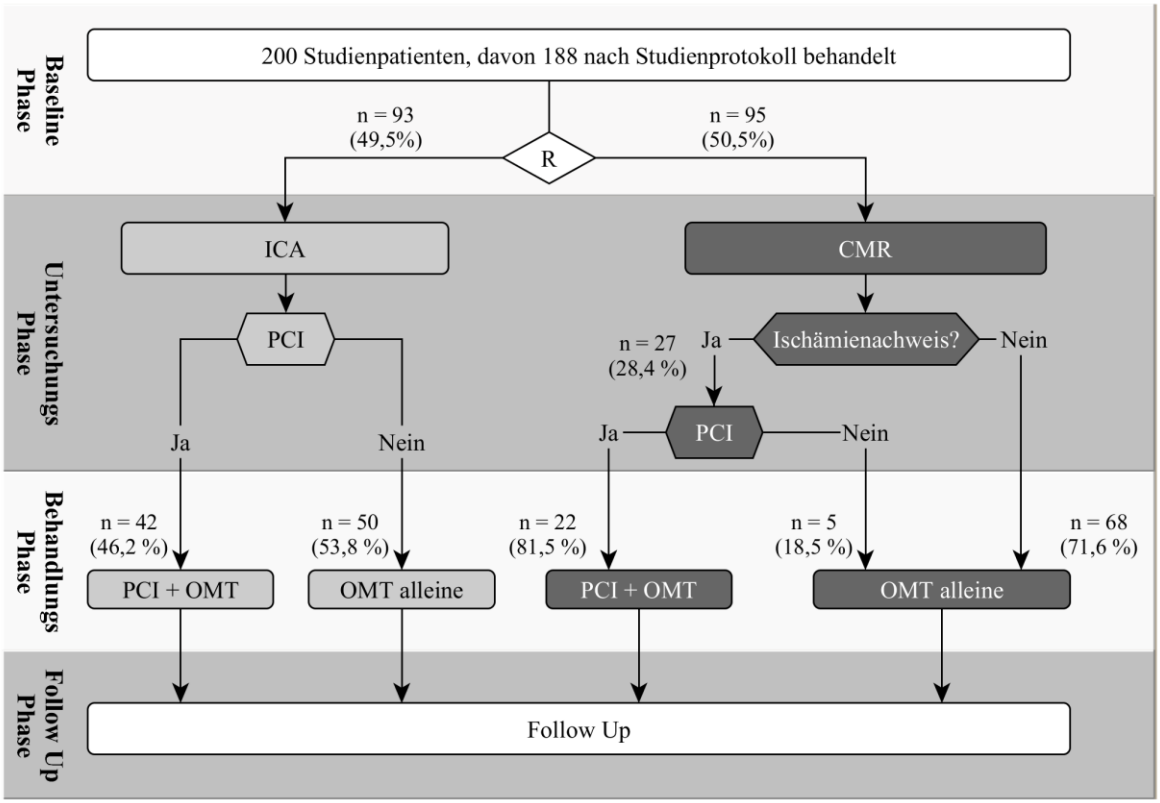

Abbildung 7: Übersichtsgrafik der Untersuchungsergebnisse und der daraus resultierenden Therapiestrategie der MAGnet Studie

Dieses Flowchart gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der beiden Untersuchungsverfahren sowie den daraus resultierenden Therapiestrategien. Die Pfeile zeigen beginnend bei Einschluss und Randomisierung auf die beiden Studienarme von oben nach unten jeweils den nächsten Untersuchungs- beziehungsweise Therapieschritt an. Zahlen und Prozentangaben neben den Pfeilen beziehen sich auf die Anzahl an Patienten. Im MRT-Arm wurden 5 Patienten trotz positivem Ischämienachweis nicht interveniert: ein Patient hatte ein zu kleines Zielgefäß, ein Patient eine falsch positive CMR, zwei Patienten sind nicht zur ICA erschienen, bei einem Patienten lag ein sonstiger Grund vor.
Hellgrau eingefärbte Kästen = ICA Studienarm; dunkel eingefärbte Kästen = CMR-Studienarm; Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014.

n = Anzahl an Patienten, in Klammern der jeweils prozentuale Anteil; R = Randomisierung; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; ICA = interventionelle Koronarangiographie; PCI = Perkutane Koronarintervention; OMT = Optimierte medikamentöse Therapie; Follow-up = Datenerhebung zwölf Monate nach Studieneinschluss

Tabelle 5: Ergebnisse des Belastungs-EKGs im Vergleich mit der Indexuntersuchung in der MAGnet Studie

In einer Vierfeldertafel sind die Ergebnisse des Belastungs-EKGs und die entsprechenden Untersuchungsergebnisse der Indexuntersuchung aufgetragen.
Als auffällige Indexuntersuchung wurden entweder eine reversible induzierbare Ischämie in der Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie (ausbleibende oder signifikant verzögerte Kontrastmittelanflutung unter Adenosin in mindestens zwei konsekutiven, vitalen Myokardsegmenten) oder eine interventionsbedürftige Stenose in der invasiven Koronarangiographie (cut-off: Stenosegrad >70% in Koronargefäßen mit einem Diameter > 2mm oder eine fractional-flow-reserve ≤ 0.8) gewertet. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014. Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Tabelle in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

n = Anzahl, EKG = Elektrokardiogramm

	Auffällige Indexuntersuchung	Unauffällige Indexuntersuchung	Summe
Pathologisches Belastungs-EKG, n (%)	36 (35.3)	66 (64.7)	102 (67.5)
Kein pathologisches Belastungs-EKG, n (%)	13 (26.5)	36 (73.5)	49 (32.5)

Tabelle 6: Übersicht der medikamentösen Therapie des Studienkollektivs der MAGnet Studie bei Therapiebeginn

Erfasst wurde die medikamentöse Therapie bei Patienten die eine Koronarangiographie erhielten zum Entlass-Termin des damit verbundenen stationären Aufenthalts; bei Patienten die ausschließlich mittels CMR untersucht wurden zum Zeitpunkt des damit assoziierten Ambulanztermins. Antihypertensiva bei AHT bezieht sich auf Patienten mit diagnostizierter arterieller Hypertonie, die mindestens ein Präparat zur Behandlung der AHT verordnet bekamen (inklusive der einzeln aufgelisteten Substanzen); Unter Antidiabetika wurde die Verordnung von insulinotropen und nicht-insolinotropen Antidiabetika, sowie Insulinpräparaten und deren Kombination zusammengefasst; Unter weitere Antianginosa wurde die Verordnung mindestens eines der nachfolgenden Medikamente zusammengefasst: Kalziumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Ivabradin.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; ASS = Acetylsalicylsäure (bei ASS-Unverträglichkeit wurde ein ADP-R. (= Adenosindiphosphat-Rezeptor) -Antagonist eingesetzt); ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB = Angiotensin 1-Rezeptorblocker; AHT = arterielle Hypertonie; *= signifikanter Unterschied; Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014.

Therapie mit …	**Gesamt**	**ICA**	**CMR**	**p-Wert**
ASS (ADP-R.-Antagonist), n (%)	144 (77.8)	72 (79.1)	72 (76.6)	0.813
Statin, n (%)	154 (82.4)	78 (83.9)	76 (80.9)	0.727
Betablocker, n (%)	146 (78.1)	71 (76.3)	75 (79.8)	0.695
ACE-Hemmer oder ARB, n (%)	145 (78.0)	69 (75.0)	76 (80.9)	0.432
Weitere Antianginosa, n (%)	60 (32.3)	16 (17.4)	44 (46.8)	< 0.0001*
Antihypertensiva bei AHT, n (%)	151 (81.2)	74 (80.4)	77 (81.9)	0.944
Antidiabetika, n (%)	32 (17.2)	11 (12.0)	21 (22.3)	0.093

3.3 Ergebnisse der Follow-up Phase

Bei 168 der 188 (89.4%; CMR-Arm 86 von 95; ICA-Arm 82 von 93) nach Studienprotokoll behandelten Patienten konnten ein Jahr nach Studieneinschluss ein vollständiger Follow-up Datensatz erhoben werden, die loss-to-follow-up-Rate lag demnach bei 10.6 Prozent (siehe auch Abbildung 5). In der Follow-up Phase traten in der Herzkathetergruppe drei primäre Endpunkte (3.2%) auf. In der CMR-Gruppe kam es zu zwei primären Endpunkten (2.1%). Zudem traten insgesamt 36 sekundäre Endpunkte auf, 15 in der ICA-Gruppe, 21 in der CMR-Gruppe. In der ICA-Gruppe wurde bei allen 15 (100%) sekundären Endpunkten in der diagnostischen ICA die Indikation für eine PCI gestellt. In der CMR-Gruppe wurde bei 21 sekundären Endpunkten in 16 (76.2%) Fällen die Indikation für eine PCI gestellt. Unter den Probanden die initial keinen Ischämienachweis in der CMR hatten, kam es bei 11 (16.4%) Patienten zu einem sekundären Endpunkt, davon wurden 7 (63.3%) interveniert. Es ereignete sich in der Gruppe ohne reversibles Perfusion in der CMR 1 (1.5%) primärer Endpunkt. Es bestand weder bei den primären noch bei den sekundären Endpunkten ein signifikanter ($p<0.05$) Unterschied zwischen den Studiengruppen (siehe Tabelle 7). Abbildung 8 zeigt eine Übersicht der aufgetretenen Endpunkte aufgegliedert nach Ergebnis der Untersuchungsphase und daraus resultierender Behandlungsstrategie [14].

In Summation lag im ICA-Arm die Rate an elektiven Revaskularisationen ein Jahr nach Studieneinschluss bei 47.8 Prozent, im CMR-Arm lag diese bei 30.2 Prozent ($p=0.013$). Mehr als einmal interveniert wurden in der ICA-Gruppe 14 (15.1%) und in der CMR-Gruppe 9 (9.5%) Patienten. Hier zeigte sich kein signifikanter ($p<0.05$) Unterschied [14].

In Bezug auf die krankheitsbezogene Einschränkung der Lebensqualität zeigten sich zwölf Monate nach Studieneinschluss in den absoluten Werten in drei der fünf SAQ-Skalen signifikante Unterschiede ($p<0.05$) zwischen den Studienarmen. Jeweils schnitt die CMR-Gruppe besser ab als die ICA-Gruppe (siehe Tabelle 8) [14].

Im Vergleich zum Studienbeginn kam es in der ICA-Gruppe in den Bereichen Angina Pectoris Beständigkeit (Skala II, $p<0.001$), Angina Pectoris Häufigkeit (Skala III, $p=0.001$) und Krankheitsverarbeitung (Skala V, $p<0.001$) zu einer signifikanten Verbesserung. In der Skala körperliche Einschränkung (Skala I, $p=0.327$) zeigte sich keine signifikante

Veränderung. Die Behandlungszufriedenheit (Skala IV, p=0.008) nahm signifikant ab (Abbildung 9) [14].

In der CMR-Gruppe zeigte sich in den ersten zwölf Monaten im Vergleich zum Studienbeginn eine signifikante Verbesserung in den Bereichen körperliche Einschränkung (Skala I, p=0.013), Angina Pectoris Beständigkeit (Skala II, p<0.001), Angina Pectoris Häufigkeit (Skala III, p<0.001) und Krankheitsverarbeitung (Skala V, p<0.001). Die Behandlungszufriedenheit (Skala IV, p=0.910) blieb konstant (Abbildung 9) [14].

Betrachtet man die Veränderung der Lebensqualität im ersten Studienjahr, so ergab sich im CMR-Arm im Vergleich zum ICA-Arm ein signifikant besserer Verlauf für die empfundene körperliche Einschränkung (Skala I, p=0.013) und die Behandlungszufriedenheit (Skala IV, p=0.046). In den übrigen Skalen zeigten sich zwischen den Studienarmen keine signifikanten Verlaufs-Unterschiede (Abbildung 9) [14].

Tabelle 7: Aufgetretene Endpunkte bis zum Einjahres-Follow-up der MAGnet Studie

Primäre Endpunkte waren Myokardinfarkt und Tod jeglicher kardialen Genese, sekundärer Endpunkt eine ungeplante ICA. Als unerwartet wurden alle ICAs definiert, welche nicht elektiv aufgrund von in der Untersuchungsphase der Studie diagnostizierten Stenosen oder reversiblen Ischämien und nicht aufgrund eines primären Endpunktes durchgeführt wurden. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; PCI = Perkutane Koronarintervention.

	Gesamt	**ICA**	**CMR**	**p-Wert**
Primärer Endpunkt, n (%)	5 (2.7)	3 (3.2)	2 (2.1)	0.981
Sekundärer Endpunkt, n (%)	36 (19.1)	15 (16.1)	21 (22.1)	0.392
PCI bei sekundärem Endpunkt, n (%)	31 (86.1)	15 (100)	16 (76.2)	0.122

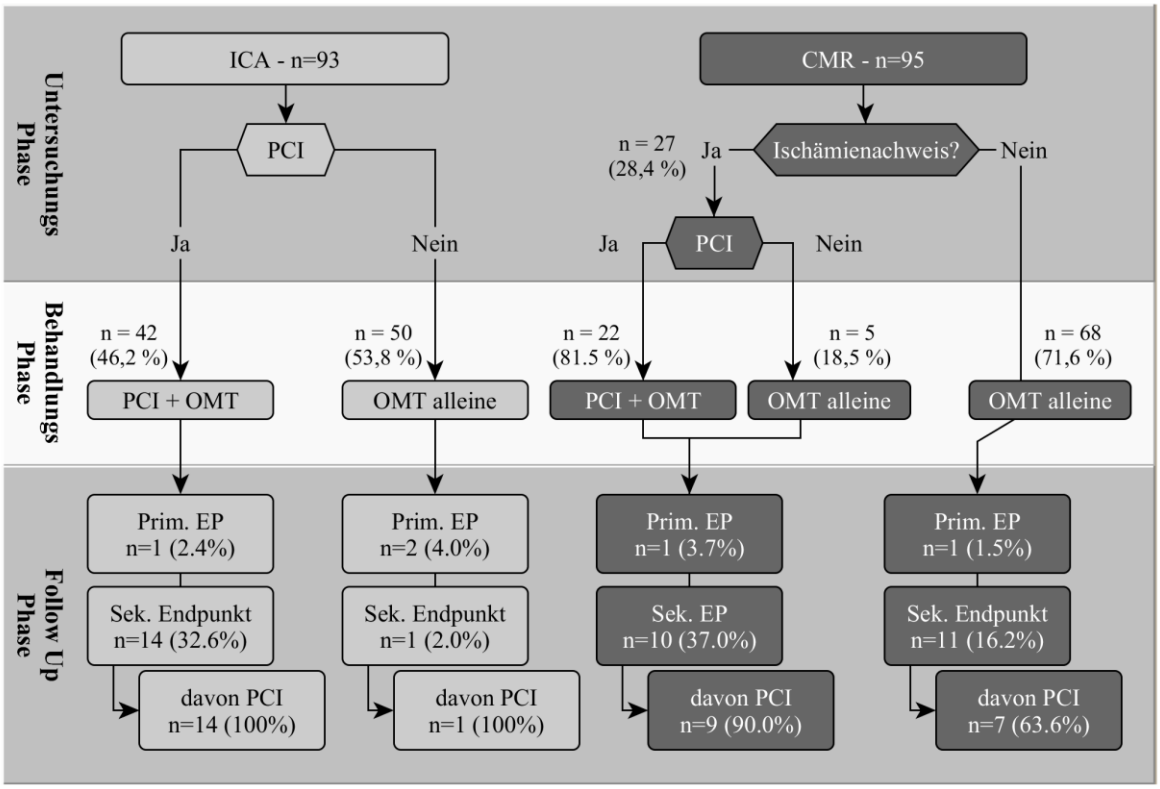

Abbildung 8: Aufgetretene Endpunkte bis zum Einjahres-Follow-up der MAGnet Studie aufgegliedert nach Therapiestrategie

Dieses Flowchart gibt eine Übersicht über die aufgetretenen Endpunkte, aufgegliedert nach den jeweiligen Untersuchungsergebnissen und Therapiestrategien in den beiden Studienarmen. Die Pfeile zeigen von oben nach unten jeweils den nächsten Untersuchungs- beziehungsweise Therapieschritt an. In der Follow-up Phase sind die primären Endpunkte (Myokardinfarkt und Tod kardialer Genese), sowie die sekundären Endpunkte (unerwartete ICA) aufgelistet. Für die sekundären Endpunkte zeigt ein zusätzlicher Kasten in wie vielen Fällen es während der ICA zu einer PCI gekommen ist. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014.
Hellgrau eingefärbte Kästen = ICA-Studienarm; dunkelgrau eingefärbte Kästen = CMR-Studienarm

n = Anzahl an Patienten, in Klammern der jeweils prozentuale Anteil; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; ICA = interventionelle Koronarangiographie; PCI = Perkutane Koronarintervention; OMT = Optimierte medikamentöse Therapie; Follow-up = Datenerhebung zwölf Monate nach Studieneinschluss; prim. EP = primärer Endpunkt; sek. EP = sekundärer Endpunkt
Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Grafik in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Tabelle 8: Ergebnisse der SAQ-Auswertung des Einjahres-Follow-up‘s der MAGnet Studie

Erhebung der subjektiven Einschränkung der Lebensqualität durch die Symptome der Koronaren Herzkrankheit mittels Seattle Angina Questionnaire 12 Monate nach Studieneinschluss. Angabe der Einschränkung in Prozent – Null Prozent entsprechen einer maximalen Einschränkung durch die Erkrankung, 100 Prozent entsprechen keiner Einschränkung durch die Erkrankung. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014. Modifiziert in Anlehnung an die bereits publizierte Tabelle in [14]. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; SAQ = Seattle Angina Questionnaire; SD = Standartabweichung; Skala I = körperliche Einschränkung; Skala II = Angina Pectoris Beständigkeit; Skala III = Angina Pectoris Häufigkeit; Skala IV = Behandlungszufriedenheit; Skala V = Krankheitsverarbeitung

	Gesamt	**ICA**	**CMR**	**p-Wert**
SAQ Skala I, % (SD)	75.4 (22.8)	70.0 (25.2)	80.1 (19.2)	0.003*
SAQ Skala II, % (SD)	66.1 (28.0)	62.7 (30.0)	69.3 (25.7)	0.135
SAQ Skala III, % (SD)	82.8 (19.0)	80.1 (19.4)	85.3 (18.3)	0.081
SAQ Skala IV, % (SD)	80.0 (17.6)	77.0 (18.8)	82.5 (16.1)	0.045*
SAQ Skala V, % (SD)	69.9 (25.4)	64.5 (28.3)	74.9 (21.4)	0.009*

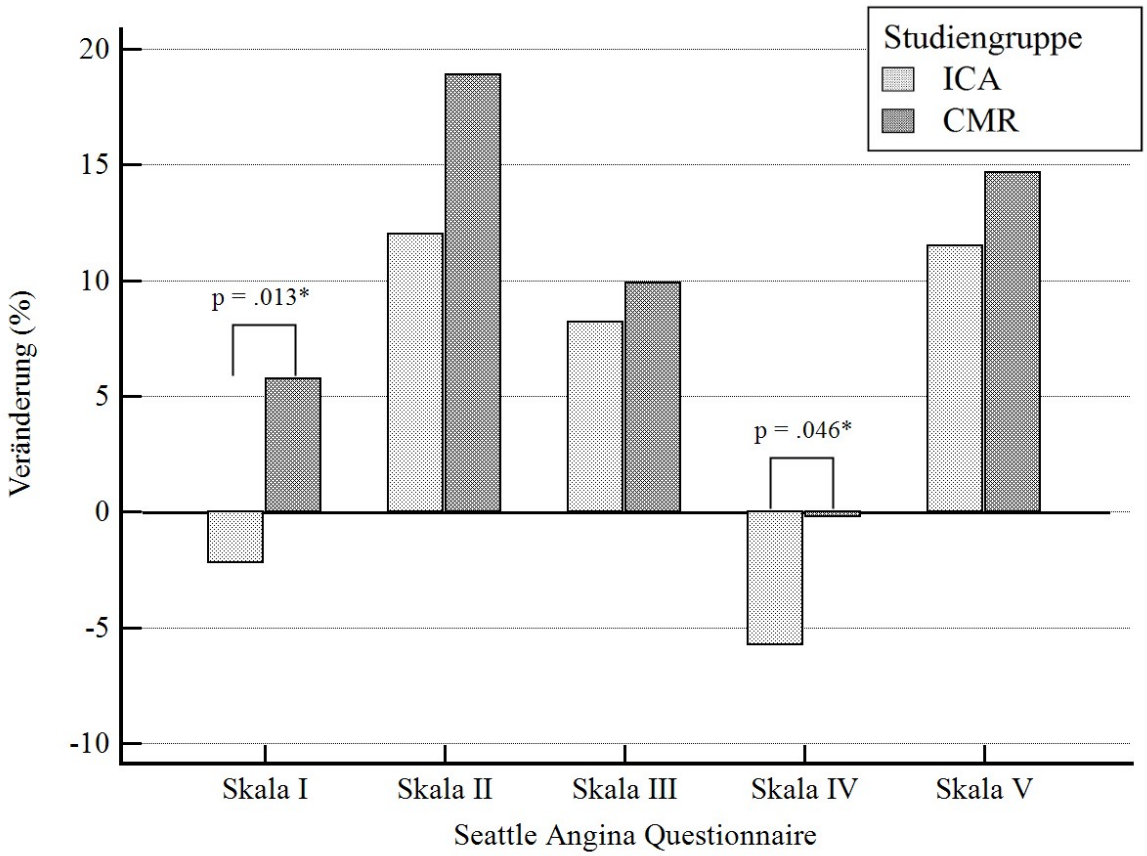

Abbildung 9: Veränderung der Lebensqualität der Studienpopulation der MAGnet Studie im Einjahres-Follow-up

Das Balkendiagramm zeigt die Veränderung der Lebensqualität zwischen Studienbeginn und Follow-up. Auf der X-Achse sind die fünf Skalen des Seattle Angina Questionnaire's aufgetragen. Auf der Y-Achse ist die Differenz zur Befragung bei Studienbeginn in Prozentpunkten des Seattle Angina Questionnaire's aufgetragen. Die Nulllinie markiert die Durchschnittswerte bei Studienbeginn. Die Konnektoren in der Graphik geben die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen mit dem entsprechenden p-Wert wieder. Studieneinschluss von 01/2012 bis 10/2014.

ICA = Invasive Koronarangiographie; CMR = Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie; Skala I = körperliche Einschränkung; Skala II = Angina Pectoris Beständigkeit; Skala III = Angina Pectoris Häufigkeit; Skala IV = Behandlungszufriedenheit; Skala V = Krankheitsverarbeitung

4. Diskussion

Die CMR eignet sich als nichtinvasives Diagnosetool in der Entscheidungsfindung zur konservativen oder invasiven Therapie bei der stabilen KHK und ist dabei hinsichtlich ereignisfreiem Überleben und Lebensqualität dem herkömmlicheren ICA-gestützten Ansatz in einem Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr nicht unterlegen [14].

Die Suche nach einer der ICA vorgeschalteten nichtinvasiven Untersuchungsmethode als Gatekeeper zur Vermeidung überflüssiger invasiver Diagnostik und Therapie ist zur Optimierung der Patientenversorgung bei der stabilen KHK Gegenstand aktueller Forschung [27,54]. Als Voraussetzung sollte ein Gatekeeper hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse möglichst prädiktiv sein, dazu beitragen invasive Untersuchungen und überflüssige Interventionen zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten nicht negativ beeinflussen. Hieraus sollte dann idealerweise zusätzlich eine finanzielle Entlastung des Gesundheitssystems entstehen.

In der MAGnet Studie wurde die Eignung der CMR als Gatekeeper in einem randomisierten prospektiven Ansatz untersucht. Da es sich bei der CMR und der ICA um klinisch etablierte Untersuchungen handelt zielten die methodischen Überlegungen zum Studiendesign vor allem auf ein realitätsnahes Untersuchungs- und Behandlungskonzept ab. In der Baselinephase wurde hierfür das Patientenkollektiv der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Ulm gescreent. Die Realitätsnähe spiegelt sich in den Charakteristika der Probanden bei Studieneinschluss wider, die nahe an den demographischen Daten des derzeit größten longitudinalen internationalen KHK-Registers liegen und unterstreicht die Aussagekraft der Studienergebnisse [29]. Für eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Untersuchungsmethoden wurden die in der klinischen Routine genutzten Verfahren in das Studienprotokoll integriert. Für die CMR kam hierbei ein etabliertes Protokoll zum Einsatz, für das eine hohe Sensitivität und Spezifität belegt ist [7,12]. Für die Durchführung der diagnostischen ICA und einer etwaigen Revaskularisation wurde im Rahmen der Studie lediglich der cut-off für eine interventionsbedürftige Stenose definiert und bei intermediären Stenosen eine FFR-Messung empfohlen; die Details der ICA konnten vom Untersucher individuell festgelegt werden. Hierdurch konnte innerhalb der Studie eine individualisierte und alltagsnahe invasive Diagnostik und Therapie stattfinden. Die Wahl eines realitätsnahen Studienprotokolls stellt hierbei sowohl einen Vorteil für die Ableitbarkeit der

Studienergebnisse als auch eine methodische Limitation durch eine nicht sicher auszuschließende Beeinflussung der Studienergebnisse durch Störfaktoren dar.

Die Behandlungsphase der MAGnet Studie wurde so konzipiert, dass Patienten mit stabiler KHK mittels OMT plus Revaskularisation therapiert wurden, wenn in der ICA der Nachweis einer hochgradigen oder einer funktionell relevanten intermediären Stenose erfolgte, beziehungsweise in der CMR eine relevante induzierbare Ischämie im vitalen Myokard vorlag. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen [30,56]. Der Nutzen der Revaskularisation muss hierbei, wie in der Einleitung (unter 1.4 Therapiestrategien) bereits ausgeführt, sicherlich kritisch diskutiert werden und steht weiterhin im Fokus der Forschung. Ziel der MAGnet Studie war es jedoch nicht den Nutzen der Revaskularisation bei der stabilen KHK zu untersuchen, sondern die Wertigkeit der CMR vor dem Hintergrund des aktuellen Behandlungsstandards.

Obwohl die Einschränkung der Lebensqualität durch die stabile KHK eine zentrale Rolle für Patienten spielt, wurde sie in den zahlreichen Studien zur Therapieoptimierung weniger intensiv als das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte adressiert. Bei der stabilen KHK ist die Indikation der Therapie, sowohl für die OMT als auch für die PCI, neben einer Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, vor allem eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und damit der Lebensqualität [30,56]. Im Studiendesign der MAGnet Studie wurde deshalb, neben der Betrachtung kardiovaskulärer Ereignisse, ein Hauptaugenmerk auf die Erfassung der Lebensqualität gelegt. Hierzu wurde der SAQ genutzt, ein bereits etablierten Fragebogen für den eine gute Test-Retest-Reliabilität besteht [78]. Dies gilt auch für die deutsche Übersetzung des Fragebogens und seine Anwendbarkeit auf Frauen [43,46].

Die Studienergebnisse der MAGnet Studie erbrachten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse sowohl für den primären Endpunkt, Myokardinfarkt oder Tod kardialer Genese (CMR 2 (2.1%); ICA 3 (3.2%); p=0.981), als auch für den sekundären Endpunkt, unerwartete diagnostische ICA (CMR 21 (22.1%); ICA 15 (16.1%); p=0.392), nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. In einem vergleichbaren Ansatz wurden im Rahmen der prospektiven MR-INFORM Studie, Patienten anhand der Ergebnisse der Indexuntersuchung, CMR oder ICA mit FFR-Messung, entweder mittels Revaskularisation plus OMT oder OMT alleine behandelt [45]. Primäre Endpunkte waren Myokardinfarkt, Tod und wiederholte Revaskularisation bereits intervenierter

Gefäße. Im Vergleich zur MAGnet Studie war in der MR-INFORM Studie im ICA-Arm eine Quantifizierung aller relevanten Stenosen mittels FFR verpflichtend, was aufgrund des funktionellen Charakters der FFR die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der CMR gegebenenfalls nochmals erhöht. Dagegen können als Vorteile der MAGnet Studie die eingehende Betrachtung der Entwicklung der Lebensqualität als Outcome-Parameter und die Erfassung unerwarteter elektiver ICAs als sekundärer Endpunkt, unabhängig davon ob hierbei eine Intervention stattfand oder nicht, genannt werden. Bei mit der MAGnet Studie vergleichbar hohen jährlichen kardiovaskulären Eventraten von etwa drei Prozent ergab sich in der MR-INFORM Studie hinsichtlich der Behandlungssicherheit ebenfalls eine Nichtunterlegenheit der CMR-gesteuerten Therapiefindung. Weitere retrospektive Daten haben den prognostischen Stellenwert der CMR, insbesondere bei Ausschluss einer induzierbaren Ischämie, bereits aufgezeigt [35,49]. Nun wurde mit der MAGnet Studie und der MR-INFORM Studie anhand zweier randomisierter prospektiver Studien gezeigt, dass die CMR eine sichere Methode zur Therapiewahl bei der stabilen KHK darstellt.

Bei einer Nichtunterlegenheit der CMR bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte, wurde in der MAGnet Studie mit einem Anteil von 28.4 Prozent im CMR-Arm, gegenüber 46.2 Prozent im ICA-Arm, im Rahmen der Indexuntersuchung deutlich seltener die Indikation für eine Revaskularisation gestellt ($p=0.005$). Unter Einbeziehung aller Endpunkte waren nach zwölf Monaten in der CMR-Gruppe der MAGnet Studie mit insgesamt 30.2 Prozent, gegenüber 47.8 Prozent im ICA-Arm, weiterhin signifikant weniger Patienten interveniert worden ($p=0.013$).

Die unterschiedlich hohen Interventionsraten in der Entscheidungsfindung mittels CMR oder ICA der MAGnet Studie decken sich mit den Erkenntnissen aus CMR-Metadaten und ICA-Registerdaten. Von Lipinski et al. wurde in der Auswertung von 19 CMR-Studien mit insgesamt über 11500 Patienten bei einem Anteil von 32 Prozent eine induzierbare myokardiale Ischämie beschrieben [49] wohingegen im CathPCI Registry etwa 50 Prozent der mittels ICA untersuchten Patienten eine Stenose aufwiesen, die als Indikation für eine Intervention angesehen wurde [24]. Dass durch den Einsatz der CMR als Gatekeeper vor einer invasiven Diagnostik die Anzahl an Interventionen ohne Anstieg der kardiovaskulären Eventrate deutlich gesenkt werden kann, bestätigen auch die Daten der bereits genannten MR-INFORM Studie mit einer Interventionsrate von 36.0 Prozent in der CMR-Gruppe, gegenüber 44.2 Prozent in der ICA-Gruppe [60].

Diese Erkenntnisse werden durch die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten CE-MARC 2 Studie weiter bekräftigt [38]. In der CE-MARC 2 Studie wurden symptomatische Patienten mit Verdacht auf eine KHK prospektiv in drei parallelen Gruppen entweder mittels CMR oder Perfusions-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie untersucht oder mit Hilfe eines etablierten Risikoscores gescreent. Im Falle einer pathologischen funktionellen Bildgebung wurden Patienten ebenso wie bei im Risikoscore ermitteltem hohen Ereignisrisiko mittels ICA untersucht. Als Endpunkte wurden zum einen unauffällige ICAs, und damit für die Patienten überflüssige invasive Untersuchungen, und zum anderen kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, ungeplante Revaskularisation und Hospitalisierung kardialer Ursache) erfasst. Die Rate an unauffälligen diagnostischen ICAs konnte von 28.8 Prozent in der Risikoscore-Gruppe auf etwa 7 Prozent in den beiden Gruppen mit primärer Durchführung einer funktionellen Bildgebung gesenkt werden, ohne dass hierdurch vermehrt kardiovaskuläre Endpunkte verzeichnet wurden.

Die Ergebnisse der CE-MARC 2 Studie zeigen aufgrund des Studiendesigns somit auch, dass etablierte Risikoscores alleine als Gatekeeper vor einer ICA nicht selektiv genug sind. Ihnen kommt jedoch zur individuellen Risikoeinschätzung, als einer der ersten Schritte im Diagnoseweg bei Patienten mit KHK-Symptomen, weiterhin eine wichtige Rolle zu. Bisher wurden etablierte Risikoscores auf dem Weg zur Therapieentscheidung vor allem durch den Einsatz des Belastungs-EKGs ergänzt, welches als nichtinvasives Verfahren die Vorteile einer einfachen Durchführbarkeit, einer breiten Verfügbarkeit und geringer Kosten mit sich bringt. Im Vergleich mit der CMR und der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie muss die Wertigkeit des Belastungs-EKGs bei der stabilen KHK jedoch kritisch hinterfragt werden [4]. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass anhand der Ergebnisse von Belastungs-EKGs noch immer weitreichende Therapieentscheidungen getroffen werden. In der Baseline-Phase der MAGnet Studie hatten 102 (67.5%) der mittels Belastungs-EKG untersuchten Probanden ein pathologisches Ergebnis, davon jedoch nur 36 (35.3%) tatsächlich eine in der weiteren Diagnostik nachweisbare relevante induzierbare myokardiale Ischämie. Dagegen wurde bei 13 (26.5%) Patienten trotz unauffälligem Belastungs-EKG nachfolgend in der CMR oder ICA die Indikation für eine Revaskularisation gestellt. Die Belastungs-EKG-Ergebnisse der MAGnet Studie wurden unter Alltagsbedingungen in einer universitären kardiologischen Ambulanz erhoben, was zum einen die Realität gut abbildet, zum anderen aber auch zahlreiche Limitationen mit sich bringt. Weitere Daten zeigen jedoch, dass auch unter Studienbedingungen mittels Belastungs-EKG vor allem bei älteren Patienten, Frauen, Patienten im kardiovaskulären

Hochrisikobereich und für Patienten bei denen noch keine KHK bekannt ist, nicht gut unterschieden werden kann, ob eine relevante induzierbare Ischämie vorliegt [4,70]. Aufgrund des durch die etablierten Scores ermittelten kardiovaskulären Risikoprofils, sind es häufig insbesondere die genannten Patientengruppen, bei welchen man eine valide nichtinvasive Untersuchungsmethode für weitere Therapieentscheidungen benötigt. Die genannten Daten unterstreichen, dass das Belastungs-EKG weder ausreichend sensitive noch spezifische Ergebnisse liefert um als Gatekeeper vor invasiver Diagnostik zu fungieren. In den britischen KHK-Leitlinien wird deshalb bei Patienten ohne bekannte KHK bereits von der Nutzung des Belastungs-EKGs im Entscheidungsprozess abgeraten [61].

Die genannten Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der Einsatz der CMR im Entscheidungsprozess zur Wahl einer konservativen oder invasiven Therapie bei der stabilen KHK, bei ebenbürtiger Sicherheit, zu einer signifikanten Reduktion invasiver Diagnostik und unnötiger Interventionen führt.

Als weiteren Aspekt gilt es die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Wahl der Behandlungsstrategie und die Auswirkungen einer CMR-gesteuerten Therapieentscheidung zu beleuchten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass als Vorteil einer invasiven Behandlungsstrategie immer wieder eine Verbesserung der klinischen Symptomatik postuliert wurde [9,28,62,71]. Die Auswirkungen einer Therapie mittels PCI plus OMT oder alleiniger OMT auf die Lebensqualität von Patienten mit stabiler KHK wurden von Weintraub et al. unter Nutzung des SAQs anhand der Daten der COURAGE-Studie betrachtet [88]. Zwar kam es in sowohl in der konservativen als auch in der invasiven Studiengruppe durch die Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität, Patienten im PCI-Arm hatten dabei jedoch im Zeitraum von 6 bis 24 Monaten eine signifikant höhere Lebensqualität als Patienten die mit alleiniger OMT behandelt wurden. Nach 36 Monaten war bezüglich der Lebensqualität zwischen den beiden Studiengruppen kein Unterschied mehr nachweisbar. In der MAGnet Studie dagegen war die CMR-Gruppe, obwohl hier deutlich wenigen Patienten revaskularisiert worden sind, der ICA-Gruppe hinsichtlich der Lebensqualität nach 12 Monaten nicht unterlegen. In den SAQ Skalen „Körperliche Einschränkung“ und „Behandlungszufriedenheit“ erreichten Patienten im CMR-Arm sogar signifikant bessere Resultate. In der Untersuchung von Weintraub et al. wurde der Effekt der höheren Lebensqualität vor allem durch Patienten mit vielen Angina pectoris Ereignissen getriggert, wohingegen Patienten die selten an Angina pectoris litten nicht signifikant von einer PCI profitierten [88]. Aktuelle Forschungsergebnisse legen nahe, dass für die

Häufigkeit und Schwere der Angina pectoris Symptomatik dynamische Parameter eine wesentlich wichtigere Rolle zu spielen scheinen als der absolute Stenosegrad im Koronargefäß. Die CMR scheint hierbei vor allem aufgrund der Möglichkeit einer Visualisierung der Myokardperfusion unter Stress die Untersuchungsmodalität mit der höchsten Korrelation zur klinischen Symptomatik zu sein [31]. Womöglich werden durch den Einsatz der CMR, Patienten, die bezüglich der KHK-Symptomatik von einer Revaskularisation profitieren können, besser identifiziert als durch eine ICA.

In der MAGnet Studie entstand durch den Einsatz der CMR im Entscheidungsprozess zur Wahl einer invasiven oder konservativen Therapiestrategie kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität. Der beobachteten Tendenz, dass durch eine CMR-gesteuerte Wahl der Behandlungsstrategie möglicherweise sogar eine Verbesserung der Lebensqualität bei der stabilen KHK erreicht werden könnte, sollte in zukünftigen Studien weiter nachgegangen werden [14].

Hinsichtlich der beiden Therapiestrategien, die in der MAGnet Studie zur Anwendung kamen, konnte bei fehlendem Nachweis einer relevanten Stenose oder induzierbaren Ischämie in zahlreichen Studien für die alleinige OMT, im Vergleich zu PCI plus OMT, eine ebenbürtige oder sogar bessere Prognose belegt werden [5,80,81,83]. Unklar bleibt für welchen Zeitraum diese Prognose für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko gilt und wann der richtige Zeitpunkt für eine erneute Diagnostik ist. Für die ICA wurden in der DEFER-Studie und der FAME II Studie hohe negativ prädiktive Werte mit einer jährlichen Ereignisrate von unter einem Prozent für fünf beziehungsweise zwei Jahre gezeigt [22,22,67]. Für die CMR gibt es diesbezüglich Metadaten für einen mittleren Follow-up-Zeitraum von 25 respektive 32 Monaten [35,49]. In der MAGnet Studie konnte der hohe negativ prädiktive Wert nun sowohl für die CMR als auch für die ICA in einem prospektiven Ansatz für den Follow-up Zeitraum von einem Jahr erneut bestätigt werden.

Weniger eindeutig ist die Datenlage dagegen beim Vergleich einer Therapie mittels OMT oder PCI plus OMT im Falle einer induzierbaren myokardialen Ischämie. Aufgrund des Studiendesigns der MAGnet Studie wurden Patienten mit auffälligen Befunden in der CMR oder ICA mittels zusätzlicher revaskularisierender Maßnahmen behandelt. Über das gesamte Studienkollektiv hinweg lag dabei die Rate an primären Endpunkten nach 12 Monaten bei 2.7 Prozent, was in etwa den Ereignisraten der FAME II Studie entspricht, in welcher die Entscheidung zur invasiven oder konservativen Therapie über eine ICA mit FFR-Messung

getroffen wurde [22]. Dies ist von Bedeutung, da die FFR-Messung unter vielen Untersuchern als Goldstandard für die Identifizierung funktionell relevanter Koronarstenosen in der ICA gilt und diesbezüglich eine hohe Übereinstimmung mit der Ischämiediagnostik via CMR gezeigt werden konnte [7,50]. In der FAME II Studie trat nach einem Jahr bei 3.0 Prozent der Patienten ohne Nachweis einer relevanten Stenose ein primärer Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt oder akute Revaskularisation) auf. Bei Patienten die mit einer relevanten Stenose, die im Verlauf interveniert wurden, lag die Eventrate bei 4.3 Prozent, wohingegen bei konservativ therapierten Patienten mit relevanter Stenose mit 12.7 Prozent signifikant mehr primäre Endpunkte auftraten. Dies führte zum vorzeitigen Studienende und der Schlussfolgerung, dass bei Nachweis von hämodynamisch relevanten Stenosen in der FFR-Messung durch eine Intervention das Outcome der Patienten verbessert werden kann [21]. Dabei zeigte eine weitere Auswertung der Daten der FAME II Studie, dass die Überlegenheit der invasiven Therapie bei Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose durch den Endpunkt „akute Revaskularisation“ hervorgerufen wurde; für die harten Endpunkte Tod und Myokardinfarkt zeigte sich dagegen keine Überlegenheit der invasiven Therapiestrategie. Bereits zuvor wurde in der COURAGE-Studie bei einer jährlichen kardiovaskulären Ereignisrate von etwa 4 Prozent kein Unterschied zwischen einem konservativen und einem invasiven Therapieansatz bei Patienten mit angiographisch ermittelter relevanter Koronarstenose gesehen [9]. Jedoch konnte in einer COURAGE-Substudie, in welcher zusätzlich eine serielle nichtinvasive Ischämiediagnostik mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie durchgeführt wurde, dann eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens für invasiv behandelte Patienten gesehen werden, wenn durch die Revaskularisation der myokardiale Ischämieanteil relevant reduziert wurde [76]. Gestützt wird diese Erkenntnis durch eine Beobachtungsstudie von Hachamovitch et al., in der, im Falle einer relevanten myokardialen Ischämie in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, für invasiv behandelte Patienten ein Überlebensvorteil gegenüber konservativ behandelten Patienten bestand [40]. Ebenso zeigten die Daten einer Metaanalyse von Gada et al. für Patienten mit Nachweis einer myokardialen Ischämie, mittels nichtinvasiver Stressuntersuchung oder auffälliger FFR-Messung, eine Reduktion der Mortalität durch PCI plus OMT verglichen mit OMT alleine [34]. Aktuell werden im ISCHEMIA Trial, einer prospektiven internationalen Multicenter-Studie, 8000 Patienten mit stabiler KHK mit vorliegendem Ischämienachweis in einen konservativen und einen invasiven Therapiearm randomisiert. Es bleibt abzuwarten, ob sich im Rahmen dieser großen prospektiven Studie, unter dem aktuellen Stand der

konservativen und invasiven Therapiemöglichkeiten, eine Überlegenheit der invasiven Therapie bei Nachweis einer induzierbaren myokardialen Ischämie ergibt.

Für Patienten die im Rahmen der MAGnet Studie in der Untersuchungsphase keine induzierbare Ischämie oder anatomisch relevante Stenose aufwiesen und somit initial mittels OMT alleine behandelt wurden, jedoch im Rahmen eines sekundären Endpunktes interveniert wurden, kam es zu einem Wechsel der Therapiestrategie. Überwiegender Grund war dabei eine insuffiziente Symptomkontrolle unter alleiniger OMT. Ein Crossover von OMT hin zu PCI plus OMT ergab sich im CMR-Arm bei 7 Patienten (10.3%) und im ICA-Arm bei 14 Patienten (33.3%). Im Gesamtkollektiv kam es bei 19.1 Prozent der konservativ behandelten Patienten innerhalb eines Jahres zu einer elektiven PCI. Auffällig war, dass es im ICA-Arm bei deutlich mehr Patienten zu einem Wechsel der Therapiestrategie kam. Gleichzeitig wurden bei Behandlungsbeginn im Rahmen der OMT im ICA-Arm signifikant weniger additive antianginöse Medikamente (Kalziumkanalblocker, langwirksame Nitrate, Ranolazin und Ivabradin) eingesetzt. Ob eine zusätzliche Verordnung im Laufe der Behandlung erfolgte wurde leider nicht erfasst. Die initiale Verordnung der antianginösen Medikation war den behandelnden Ärzten überlassen. Es bleibt zu diskutieren ob die Differenz der Crossover-Raten durch den unterschiedlichen Einsatz der Antianginosa hervorgerufen wurde und ob durch die Optimierung der OMT im ICA-Arm eine weitere Reduktion zusätzlicher Revaskularisationen möglich gewesen wäre. Den Auswirkungen eines Therapiewechsels hin zu OMT plus PCI wurde in einer post-hoc Analyse der COURAGE-Studie von Spertus et al. nachgegangen. Hierbei zeigte sich, bei einer mit der MAGnet Studie vergleichbar hohen Crossover-Rate von 16.1 Prozent, durch den Wechsel der Therapiestrategie für das ereignisfreie Überleben und die Lebensqualität kein Benefit [9,77]. Für eine Analyse der Auswirkungen eines Therapiewechsels stand in der MAGnet Studie kein ausreichend großes Studienkollektiv zur Verfügung. Der Frage nach der bestmöglichen Therapie bei unzureichender Symptomkontrolle sollte in zukünftigen Studien weiter nachgegangen werden. Dabei wäre eine Quantifizierung von Stenosen und die Evaluierung dynamischer Aspekte der Myokardperfusion mit Hilfe eines funktionellen Verfahrens auch für die weitere Nachverfolgung von Interesse. Insbesondere im Falle von Interventionen intermediärer Stenosen bei unzureichender Symptomkontrolle, sollte eine genauere Betrachtung der Angina pectoris Symptomatik und der Lebensqualität prä- und postinterventionell, sowie eine kritische Re-Evaluation des Therapieerfolges stattfinden.

Die MAGnet Studie hat einige Limitationen:

1. Im Studienprotokoll wurde eine FFR-Messung bei intermediären Stenosen zwar empfohlen, war jedoch nicht verpflichtend. Eine Quantifizierung aller intermediären Stenosen mittels FFR-Messung könnte die Qualität der Wahl einer konservativen oder invasiven Therapie in der ICA nochmals erhöhen.

2. Zwischen den beiden Studiengruppen bestand zu Studienbeginn ein signifikanter Unterschied beim Charakteristikum „bekannte KHK“ (ICA 48 (51.1%); CMR 71 (74.4%); p=0.001), nicht jedoch in den korrelierenden Merkmalen „Myokardinfarkt in der Anamnese“ und im mittels dreier etablierter Scores erhobenen prozentualen kardiovaskulären Ereignisrisiko. Getriggert durch den Fakt, dass Patienten mit bekannter KHK per Definition ein hohes kardiovaskuläres Risiko besitzen, war das Patientenkollektiv im CMR-Arm zu Studienbeginn im Mittel auch einer höheren Risikogruppe zuzuordnen. In der Untersuchungsphase hatten dabei in der ICA 64.5 Prozent der Patienten mindestens eine fünfzigprozentige Stenose der Koronargefäße und in der CMR 37.9% der Patienten weder eine pathologische Stressuntersuchung noch einen Nachweis von myokardialem Narbengewebe im LGE. Die Anzahl und Verteilung der Patienten mit einer KHK-Diagnose in der Baseline-Phase wird somit durch die Untersuchungsergebnisse deutlich relativiert. Das Merkmal „bekannte KHK“ wurde auf Basis von vorliegenden ICD-Diagnosen in Arztbriefen erfasst. In zukünftigen Studien sollte bei Studieneintritt eine Re-Evaluation der Diagnose KHK mit standardisierten Kriterien erfolgen.

3. Die weitere Patientenbetreuung nach Abschluss der Untersuchungs- und Behandlungsphase wurde durch die behandelnden Kardiologen und Hausärzte übernommen. Die Anpassung der OMT und die kardiologische Nachsorge erfolgte somit nicht unter Studienbedingungen, bildet dagegen die Behandlung der Patienten unter alltäglichen Bedingungen gut ab. Um hierdurch entstehende Unterschiede in der weiteren Behandlung zu vermeiden, wäre für zukünftige Studien eine Behandlung im Studienzentrum oder eine enge Absprache zwischen Studienärzten und behandelnden Ärzten während der Follow-up Phase zu diskutieren.

4. Verglichen mit der Prävalenz der stabilen KHK in Deutschland handelt es sich um ein relativ kleines Studienkollektiv, in welchem Patienten erfasst wurden, die vorwiegend in der Umgebung der Universitätsklink Ulm leben. Diesbezüglich wäre die Erhebung weiterer

Daten, zum Beispiel im Rahmen einer größer angelegten, multizentrischen Studie, zum Ausschluss regionaler Effekte sinnvoll.

Zusammenfassend betrachtet unterstütz die aktuelle Studienlage bei der stabilen KHK den Einsatz einer zusätzlichen revaskularisierenden Therapie vor allem bei Patienten mit Nachweis einer induzierbaren myokardialen Ischämie im vitalen Myokard. Patienten ohne relevanten Ischämienachweis profitieren dagegen eher nicht von einer invasiven Therapie und sollten deshalb in einem konservativen Ansatz mittels alleiniger OMT behandelt werden. Über eine CMR kann mit hoher Sensitivität und Spezifität eine induzierbare myokardiale Ischämie detektiert [41,82] und über LGE-Sequenzen vitales Myokard von Narbengewebe unterschieden werden [47,74,86]. In der MAGnet Studie konnte in einem randomisierten prospektiven Ansatz gezeigt werden, dass die CMR alle an einen Gatekeeper vor invasiver Diagnostik und Therapie zu stellenden Anforderungen erfüllt. Durch den Einsatz der CMR konnten hierbei, im Vergleich zum ICA-Arm, innerhalb eines Jahres bei gleicher Sicherheit und mindestens ebenbürtiger Lebensqualität 60 (38.5%) diagnostische ICAs und 19 (20.0%) PCIs eingespart werden. Dies belegt, dass die CMR als Gatekeeper bei der stabilen KHK sehr großes Potential hat.

Als weitere nichtinvasive Untersuchungsmethode hat sich in den letzten Jahren die computertomographische Koronarangiographie etabliert. In der PROMISE-Studie, deren Studienhypothese eine Überlegenheit der anatomischen Diagnostik mittels computertomographischen Koronarangiographie gegenüber einer funktionellen bildgebenden Diagnostik war, zeigte sich bei etwa 10000 Probanden über den mittleren Nachverfolgungszeitraum von 25 Monaten kein Vorteil für die strahlengestützte Untersuchungsmodalität [27].

Es ist zu bedenken, dass sowohl bei der ICA als auch bei der computertomographischen Koronarangiographie ionisierende Strahlung benötigt wird. Patienten werden bei der diagnostischen ICA etwa 4mSv Strahlung ausgesetzt, bei einer PCI teilweise auch deutlich mehr [69]. Bei einer kontrastmittelgestützten computertomographischen Koronarangiographie werden im Durchschnitt mit 3,6mSv ähnliche Dosen wie bei der ICA appliziert, was immerhin mehr als dem 1.5-fachen der jährlichen natürlichen Strahlenbelastung entspricht, teils werden für die computertomographische Koronarangiographie sogar bis zu 11mSv benötigt [15,53]. Darüber hinaus kommt es bei

elektiven diagnostischen ICAs bei etwa einem Prozent der Patienten und im Rahmen von PCIs sogar bei bis zu fünf Prozent zu intraprozeduralen Komplikationen [24]. Zudem weißen aktuelle Studienergebnisse darauf hin, dass mehr als die Hälfte der Patienten über 60 Jahren, die sich zu einer elektiven ICA vorstellen, an einem Mild cognitive impairement leiden. Bei 8 bis 13 Prozent kann eine signifikante Verschlechterung der kognitiven Situation drei Monate nach der ICA festgestellt werden [75]. Damit ergeben sich weitere wichtige Gründe auf unnötige invasive Untersuchungen zu verzichten.

Unter steigendem Kostendruck für die Gesundheitssysteme, sollten auch die möglichen ökonomischen Auswirkungen einer breiten Nutzung der CMR als Gatekeeper beleuchtet werden. In einer aktuellen Analyse anhand von Registerdaten, ergab sich eine deutliche Kostenreduktion durch den Einsatz der CMR verglichen mit ICA plus FFR-Messung und ICA ohne FFR-Messung, ermittelt für das Gesundheitssystem in Deutschland, der Schweiz, Großbritannien und den USA [59]. Dass die CMR ein kosteneffektives Diagnosetool ist, zeigte sich zuletzt auch anhand prospektiver Daten der CE-MARC Studie [85]. Neben den zuvor genannten Vorteilen durch eine Nutzung der CMR als Gatekeeper vor einer invasiven Diagnostik, könnte sich demnach auch eine ökonomische Entlastung der Gesundheitssysteme ergeben.

Die aktuellen Leitlinien bestärken zwar bereits den Stellenwert funktioneller nichtinvasiver Untersuchungen zur Detektion einer induzierbaren myokardialen Ischämie bei der stabilen KHK, jedoch wird auch eine frühe diagnostische ICA unter Umgehung nichtinvasiver Stressdiagnostik für Patienten mit einem hohen Eventrisiko alleine basierend auf der klinischen Konstellation weiterhin empfohlen, ohne dass dieses Vorgehen durch aussagekräftige Studien gestützt wird [30,56]. Unter alltäglichen Bedingungen werden darüber hinaus auch Patienten mit niedrigem oder mittleren kardiovaskulären Risiko ohne die Durchführung einer geeigneten nichtinvasiven Diagnostik primär mittels ICA untersucht. Dabei wird als Ergebnis häufig eine relevante koronare Stenose ausgeschlossen [24,65,66]. Hierdurch werden viele Patienten den vermeidbaren Risiken einer invasiven, strahlengestützten Diagnostik ausgesetzt. Zusätzlich wird im Rahmen der invasiven Diagnostik, im Vergleich zu funktionellen bildgebenden Verfahren, eine deutlich höhere Interventionsrate beobachtet, ohne dass hierdurch ein nachweisbarer Benefit für die

behandelten Patienten vorliegt [24,49]. Damit entstehen weitere unnötige Nachteile und Risiken.

Aus den genannten Gründen stellt sich die Frage, ob die aktuellen Leitlinien ausreichen oder ob zukünftig nichtinvasive funktionelle Diagnoseverfahren bei der stabilen KHK weiter in den Vordergrund gerückt werden müssen. Die Ergebnisse der MAGnet Studie zeigen, dass durch den Einsatz der CMR als Gatekeeper das Ausmaß an invasiver Diagnostik und Therapie bei gleicher Behandlungssicherheit und Lebensqualität deutlich reduziert werden kann. Durch einen flächendeckenden Einsatz der CMR könnte sich in Zukunft eine Optimierung der Patientenversorgung und eine finanzielle Entlastung des Gesundheitssystems ergeben. Offene Fragen sind für welchen zeitlichen Rahmen sich die Studienergebnisse bestätigen lassen und in welchem zeitlichen Abstand eine erneute nichtinvasive Ischämiediagnostik zur Re-Evaluation der Behandlungsstrategie sinnvoll ist [14]. Um eine Anpassung der Leitlinien zu rechtfertigen sollte der Einsatz der CMR als Gatekeeper im nächsten Schritt, unter Berücksichtigung der Weiterentwicklung medikamentöser und invasiver Therapiemöglichkeiten, in einem größeren Studienkollektiv untersucht werden. Dabei sollte auch der Tendenz nachgegangen werden, dass durch den Einsatz der CMR in der Wahl der Behandlungsstrategie bei der stabilen KHK möglicherweise die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst werden kann.

5. Zusammenfassung

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) führt eine Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren, durch Anpassung des Lebensstils und durch sekundärpräventive optimierte medikamentöse Therapie (OMT), zu einer Verringerung der Mortalität. Ob eine Revaskularisation koronarer Stenosen außerhalb eines akuten Koronarsyndroms einen zusätzlichen Nutzen hat wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien untersucht und wird noch immer kontrovers diskutiert. Die aktuelle Datenlage deutet darauf hin, dass vor allem Patienten mit einer reversiblen Ischämie im vitalen Myokard von einer interventionellen Therapie profitieren können. Noch immer wird bei einem Großteil der Patienten im Rahmen der Ischämiediagnostik trotz zur Verfügung stehender nichtinvasiver Untersuchungsmethoden eine invasive Koronarangiographie (ICA) durchgeführt. Hierbei wird bei etwa der Hälfte der Patienten eine relevante Koronarstenose ausgeschlossen. Zudem wird in der ICA im Vergleich zu nichtinvasiver Diagnostik deutlich häufiger die Indikation zur Intervention gestellt, ohne dass Patienten hiervon profitieren.

Mittels Adenosin-Stress Kardio-Magnetresonanztomographie (CMR) kann eine induzierbare myokardiale Ischämie im vitalen Myokard mit hoher Sensitivität, Spezifität und ohne ionisierende Strahlung detektiert werden, wodurch sich die CMR als möglicher Gatekeeper vor einer invasiven Diagnostik anbietet.

In der MAGnet Studie wurden 200 Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer KHK oder mit Verdacht auf Progress einer bekannten KHK und in der Prädiagnostik gestellter Indikation für eine weiterführende Ischämiediagnostik in zwei randomisierten Gruppen entweder mittels CMR oder mittels ICA untersucht. Anhand der Untersuchungsergebnisse wurde nachfolgend entschieden, ob Patienten mittels OMT alleine oder mittels OMT plus Revaskularisation relevanter Koronarstenosen behandelt werden. Im Nachverfolgungszeitraum wurden als primäre Endpunkte nicht letale Myokardinfarkte und Tod kardialer Genese, sowie als sekundäre Endpunkte ungeplante diagnostische ICAs erfasst. Zudem wurde anhand des Seattle Angina Questionnaire (SAQ) die Entwicklung der krankheitsbezogenen Lebensqualität untersucht.

Bei 188 nach Studienprotokoll behandelten Patienten ergaben sich zwischen den Studiengruppen im Nachverfolgungszeitraum von 12 Monaten weder beim primären Endpunkt (CMR 2 (2.1%); ICA 3 (3.2%); p=0.981) noch beim sekundären Endpunkt (CMR

21 (22.1%); ICA 15 (16.1%); p=0.392) signifikante Unterschiede. Hinsichtlich der mittels SAQ erhobenen Entwicklung der Lebensqualität erreichten Patienten im CMR-Arm in den Skalen „körperliche Einschränkung“ (CMR +5.8; ICA -2.2; Δ=8.0, p=0.013) und „Behandlungszufriedenheit“ (CMR -0.2; ICA -5.7; Δ=5.5, p=0.046) nach einem Jahr sogar signifikant bessere Ergebnisse. In den übrigen drei Skalen des SAQ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Patienten im CMR-Arm wurde hierbei deutlich seltener die Indikation zur Revaskularisation gestellt (CMR 27 (28.4%); ICA 42 (46.2%); p=0.005). Unter Miteinbeziehung der diagnostischen ICAs und Interventionen die im Rahmen von sekundären Endpunkten stattfanden, wurden durch eine CMR-gesteuerte Therapie innerhalb eines Jahres 60 (38.5%) diagnostische ICAs und 19 (20.0%) Intervention eingespart.

Die CMR eignet sich als nichtinvasives Diagnosetool in der Entscheidungsfindung zur konservativen oder invasiven Therapie bei der stabilen KHK und ist dabei hinsichtlich ereignisfreiem Überleben und Lebensqualität dem herkömmlicheren ICA-gestützten Ansatz in einem Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr nicht unterlegen. Durch den Einsatz der CMR als Gatekeeper kann das Ausmaß an invasiver Diagnostik und Therapie bei gleicher Behandlungssicherheit und Lebensqualität deutlich reduziert werden, wodurch sich in Zukunft eine Optimierung der Patientenversorgung und eine finanzielle Entlastung des Gesundheitssystems ergeben kann. Offen bleibt in welchem zeitlichen Abstand eine erneute nichtinvasive Ischämiediagnostik zur Re-Evaluation der Behandlungsstrategie sinnvoll ist. Unter Berücksichtigung der Weiterentwicklung medikamentöser und invasiver Therapiemöglichkeiten sollten die Ergebnisse im nächsten Schritt in einem größeren Studienkollektiv überprüft werden. Hierbei sollte auch der Tendenz nachgegangen werden, dass durch den Einsatz der CMR möglicherweise die Lebensqualität von Patienten mit stabiler KHK verbessert werden könnte.

6. Literaturverzeichnis

1. Amsterdam E A, Kirk J D, Bluemke D A, Diercks D, Farkouh M E, Garvey J L, Kontos M C, McCord J, Miller T D, Morise A, Newby L K, Ruberg F L, Scordo K A, Thompson P D, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing,and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 122: 1756-1776 (2010)

2. Anderson K M, Odell P M, Wilson P W, Kannel W B: Cardiovascular disease risk profiles. American Heart Journal, 121: 293-298 (1991)

3. 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, 105: 310-315 (2002)

4. Banerjee A, Newman D R, Van den Bruel A, Heneghan C: Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. International journal of clinical practice, 66: 477-492 (2012)

5. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos P G: Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. Circulation, 127: 769-781 (2013)

6. Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, Hernandez-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran A E: Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Archives of Medical Research, 46: 328-338 (2015)

7. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wohrle J: Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve. The international journal of cardiovascular imaging, 28: 2049-2056 (2012)

8. Bingham S E, Hachamovitch R: Incremental prognostic significance of combined cardiac magnetic resonance imaging, adenosine stress perfusion, delayed enhancement, and left ventricular function over preimaging information for the prediction of adverse events. Circulation, 123: 1509-1518 (2011)

9. Boden W E, O'Rourke R A, Teo K K, Hartigan P M, Maron D J, Kostuk W J, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris C L, Chaitman B R, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title L M, Gau G, Blaustein A S, Booth D C, Bates E R, Spertus J A, Berman D S, Mancini G B J, Weintraub W S: Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. New England Journal of Medicine, 356: 1503-1516 (2007)

10. Bonzel T, Erbel R, Hamm C W, Levenson B, Neumann F J, Rupprecht H J, Zahn R: Percutaneous coronary interventions (PCI). Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society, 97: 513-547 (2008)

11. Bourque J M, Beller G A: Value of Exercise ECG for Risk Stratification in Suspected or Known CAD in the Era of Advanced Imaging Technologies. JACC.Cardiovascular imaging, 8: 1309-1321 (2015)

12. Buckert D, Dewes P, Walcher T, Rottbauer W, Bernhardt P: Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective follow-up study in a consecutive patient population. JACC. Cardiovascular imaging, 6: 56-63 (2013)

13. Buckert D, Witzel S, Cieslik M, Tibi R, Rottbauer W, Bernhardt P: Magnetic resonance Adenosine perfusion imaging as Gatekeeper of invasive coronary intervention (MAGnet): study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 18: 358-017-2101-6 (2017)

14. Buckert D, Witzel S, Steinacker J M, Rottbauer W, Bernhardt P: Comparing Cardiac Magnetic Resonance-Guided Versus Angiography-Guided Treatment of Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From a Prospective Randomized Controlled Trial. JACC.Cardiovascular imaging, 11: 987-996 (2018)

15. Bundesamt für Strahlenschutz. BfS - Wie hoch ist die natürliche Strahlenbelastung in Deutschland? http://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/natuerliche-strahlenbelastung/natuerliche-strahlenbelastung_node.html (17.12.2017)

16. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 4. Auflage. Version 1. Available from: www.khk.versorgungsleitlinien.de; (24.06.2016)

17. Cerqueira M D, Weissman N J, Dilsizian V, Jacobs A K, Kaul S, Laskey W K, Pennell D J, Rumberger J A, Ryan T, Verani M S, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation, 105: 539-542 (2002)

18. Coelho-Filho O R, Seabra L F, Mongeon F P, Abdullah S M, Francis S A, Blankstein R, Di Carli M F, Jerosch-Herold M, Kwong R Y: Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. JACC.Cardiovascular imaging, 4: 850-861 (2011)

19. Cohn P F, Fox K M, Daly C: Silent myocardial ischemia. Circulation, 108: 1263-1277 (2003)

20. Conroy R M, Pyorala K, Fitzgerald A P, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov R G, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I M, SCORE project group: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European heart journal, 24: 987-1003 (2003)

21. De Bruyne B, Fearon W F, Pijls N H, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson J B, Limacher A, Nuesch E, Juni

P, FAME 2 Trial Investigators: Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. The New England journal of medicine, 371: 1208-1217 (2014)

22. De Bruyne B, Pijls N H, Kalesan B, Barbato E, Tonino P A, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd K G, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson J B, Juni P, Fearon W F, FAME 2 Trial Investigators: Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. The New England journal of medicine, 367: 991-1001 (2012)

23. Deb S, Wijeysundera H C, Ko D T, Tsubota H, Hill S, Fremes S E: Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. Jama, 310: 2086-2095 (2013)

24. Dehmer G J, Weaver D, Roe M T, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, Messenger J, Moussa I, Garratt K, Rumsfeld J, Brindis R G: A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. Journal of the American College of Cardiology, 60: 2017-2031 (2012)

25. Deutsches Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik, Todesursachen Deutschland, Fachserie 12, Reihe 4, 2012. (2012)

26. Diamond G A: A clinically relevant classification of chest discomfort. Journal of the American College of Cardiology, 1: 574-575 (1983)

27. Douglas P S, Hoffmann U, Patel M R, Mark D B, Al-Khalidi H R, Cavanaugh B, Cole J, Dolor R J, Fordyce C B, Huang M, Khan M A, Kosinski A S, Krucoff M W, Malhotra V, Picard M H, Udelson J E, Velazquez E J, Yow E, Cooper L S, Lee K L, PROMISE Investigators: Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. The New England journal of medicine, 372: 1291-1300 (2015)

28. Erne P, Schoenenberger A W, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser P T, Dubach P, Resink T J, Pfisterer M: Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. Jama, 297: 1985-1991 (2007)

29. Ferrari R, Ford I, Greenlaw N, Tardif J C, Tendera M, Abergel H, Fox K, Hu D, Shalnova S, Steg P G, CLARIFY Registry Investigators: Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. European journal of preventive cardiology, 22: 1056-1065 (2015)

30. Fihn S D, Blankenship J C, Alexander K P, Bittl J A, Byrne J G, Fletcher B J, Fonarow G C, Lange R A, Levine G N, Maddox T M, Naidu S S, Ohman E M, Smith P K, Anderson J L, Halperin J L, Albert N M, Bozkurt B, Brindis R G, Curtis L H, DeMets D, Guyton R A, Hochman J S, Kovacs R J, Ohman E M, Pressler S J, Sellke F W, Shen W K, American College of Cardiology/Americal Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons: 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis

and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 149: e5-23 (2015)

31. Ford T J, Corcoran D, Berry C: Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart (British Cardiac Society), 104: 284-292 (2018)

32. Fox K, Garcia M A, Ardissino D, Buszman P, Camici P G, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori S G, Blanc J J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano J L, Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. European heart journal, 27: 1341-1381 (2006)

33. Frye R L, August P, Brooks M M, Hardison R M, Kelsey S F, MacGregor J M, Orchard T J, Chaitman B R, Genuth S M, Goldberg S H, Hlatky M A, Jones T L, Molitch M E, Nesto R W, Sako E Y, Sobel B E: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. The New England journal of medicine, 360: 2503-2515 (2009)

34. Gada H, Kirtane A J, Kereiakes D J, Bangalore S, Moses J W, Genereux P, Mehran R, Dangas G D, Leon M B, Stone G W: Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. The American Journal of Cardiology, 115: 1194-1199 (2015)

35. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, D'Amore C, Paolillo S, Agostoni P, Bossone E, Soricelli A, Cuocolo A, Trimarco B, Perrone Filardi P: The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. Circulation.Cardiovascular imaging, 6: 574-582 (2013)

36. Goff D C,Jr, Lloyd-Jones D M, Bennett G, Coady S, D'Agostino R B, Gibbons R, Greenland P, Lackland D T, Levy D, O'Donnell C J, Robinson J G, Schwartz J S, Shero S T, Smith S C,Jr, Sorlie P, Stone N J, Wilson P W, Jordan H S, Nevo L, Wnek J, Anderson J L, Halperin J L, Albert N M, Bozkurt B, Brindis R G, Curtis L H, DeMets D, Hochman J S, Kovacs R J, Ohman E M, Pressler S J, Sellke F W, Shen W K, Smith S C,Jr, Tomaselli G F, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 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. Circulation, 129: 49-73 (2014)

37. Gohlke H, Albus C, Bönner G, Darius H, Eckert S, Gerber A, Gohlke-Bärwolf C, Gysan D, Hahmann H, Kübler W, Lauterbach K, Mathes P, Predel H, Sauer G, Schacky von C, Schuler G, Siegrist J, Silber S, Tschöpe D, Thiery J, Wirth A: Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen; Available from:

http://leitlinien.dgk.org/2007/risikoadjustierte-pravention-von-herz-und-kreislauferkrankungen; (16.01.2016). (2007)

38. Greenwood J P, Ripley D P, Berry C, McCann G P, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley J R, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett C C, Cairns D A, Sharples L D, Brown J M, CE-MARC 2 Investigators: Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial. Jama, 316: 1051-1060 (2016)

39. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes S W, Thomson L E, Germano G, Friedman J D, Cohen I, Berman D S: Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology, 13: 768-778 (2006)

40. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw L J, Stone G W, Thomson L E, Friedman J D, Hayes S W, Cohen I, Germano G, Berman D S: Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. European heart journal, 32: 1012-1024 (2011)

41. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M: Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, 12: 29-42 (2010)

42. Herold G: Innere Medizin; eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln, S. 232-256 (2012)

43. Hofer S, Benzer W, Schussler G, von Steinbuchel N, Oldridge N B: Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 12: 199-212 (2003)

44. Hueb W, Lopes N, Gersh B J, Soares P R, Ribeiro E E, Pereira A C, Favarato D, Rocha A S, Hueb A C, Ramires J A: Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation, 122: 949-957 (2010)

45. Hussain S T, Paul M, Plein S, McCann G P, Shah A M, Marber M S, Chiribiri A, Morton G, Redwood S, MacCarthy P, Schuster A, Ishida M, Westwood M A, Perera D, Nagel E: Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. Journal of cardiovascular magnetic resonance, 14.1: 65 (2012)

46. Kimble L P, Dunbar S B, Weintraub W S, McGuire D B, Fazio S, De A K, Strickland O: The Seattle angina questionnaire: reliability and validity in women with chronic stable angina. Heart disease (Hagerstown, Md.), 4: 206-211 (2002)

47. Klein C: Assessment of Myocardial Viability With Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Comparison With Positron Emission Tomography. Circulation, 105: 162-167 (2002)

48. Lin G A, Dudley R A, Lucas F L, Malenka D J, Vittinghoff E, Redberg R F: Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. Jama, 300: 1765-1773 (2008)

49. Lipinski M J, McVey C M, Berger J S, Kramer C M, Salerno M: Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology, 62: 826-838 (2013)

50. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, Marber M, Nagel E, Rezavi R, Redwood S, Plein S: High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. Journal of the American College of Cardiology, 57: 70-75 (2011)

51. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty A M, Kjeldsen S E, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R E, Struijker Boudier H A, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen S D, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano J L, Kjeldsen S E, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty A M, Laurent S, Lindholm L H, Mancia G, Manolis A, Nilsson P M, Redon J, Schmieder R E, Struijker-Boudier H A, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion J M, Manolis A J, Nilsson P M, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano J L, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of,Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of,Cardiology: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 28: 1462-1536 (2007)

52. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D E, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S E, Laurent S, Manolis A J, Nilsson P M, Ruilope L M, Schmieder R E, Sirnes P A, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson P M, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen M H, Schmieder R E, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano J L, Achenbach S, Baumgartner H, Bax J J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A W, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli M F, Ponikowski P, Sirnes P A, Tamargo J L, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement D L, Coca A, Gillebert T C, Tendera M, Rosei E A, Ambrosioni E, Anker S D, Bauersachs J, Hitij J B, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux G A, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes A W, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen M H, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu B A, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood D A: 2013 ESH/ESC

guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 34: 2159-2219 (2013)

53. Marwan M, Achenbach S, Korosoglou G, Schmermund A, Schneider S, Bruder O, Hausleiter J, Schroeder S, Barth S, Kerber S, Leber A, Moshage W, Senges J: German cardiac CT registry: indications, procedural data and clinical consequences in 7061 patients undergoing cardiac computed tomography. The international journal of cardiovascular imaging, (2017)

54. Marwick T H, Cho I, O Hartaigh B, Min J K: Finding the Gatekeeper to the Cardiac Catheterization Laboratory: Coronary CT Angiography or Stress Testing? Journal of the American College of Cardiology, 65: 2747-2756 (2015)

55. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira J R, Gersh B J, Gitt A K, Hulot J S, Marx N, Opie L H, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart D P, van der Wall E E, Vrints C J, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J L, Achenbach S, Baumgartner H, Bax J J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A W, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli M F, Ponikowski P, Sirnes P A, Tamargo J L, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys M J, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey J R, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James S K, Kervinen K, Kolh P, Kristensen S D, Lancellotti P, Maggioni A P, Piepoli M F, Pries A R, Romeo F, Ryden L, Simoons M L, Sirnes P A, Steg P G, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A and Zamorano J L. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease - addenda: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/ANGINA2013_Stable_Coronary_Artery_Disease_web_addenda.pdf (18.2.2018)

56. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira J R, Gersh B J, Gitt A K, Hulot J S, Marx N, Opie L H, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart D P, van der Wall E E, Vrints C J, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J L, Achenbach S, Baumgartner H, Bax J J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A W, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli M F, Ponikowski P, Sirnes P A, Tamargo J L, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys M J, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey J R, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James S K, Kervinen K, Kolh P, Kristensen S D, Lancellotti P, Maggioni A P, Piepoli M F, Pries A R, Romeo F, Ryden L, Simoons M L, Sirnes P A, Steg P G, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano J L: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European heart journal, 34: 2949-3003 (2013)

57. Moran A E, Forouzanfar M H, Roth G A, Mensah G A, Ezzati M, Flaxman A, Murray C J, Naghavi M: The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. Circulation, 129: 1493-1501 (2014)

58. Moschetti K, Favre D, Pinget C, Pilz G, Petersen S E, Wagner A, Wasserfallen J B, Schwitter J J: Comparative cost-effectiveness analyses of cardiovascular magnetic

resonance and coronary angiography combined with fractional flow reserve for the diagnosis of coronary artery disease. Journal of cardiovascular magnetic resonance, 16: 13 (2014)

59. Moschetti K, Petersen S E, Pilz G, Kwong R Y, Wasserfallen J B, Lombardi M, Korosoglou G, Van Rossum A C, Bruder O, Mahrholdt H, Schwitter J: Cost-minimization analysis of three decision strategies for cardiac revascularization: results of the "suspected CAD" cohort of the european cardiovascular magnetic resonance registry. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, 18: 3-015-0222-1 (2016)

60. Nagel E. Stress Perfusion Imaging to Guide the Management of Patients With Stable Coronary Artery Disease - American College of Cardiology; Presented by Dr. Eike C. Nagel at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2017), Washington, DC, March 17, 2017. http://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2017/03/16/14/42/MR-INFORM (8.12.2017)

61. National Institute for Health and Care Excellence. Chest pain of recent onset Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update): https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/full-guideline-pdf-245282221 (7.2.2018)

62. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H, Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators: Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. JACC.Cardiovascular interventions, 1: 469-479 (2008)

63. Nowbar A N, Howard J P, Finegold J A, Asaria P, Francis D P: 2014 Global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: Statistics from World Health Organisation and United Nations. International journal of cardiology, 174: 293-298 (2014)

64. Ogilby J D, Heo J, Iskandrian A S: Effect of adenosine on coronary blood flow and its use as a diagnostic test for coronary artery disease. Cardiovascular research, 27: 48-53 (1993)

65. Patel M R, Dai D, Hernandez A F, Douglas P S, Messenger J, Garratt K N, Maddox T M, Peterson E D, Roe M T: Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. American Heart Journal, 167: 846-852 (2014)

66. Patel M R, Peterson E D, Dai D, Brennan J M, Redberg R F, Anderson H V, Brindis R G, Douglas P S: Low diagnostic yield of elective coronary angiography. The New England journal of medicine, 362: 886-895 (2010)

67. Pijls N H, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J W, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B: Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. Journal of the American College of Cardiology, 49: 2105-2111 (2007)

68. Pilz G, Patel P A, Fell U, Ladapo J A, Rizzo J A, Fang H, Gunnarsson C, Heer T, Hoefling B: Adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging in suspected coronary artery disease: a net cost analysis and reimbursement implications. The international journal of cardiovascular imaging, 27: 113-121 (2011)

69. Plourde G, Pancholy S B, Nolan J, Jolly S, Rao S V, Amhed I, Bangalore S, Patel T, Dahm J B, Bertrand O F: Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England), 386: 2192-2203 (2015)

70. Pontone G, Andreini D, Bartorelli A L, Bertella E, Cortinovis S, Mushtaq S, Foti C, Annoni A, Formenti A, Baggiano A, Conte E, Bovis F, Veglia F, Ballerini G, Fiorentini C, Agostoni P, Pepi M: A long-term prognostic value of CT angiography and exercise ECG in patients with suspected CAD. JACC.Cardiovascular imaging, 6: 641-650 (2013)

71. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw R E, Bangalore S: Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circulation.Cardiovascular interventions, 5: 476-490 (2012)

72. Ryden L, Grant P J, Anker S D, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H P, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva M S, Taskinen M R, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano J L, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J L, Achenbach S, Baumgartner H, Bax J J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A W, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli M F, Ponikowski P, Sirnes P A, Tamargo J L, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, De Backer G, Sirnes P A, Ezquerra E A, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba D C, Hasdai D, Hoes A W, Kjekshus J K, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson P M, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo J L, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb R G: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal, 34: 3035-3087 (2013)

73. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M J, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori S G, Blanc J J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano J L, Deckers J W, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey J R, Graham I, Monteiro P F, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D, Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal, 28: 88-136 (2007)

74. Saraste A, Nekolla S, Schwaiger M: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial infarction and viability. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology, 15: 105-117 (2008)

75. Scott D A, Evered L, Maruff P, MacIsaac A, Maher S, Silbert B S: Cognitive Function Before and After Left Heart Catheterization. Journal of the American Heart Association, 7: e008004 (2018)

76. Shaw L J, Berman D S, Maron D J, Mancini G B, Hayes S W, Hartigan P M, Weintraub W S, O'Rourke R A, Dada M, Spertus J A, Chaitman B R, Friedman J, Slomka P, Heller G V, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk W J, Schwartz R G, Knudtson M, Veledar E, Bates E R, McCallister B, Teo K K, Boden W E, COURAGE Investigators: Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation, 117: 1283-1291 (2008)

77. Spertus J A, Maron D J, Cohen D J, Kolm P, Hartigan P, Weintraub W S, Berman D S, Teo K K, Shaw L J, Sedlis S P, Knudtson M, Aslan M, Dada M, Boden W E, Mancini G B, Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Investigators and Coordinators: Frequency, predictors, and consequences of crossing over to revascularization within 12 months of randomization to optimal medical therapy in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. Circulation.Cardiovascular quality and outcomes, 6: 409-418 (2013)

78. Spertus J A, Winder J A, Dewhurst T A, Deyo R A, Prodzinski J, McDonell M, Fihn S D: Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology, 25: 333-341 (1995)

79. Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, Brown K A, Kwong R Y: Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. Circulation, 120: 1390-1400 (2009)

80. Stergiopoulos K, Boden W E, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, Hardison R M, Abbott J D, Brown D L: Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. JAMA internal medicine, 174: 232-240 (2014)

81. Stergiopoulos K, Brown D L: Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine, 172: 312-319 (2012)

82. Takx R A, Blomberg B A, El Aidi H, Habets J, de Jong P A, Nagel E, Hoffmann U, Leiner T: Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. Circulation.Cardiovascular imaging, 8: e002666 (2015)

83. Thomas S, Gokhale R, Boden W E, Devereaux P J: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. The Canadian journal of cardiology, 29: 472-482 (2013)

84. Velazquez E J, Lee K L, Deja M A, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali I S, Pohost G, Gradinac S, Abraham W T, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie M C, O'Connor C M, Panchavinnin P, She L, Bonow R O, Rankin G R, Jones R H, Rouleau J L, STICH Investigators: Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. The New England journal of medicine, 364: 1607-1616 (2011)

85. Walker S, Girardin F, McKenna C, Ball S G, Nixon J, Plein S, Greenwood J P, Sculpher M: Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the CE-MARC study. Heart (British Cardiac Society), 99: 873-881 (2013)

86. Wang J, Liu H Y, Lv H, Xiang B, Gruwel M, Tomanek B, Deslauriers R, Tian G H: Identification of chronic myocardial infarction with extracellular or intravascular contrast agents in magnetic resonance imaging. Acta Pharmacologica Sinica, 29: 65-73 (2008)

87. Wang J, Xiang B, Lin H Y, Liu H, Freed D, Arora R C, Tian G: Pathological mechanism for delayed hyperenhancement of chronic scarred myocardium in contrast agent enhanced magnetic resonance imaging. PloS one, 9: e96463 (2014)

88. Weintraub W S, Spertus J A, Kolm P, Maron D J, Zhang Z, Jurkovitz C, Zhang W, Hartigan P M, Lewis C, Veledar E, Bowen J, Dunbar S B, Deaton C, Kaufman S, O'Rourke R A, Goeree R, Barnett P G, Teo K K, Boden W E, COURAGE Trial Research Group, Mancini G B: Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. The New England journal of medicine, 359: 677-687 (2008)

89. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli M F, Pirlet C, Pomar J L, Reifart N, Ribichini F L, Schalij M J, Sergeant P, Serruys P W, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu B A, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes P A, Tendera M, Vardas P E, Widimsky P, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes M J, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef S A M, Neumann F -, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek J J, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley D J, Windecker S, Zembala M: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European heart journal, 31: 2501-2555 (2010)

90. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J -, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S J, Juni P, Kappetein A P, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F -, Richter D J, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini G G, Taggart D P, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J L, Achenbach S, Baumgartner H, Bax J J, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A W, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A,

Nihoyannopoulos P, Piepoli M F, Ponikowski P, Sirnes P A, Tamargo J L, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, EACTS Clinical Guidelines Committee, Sousa Uva M, Document reviewers, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan A J, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns R -, Wagner H -, Wassmann S, Wendler O, Zamorano J L, Weidinger F, Ibrahimov F, Legrand V, Terzi I, Postadzhiyan A, Skoric B, Georgiou G M, Zelizko M, Junker A, Eha J, Romppanen H, Bonnet J -, Aladashvili A, Hambrecht R, Becker D, Gudnason T, Segev A, Bugiardini R, Sakhov O, Mirrakhimov A, Pereira B, Felice H, Trovik T, Dudek D, Pereira H, Nedeljkovic M A, Hudec M, Cequier A, Erlinge D, Roffi M, Kedev S, Addad F, Yildirir A, Davies J: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European heart journal, 35: 2541-2619 (2014)

91. Windecker S, Stortecky S, Stefanini G G, da Costa B R, Rutjes A W, Di Nisio M, Silletta M G, Maione A, Alfonso F, Clemmensen P M, Collet J P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein A P, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F J, Richter D, Schauerte P, Sousa Uva M, Taggart D P, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P: Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. British medical journal, 348: g3859 (2014)

7. Danksagung

Wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

8. Lebenslauf

Wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.