

Bildgebende Modalitäten zur KHK-Detektion

Kardiovaskuläres Imaging beim Diabetiker

Weltweit leben zurzeit schätzungsweise 400 Millionen Menschen mit einem Diabetes mellitus und die Prävalenz ist unvermindert stark steigend. Ca. 90% der Patienten leiden unter einem Diabetes mellitus Typ 2, welcher mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Letzteres wiederum stellt die Haupttodesursache bei Diabetikern dar. Zusätzlich zur höheren Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) weisen die Patienten zudem oft auffallend diffuse und ausgeprägte Koronarsklerose auf, haben zum Zeitpunkt der Diagnose meist ein weit fortgeschrittenes Stadium erreicht und sind überdies nicht selten asymptomatisch bis zum Zeitpunkt eines Myokardinfarkts oder plötzlichen Herztodes. Der nachfolgende Artikel gibt einen kurzen Überblick zu den verfügbaren bildgebenden Modalitäten zur Detektion einer KHK und die aktuelle Datenlage sowie Empfehlungen für das Screening von asymptomatischen Diabetikern.



Dans le monde entier actuellement environ 400 millions de personnes sont atteintes de diabète sucré et la prévalence se poursuit sans relâche en hausse. Environ 90% des patients souffrent de diabète sucré de type 2, qui est associé à un risque cardiovasculaire accru de façon significative. Ce dernier à son tour est la principale cause de décès chez les diabétiques. En plus de la prévalence élevée de la maladie coronarienne (CHD), les patients souvent montrent également une sclérose coronarienne souvent remarquablement diffuse et sévère, ils ont généralement atteint un stade très avancé au moment du diagnostic et sont, qui plus est, souvent asymptomatiques jusqu'au moment d'un infarctus du myocarde ou d'une mort cardiaque subite. L'article suivant donne un bref aperçu sur les modalités d'imagerie disponibles pour la détection de la maladie coronarienne ainsi que les données actuelles et les recommandations pour le dépistage des diabétiques asymptomatiques.

Bildgebende Modalitäten bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit

Der Gold-Standard zur Diagnose einer KHK bleibt die invasive Koronarangiographie mit selektiver Darstellung der grossen epikardialen Koronarien und Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR). Sie bleibt allerdings eine invasive und vergleichsweise teure Methode mit einem kleinen, aber nicht zu unterschätzenden prozeduralen Komplikationsrisiko, weshalb sie generell als primäre Abklärungsstrategie bei vermuteter KHK lediglich bei sehr hoher Vortestwahrscheinlichkeit (> 85%) eingesetzt werden soll (1). Hingegen empfehlen die aktuellen Richtlinien bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15–85% eine nicht-invasive Abklärung, idealerweise mittels bildgebender Modalitäten. Letztere können unterschieden werden in funktionelle und anatomische



PD Dr. med. Ronny R. Büchel
Zürich

Untersuchungen. Die computertomographische (CT) Koronarangiographie erlaubt als anatomischer Test eine direkte Visualisierung der Koronarien, wobei die immensen technischen Fortschritte der letzten Jahre eine stetige Verbesserung der Bildqualität bei kontinuierlich sinkender Strahlenbelastung (aktuell routinemässig unter 1 Millisievert möglich) mit sich gebracht haben (Abb. 1).

Der grösste Vorteil der CT-Koronarangiographie liegt in ihrem exzellenten negativ prädiktiven Wert von gegen 100%, was den sicheren Ausschluss einer KHK erlaubt. Wird die CT des Herzens ohne Kontrastmittel durchgeführt, so kann das Ausmass der Koronarverkalkungen dargestellt und mit Hilfe des sog. Kalzium-Scores quantifiziert werden. Dieser wiederum erlaubt den Vergleich zu einer Normalpopulation und ist daher eine wichtige und etablierte Methode zur kardiovaskulären Risikostratifizierung. Die funktionellen Tests hingegen basieren nicht auf der Visualisierung

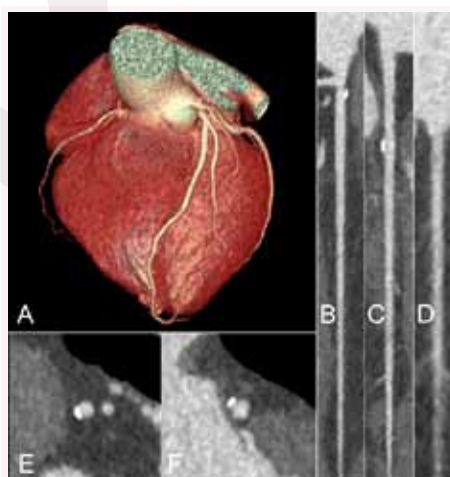


Abb. 1: CT-Koronarangiographie eines 51-jährigen Diabetikers mit unklarer Belastungsdyspnoe.

Das Volume-Rending (A) gibt einen Überblick über die Koronaratomie dieses Linksversorgers. Die multiplanaren Rekonstruktionen zeigen insgesamt nur leichte Koronarsklerose mit jeweils verkalkten Plaques im R. interventricularis anterior (RIVA, B) und R. circumflex (RCX, C). Die kleine A. coronaria dextra (ACD, D) präsentiert sich kalk- und stenosefrei. Die Querschnitte auf Höhe der Läsionen zeigen eindeutig, dass sowohl die Plaque im RIVA (E) als auch im RCX (F) nicht-stenosierend sind. Strahlendosis 0.45 Millisievert, 40ml Kontrastmittel, BMI 22.8 kg/m² und Herzfrequenz 60/min.

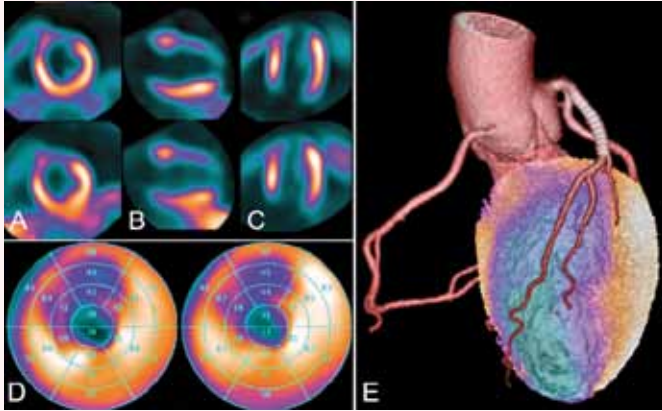


Abb. 2: Myokardperfusionsuntersuchung mittels $^{13}\text{N-NH}_3$ -PET bei einer 59-jährigen Diabetikerin mit St.n. Vorderwandinfarkt und nun erneut Belastungsdyspnoe.

Die ausgewählten Kurzachsen (A) sowie vertikalen (B) und horizontalen (C) Kurzachsenschnitte zeigen in Ruhe (jeweils unten) und unter Stimulation mit Adenosin (jeweils oben) einen fixierten Perfusionsdefekt (violett und grün bis schwarz), entsprechend einer Myokardnarbe des Apex, der Vorderwand und des anterioren Septums. Die übrigen Versorgungsgebiete sind normal perfundiert (gelb), was im gesamten Ausmass auch in den sog. Polar plots (D) unter Stimulation (links) und in Ruhe (rechts) eindeutig zur Darstellung kommt. Eine Ischämie als Ursache der Beschwerden ist damit ausgeschlossen. Die Hybridbildgebung mittels CT-Koronarangiographie (E) zeigt schliesslich, dass die Myokardnarbe eindeutig ins Versorgungsgebiet des vormals gestenteten R. interventricularis anterior fällt.

von Koronarstenosen, sondern auf dem Prinzip der Detektion der hämodynamischen Konsequenz einer solchen, also der Ischämie. Führt man sich die ischämische Kaskade vor Augen, bei der Perfusionsabnormalitäten, gefolgt von systolischer Dysfunktion, sehr früh, EKG-Veränderungen aber erst viel später auftreten, so wird klar, dass die Beurteilung der myokardialen Perfusion insbesondere mittels Positronenemissionstomographie (PET) (Abb. 2) und Single-photon-emission-computed-tomography (SPECT), aber auch die «first-pass»-Perfusionsabklärung mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) sehr sensitive Methoden zur Detektion einer KHK sind, gefolgt von der Stress-Echokardiographie. Hingegen ist das Belastungs-EKG deutlich weniger sensitiv, was im Besonderen für Diabetiker gilt.

Aktuelle Datenlage und Empfehlungen

Soll die Frage geklärt werden, ob ein KHK-Screening bei asymptotischen Diabetikern adäquat und sinnvoll ist, so hängt dies massgeblich davon ab, ob ein solches Screening die Prognose verbessern kann. Daten hierzu liefert eine übersichtliche Zahl von insgesamt 5 prospektiv randomisierten und kontrollierten Studien, deren Resultate im Folgenden kurz dargelegt werden sollen:

In einer vergleichsweise kleinen Studie von Faglia et al. (2) wurden 141 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 randomisiert in eine Kontrollgruppe und in eine KHK-Screening-Gruppe, in der das Management mittels Stressechokardiographie oder Belastungs-EKG festgelegt wurde. Über einen mittleren Zeitraum von gut 4.5 Jahren traten in der Kontrollgruppe 11 Ereignisse auf, in der Screening-Gruppe waren es mit 4 Ereignissen signifikant weniger (relatives Risiko 0.226 [95% CI 0.707–0.719]; $p=0.012$).

In der DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) Studie (3) wurden 1123 asymptomatisch Diabetiker randomisiert in eine Kontrollgruppe und in eine Screening-Gruppe, in der das Management anhand der Resultate einer Myokardperfusions-SPECT festgelegt wurde. Über einen mittleren Zeitraum von 4.8 Jahren traten in der Screening-Gruppe 8 kardiale Todesfälle und 7 Myokardinfarkte auf, in der Kontrollgruppe waren es 7 kardiale Todesfälle und 10 Myokardinfarkte (hazard ratio 0.88 [95% CI, 0.44–1.88; $p=0.73$]).

Im FACTOR-64 Trial (4) wurden insgesamt 900 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 randomisiert in je eine Screening-Gruppe, in der das Management (d.h. standardmässige oder aggressive Medikation oder invasive Koronarangiographie) von den Resultaten einer CT-Koronarangiographie abhängig gemacht wurde, und in eine Kontrollgruppe, in der optimales Diabetes-Management gemäss nationalen Richtlinien angewandt wurde. Über einen mittleren Zeitraum von 4 Jahren waren die kardiovaskulären Ereignisraten mit 6.2% in der Screening-Gruppe versus 7.6% in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0.80 [95%CI, 0.49–1.32]; $p=0.38$) nicht signifikant unterschiedlich.

Ebenfalls negativ waren die Resultate des DADDY-D (Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed earlyY in Diabetic patients?) Trial (5), in dem insgesamt 520 asymptomatische Diabetiker in eine Kontrollgruppe und in eine Screening-Gruppe randomisiert wurden. In der Letzteren wurde bei Nachweis einer stummen Ischämie (in 20 von 262 Patienten, 7.6%) mittels Belastungs-EKG ggf. revaskularisiert (in 12 Patienten, 4.6%), während die Kontrollgruppe weiter beobachtet wurde. Über einen mittleren Zeitraum von 3.6 Jahren traten in der Kontrollgruppe 14 (5.4%) Ereignisse auf, in der Screening-Gruppe waren es deren 12 (4.6%) (hazard ratio 0.849 [95%CI, 0.393–1.827]; $p=0.678$).

Erwähnenswert ist, dass sowohl bei FACTOR-64 wie auch bei DADDY-D die jeweils tiefen Rekrutierungsdaten durch verlängerte Nachverfolgungszeiten kompensiert wurden.

Der DYNAMIT (Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type-2 diabetes?) Trial (6) schliesslich hatte zum Ziel, Diabetiker in eine Kontrollgruppe und eine Screening-Gruppe zu randomisieren, wobei letztere mittels Belastungs-EKG oder Myokardperfusions-SPECT untersucht werden sollte. Die Studie wurde allerdings bei geplanten 3000 Patienten frühzeitig abgebrochen aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung sowie einer Ereignisrate, welche deutlich tiefer war als erwartet. Es zeigte sich in der bis dahin rekrutierten Population ($n=628$) kein signifikanter Unterschied bez. der Prognose zwischen den beiden Gruppen (hazard ratio = 1.00 [95%CI, 0.59–1.71]).

In Konklusion waren damit alle Studien, mit Ausnahme der kleinen Studie von Faglia et al, negativ und so lässt sich vor dem Hintergrund dieser Resultate annehmen, dass das systematische Screening hinsichtlich stummer Ischämie bei Diabetikern keinen prognostischen Benefit zu erbringen vermag. Dem entsprechen die aktuellen Richtlinien insofern, als dass sie eher restriktive Empfehlungen zum Screening von asymptotischen Diabetikern geben: Die europäischen und amerikanischen kardiologischen Gesellschaften empfehlen zur Zeit kein systematisches Screening, erachten aber zumindest das Kalzium-Scoring und bildgebende Stress-Tests als möglicherweise sinnvoll (1, 7). Anders die American Diabetes Association, welche ein Screening grundsätzlich nicht empfiehlt (8).

Limitationen und Ausblick

Es gilt allerdings zu erwähnen, dass in allen oben erwähnten Studien die jährlichen Ereignisraten sehr tief waren (z.B. in DIAD und FACTOR-64 jeweils <1%). In FACTOR-64 und DADDY-D traten Rekrutierungsprobleme auf, weshalb das Follow-Up verlängert werden musste und DYNAMIT musste gar frühzeitig gestoppt werden. Es ist vor diesem Hintergrund nicht unwahrscheinlich, dass die Studien jeweils für sich genommen nicht genügend statistische Power hatten, um kleine Unterschiede im Outcome detektieren zu können. Gepoolte Auswertungen in Form von Meta-Analysen (die notabene in Vorbereitung sind), könnten hier die statistischen Limitationen der genannten Studien überwinden und allenfalls weitere Antworten liefern. Schliesslich werden aber weitere grosse prospektiv randomisierte und kontrollierte Studien mit adäquater Power unumgänglich sein, um den potentiellen Benefit eines Screenings nicht nur auf kardiovaskuläre Ereignisse, sondern schliesslich auch auf die Mortalität evaluieren zu können. Die Bücher sind hier also noch keineswegs geschlossen.

PD Dr.med. Ronny R. Büchel

Klinik für Nuklearmedizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
ronny.buechel@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- (1) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- (2) Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J* 2005;149:e1-6.
- (3) Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55.
- (4) Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2234-43.
- (5) Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med* 2015;26:407-13.
- (6) Lievre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.
- (7) Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584-636.
- (8) American Diabetes A. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S60-71.

Take-Home Message

- ◆ Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit bei Diabetikern ist hoch. Gleichzeitig ist die Koronarsklerose zum Diagnosezeitpunkt oft weit fortgeschritten und die Patienten bleiben oligo- bis asymptomatisch
- ◆ Zur Evaluation einer vermuteten koronaren Herzkrankheit steht alternativ zur invasiven Koronarangiographie heute eine ganze Reihe von nicht-invasiven bildgebenden Modalitäten zur Verfügung
- ◆ Für asymptomatische Diabetiker zeigen die zurzeit verfügbaren Resultate von randomisierten kontrollierten Studien im Einzelnen keinen positiven Effekt eines Screenings auf die Prognose, wobei aufgrund der tiefen Ereignisraten die statistische Power der Einzelstudien aber in Frage gestellt werden muss
- ◆ Die aktuellen Richtlinien der europäischen und amerikanischen kardiologischen Gesellschaften empfehlen zurzeit kein uneingeschränktes Screening von asymptomatischen Diabetikern

Message à retenir

- ◆ La prévalence de la maladie coronarienne chez les patients diabétiques est élevée. En même temps, la sclérose coronaire est souvent bien avancée au temps du diagnostic et les patients restent avec peu ou sans symptômes
- ◆ Pour l'évaluation d'une maladie coronarienne supposée aujourd'hui toute une gamme de modalités d'imagerie non-invasives est disponible en alternative à la coronarographie envahissante
- ◆ Pour les diabétiques asymptomatiques les résultats actuellement disponibles des essais contrôlés randomisés montrent, dans le cas particulier, pas d'effet positif du dépistage sur la prévision, pourtant la puissance statistique des études individuelles doit être remise en question en raison des taux d'événements faibles
- ◆ Les lignes directrices actuelles des sociétés européennes et américaines de cardiologie recommandent actuellement aucun dépistage illimité des diabétiques asymptomatiques