



Der Beitrag der Vascular Risk Foundation zur Entwicklung der Atherosklerose-Bildgebungsforschung und Bekämpfung der Atherosklerose-Epidemie in der Schweiz

Autor: Michel Romanens, Präsident, Varifo (michel.romanens@hin.ch)

Copyright: nur mit Angabe der Quelle: www.docfind.ch/VarifoScientific.pdf

Olten, 05.05.2019

Einleitung

Der vorliegende Text gibt einen geschichtlichen Überblick zur Bildgebung der Atherosklerose und die damit verbundenen wissenschaftlichen Arbeiten im Rahmen meiner ärztlichen Tätigkeit als Kliniker, Präventivmediziner und Kardiologe.

Hintergrund

Mit dem Abschluss des medizinischen Staatsexamens im Jahr 1979 ergab sich die Möglichkeit, meine Doktorarbeit über 4'000 Basler Schülerinnen und Schüler zu deren Medikamentenkonsum am Institut für Sozial- und Präventivmedizin (Prof. G. Ritzel, Prof. U. Ackermann-Liebrich) durchzuführen ¹. Gleichzeitig hatte ich die Möglichkeit, während zwei Jahre das Handwerk des Public Health zu erlernen. Es folgten noch weitere Public Health Studien, u.a. ein Tageszensus zur Fehlbelegung von Spitalbetten mit Prof. Leu und Prof. Gutzwiller ² im Jahr 1983 sowie eine Arbeit zur Epidemiologie letaler Missbildungen bei Neugeborenen in der Schweiz ³. Ab 1983 folgte die klinische Ausbildung mit Paraplegie, Chirurgie, Innere Medizin, Geriatrie und Kardiologie.

Erste Erfahrungen mit Imaging

Im Stadtspital Triemli ergab sich die Möglichkeit, im Rahmen der Ausbildung zum Kardiologen Ultraschall-Untersuchungen der Halsschlagadern durchzuführen, damals im Zusammenhang mit der Fragestellung von pathognomonischen Zeichen bei der Riesenzell-Arteriitis. Mein Interesse für die Bildgebung war geweckt. Gleichzeitig folgte eine Ausbildung zum Nuklearkardiologen, damals mit dem Aufkommen der neuen SPECT Methode. Es folgten Studienaufenthalte im Ausland zur Erlernung des kardiovaskulären Magnetresonanz (Monaco 1994) und Nuklearkardiologie (Mailand 1994). Als Glückfall für die Erweiterung meiner Imaging Kenntnisse war die Eröffnung meiner Arztpraxis am Röntgeninstitut in Olten 1994, wo ich die Nuklearkardiologie selbständig durchführen konnte mit mittlerweile rund 10'000 eigenen SPECT Untersuchungen mit Tc-SestaMIBI und diversen Publikationen dazu, u.a. eine Validierungsstudie mit Outcome-Daten ^{4,5}. Ab 1996 Beginn der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie am Herzen mit Teilnahme an diversen Multicenter-Phase III Studien, u.a.m in der Eplerenon-Studie ⁶ und einer Arbeit zum «coronary connector» mit Prof. Carrel ⁷, wo wir die rechte Kranzarterie auf ihre Durchgängigkeit mittels Adenosin Koronarflussmessung prüften (Abbildung 1) sowie weitere Publikationen der CMR Bildgebung, z.B. bei einem jungen Gleisarbeiter mit Koarktation ⁸.

Abbildung 1: Adenosin Koronarflussmessung nach Bypass-Operation mit Connector-Technik ⁷

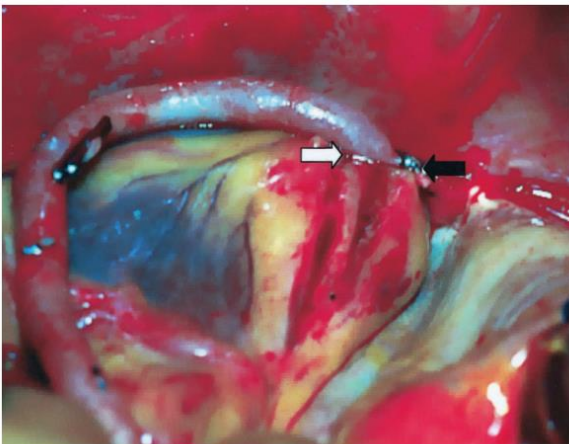


Figure 4. Intraoperative view of a side-to-side mechanical connection between an SVG and the right coronary artery (white arrow). The distal end of the graft has been closed with a connector after retrieving the delivery catheter (black arrow).

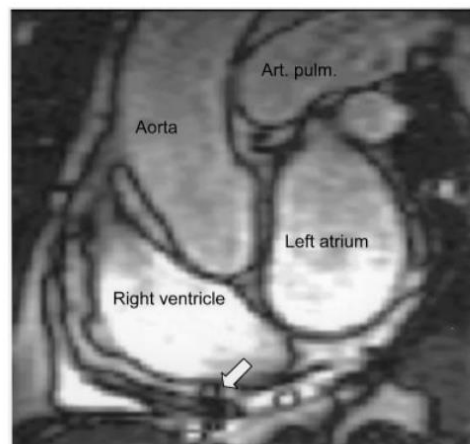


Figure 6. Three-month postoperative high-resolution MRI of a vein graft to the RCA with signal void due to coronary connector (white arrow).

Im Jahr 2000 erfolgten erste Erfahrungen mit dem damals revolutionären 4-Schichten Computertomographen zur Bildgebung der Koronararterien, insbesondere zur Quantifizierung von Koronarverkalkungen und zum Ausschluss von Koronarstenosen. Damals auch Auslandsbesuche bei Pionieren dieser Techniken in Australien und Kalifornien (M. Budoff, D. Berman, L. Shaw). Erste Vergleichsstudie von Koronar-CT mit Calcium-Scoring und Intima-Media Dicke der Halsschlagadern zusammen mit Prof. E. Battegay ⁹, welche auch im Rahmen der schweizerischen Präventionsrichtlinien zur Berechnung eines nationalen Korrekturfaktors für den AGLA Rechner verwendet wurde. Damals auch Teilnahme bei der AGLA im Rahmen der Erarbeitung von nationalen kardiovaskulären Präventionsrichtlinien in den

Räumen der Rodiag Röntgeninstituts in Olten. Damals auch Beauftragter für das kardiovaskulären Risiko-Imaging der AGLA mit diversen Publikationen^{10–13}. Im Jahr 2002 wurde zudem die erste Outcome Studie zur TPA-Methode von D. Spence publiziert¹⁴, welche ich seither in meine Praxis übernommen habe mit mittlerweile über 12'000 klinischen Tests mit TPA in der kardiologischen Grundversorgung.

Erste Vergleichsstudie in der Schweiz: TPA und Ca-Score

Dank den Möglichkeiten am Röntgeninstitut Olten konnte die vergleichende Wertigkeit von TPA mit Ca-Score in einem Pilotprojekt erarbeitet werden (Abbildung 2). Zu dieser Arbeit gab es noch ein Editorial von Prof. T. Lüscher in der Cardiovascular Medicine: «In einer weiteren Arbeit dieses Heftes der Kardiovaskulären Medizin berichten Romanens und Mitarbeiter über das computertomographische Imaging von Risikopatienten. Dabei vergleichen sie die Ergebnisse des Calcium-Scores mit den Risikotabellen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der internationalen Arteriosklerose Gesellschaft (International Society of Atherosclerosis). Diese praktisch relevante Arbeit zeigt, dass

Abbildung 2: Vergleich von TPA (Plaquetflächen in der Halsschlagader, links) und von Koronarverkalkungen (massive RIVA-Verkalkungen im CT bei einem jungen Diabetiker, rechts), Abbildungen aus der Originalarbeit¹⁵.



dem nicht-invasiven kardialen Imaging in Zukunft auch in der Prognostik kardialer Ereignisse eine zunehmende Bedeutung zukommen könnte. So dürfte – falls sich die Ergebnisse erster Studien in grossen prospektiven Untersuchungen bestätigen sollten – bald die Risikostratifizierung für Therapieentscheidungen blutdrucksenkender Mittel, Cholesterinsenker und anderen Medikamenten auch Ergebnisse des Imagings mit in Betracht ziehen»¹⁶. 2011 wurde dann noch eine Studie publiziert, die die Bedeutung der LDL-Senkung im Vergleich zu anderen Risikofaktoren bei Personen mit verschiedenen Graden der Atherosklerose publiziert¹⁷ und in einem Pilotprojekt die TPA extern prognostisch validiert¹⁸. Über die Jahre wurden alle Datensätze gesammelt und im Jahr 2014 anhand der TPA Messungen bei 1500 Patientinnen und Patienten das Arterienalter modelliert und publiziert¹⁹. Seit 2002 profitieren Patientinnen und Patienten von Verlaufskontrollen («atherosclerosis tracking») in meiner Praxis, da anhand der Zu- oder Abnahme der Atherosklerose wichtige klinische Informationen zum Risiko-Management vorliegen^{20,21}.

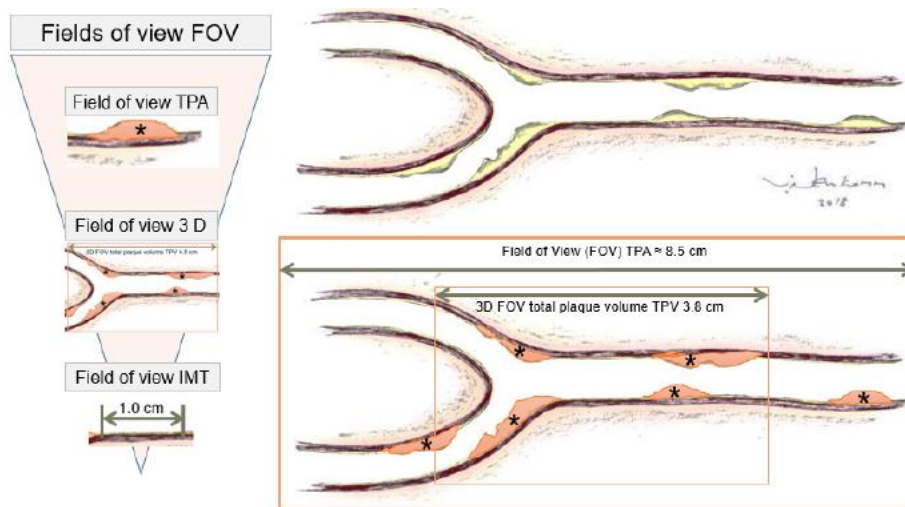
Die Arteris-Datenbank mit über 8'000 Personen aus der Grundversorgung (CH, DE)

Seit 10 Jahren konnte zusammen mit Dr.med. Adam Ansgar die Datenbank der VARIFO um weitere 5'000 Personen mit identischer Untersuchungsmethode erweitert werden (<https://www.arteris.ch>). Dank dieser Datensätze konnten eigene Beobachtungen mit den deutschen Daten extern weiter validiert und die Bedeutung des Imaging im Vergleich zur konventionellen Risikobeurteilung mit Risikotabellen (SCORE, AGLA, FRAMINGHAM ecc) noch besser ermittelt werden. So konnten wir belegen, dass die Risikotabellen nicht nur in der Schweiz eine zu niedrige Sensitivität für die frühzeitige Erfassung der Atherosklerose in den beiden untersuchten Populationen aufweisen²². Kürzlich konnten wir zudem zeigen, dass die Kongruenz der Risikotabellen SCORE und AGLA für den klinischen Entscheid für oder wider Statine sehr häufig nicht vorhanden ist, ein weiterer Aspekt, welcher die hohe Bedeutung des Imaging als Entscheidungshilfe belegt²³. Zudem konnten wir nachweisen, dass das Swiss Medical Board in seinem Statinbericht falsch gerechnet hat, wodurch die Kosteneffizienz der Statine als fälschlicherweise ungenügend erkannt wurde²⁴⁻²⁶.

Work in Progress

Im Jahr 2019 sind bereits zwei weitere Publikationen vom Swiss Medical Weekly Journal «in press». Zum einen geht es um die hohe Kosteneffizienz des Imaging der Halsschlagader mit der TPA Methode, welche mit zwei Methoden berechnet wurde²⁷, zum anderen geht es um eine Übersichtsarbeit (invited review mit dem Titel: «Carotid artery wall thickness: preferable risk indicator for future cardiovascular events?» mit 98 zitierten Arbeiten und diversen Abbildungen.

Abbildung 3: diverse Methoden zur Quantifizierung der Atherosklerose in der Halsschlagader, invited review, Swiss Medical Weekly 2019, in press.



Eine weitere Arbeit betrifft das Risiko für die Schweizerische Bevölkerung, wenn man den falschen Empfehlungen des Swiss Medical Boards folgt (<https://qaly.ch>): Aufgrund eines Gutachtens zu diesem Problem erwarten wir über 10 Jahre mehr als 70'000 vermeidbare kardiovaskuläre Ereignisse in der Schweiz im Segment der 40-

65 jährigen Personen (<https://qaly.ch>). Zudem möchten wir dieses Jahr eine grosse Vergleichsstudie zu TPA und Ca-Score erarbeiten. Eine weitere Arbeit, die im Mai 2019 eingereicht wurde, betrifft die Kosteneffizienz von PCSK9-Inhibitoren in der Primär und Sekundärprävention, mit einem eigenen Modell und dem QALY Modell des Swiss Medical Boards berechnet ²⁸.

Ausblick für die kommenden Jahre

Die Epidemie kardiovaskulärer Erkrankungen ist weltweit eine Tatsache geworden. Die meisten dieser Erkrankungen wären vermeidbar ²⁹. Die VARIFO wird alles daransetzen, dass diese Epidemie mit der Bildgebung möglichst frühzeitig erfasst und behandelt werden kann. Dazu ist es notwendig, dass die Methode einem breiteren Segment der Bevölkerung zugänglich gemacht werden kann. Daran arbeiten wir nun mit verschiedenen Partnern.

Unklar ist das Verhalten der Forscher auf der Universitätsebene, insbesondere die Frage, warum das «atherosclerosis imaging» nicht schon längst Bestandteil des comprehensiven kardiovaskulären Risikoassessment geworden ist. Ein Problem könnte hier die Tatsache bilden, dass es im Curriculum zum Kardiologen keine Möglichkeit gibt, die Bildgebung der Halsschlagader professionell zu erlernen. Dies gehört in das Fachgebiet der Angiologie, welche es sich dem Vernehmen nach verbittet, dass Kardiologen diesen Garten betreten. Dies ist ein Grund, warum nur dank der privaten Initiative der VARIFO die klinische Bedeutung des «atherosclerosis imaging» mit der TPA Methode erfasst werden konnte. Künftig sollte das Curriculum Kardiologie unbedingt die Bildgebung der Halsschlagader beinhalten. Unser Fachwissen stünde jedenfalls zur Verfügung.

Unterstützung finde ich in der Möglichkeit der vergleichenden Klinik am Röntgeninstitut in Olten, wo ich zuständig bin für die kardiovaskuläre Bildgebung (Herz-MRI, Herz-CT) und für die Nuklearkardiologie. Dies gestattet in hohem Masse, diverse Methoden und deren Bedeutung für das «atherosclerosis imaging» im Management von Patientinnen und Patienten in der Prävention und in der Klinik besser zu verstehen. Diese Union praxisrelevanter moderner Bildgebung ist in der Schweiz einzigartig.

Die bisherigen umfangreichen Arbeiten wurden in einem kleinen Team erarbeitet und durch grosszügige Spenden privater Personen und Stiftungen ermöglicht. Für grössere Studien betreffend Outcome Erfassung wäre ein Nationalforschungsprojekt die richtige Ebene, hierfür fehlt uns allerdings das Geld, die Zeit und das Personal.

Ich schliesse deshalb diese geschichtliche Aufarbeitung der VARIFO mit einem dringenden Appell: **jede weitere Unterstützung ist willkommen** (Strategiediskussionen, Teilnahme in der VARIFO als Stiftungsratsmitglied, Spenden).

Literatur

1. Ackermann-Liebrich U, Romanens M, Ritzel G. [A study on the consumption of nonprescriptive drugs by adolescents in basle (author's transl)]. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis*. 1981;70:1131–1136.
2. Romanens M, Gutzwiller F, Leu RE, Schaub T, Sommer JH. [Nursing home patients and acute care hospital beds: Results of a one-day census]. *Sozial- und Präventivmedizin SPM*. 1983;28:292–295.
3. Ackermann-Liebrich U, Romanens M, Paccaud F. Epidemiology of letal congenital malformations in Switzerland [Epidemiologie der letalen Missbildungen in der Schweiz]. *Soz Praventivmed*. 1985;30:9–12.
4. Romanens M, Grädel C, Saner H, Pfisterer M. Comparison of 99mTc-sestamibi lung/heart ratio, transient ischaemic dilation and perfusion defect size for the identification of severe and extensive coronary artery disease. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:907–10.
5. Romanens M, Goerre S, Zellweger M. Long-Term Coronary Risk in Relation to Exercise Test , SestaMIBI Myocardial Perfusion , Lung Uptake , Transient Ischemic Dilation and Left Ventricular Volumes. *Cardiovasc Med*. 2009;12:114–121.
6. Veldhuisen DJ Van, D P, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2010;1–11.
7. Eckstein FS, Bonilla LF, Englberger L, Eberli F, Windecker S, Berg TA, Romanens M, Immer FF, Carrel TP. First clinical results with a new mechanical connector for distal coronary artery anastomoses in CABG. *Circulation*. 2002;106:11–14.
8. Romanens M, Miserez AR, Carrel TP. Fifteen-year-old patient with “ pulseless disease .” *Kardiovaskuläre Medizin*. 2005;8:297–298.
9. Romanens MJ, Berger DC, Battegay EJ. Predictive value of clinical risk assessment tools and guidelines for 10-year coronary heart disease risk in practice-based primary care. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2005;8:180–186.
10. Romanens M, Corti R, Depairon M, Darioli R, Kaufmann B, Rodondi N. Coronary risk assessment with computed tomography in asymptomatic individuals. *Cardiovasc Med*. 2013;16:144–152.
11. Depairon M, Darioli R, Romanens M. Cardiovascular Risk Prediction with Ultrasound. *Cardiovasc Med*. 2010;13:255–264.
12. Romanens M, Noll G, Corti R, Zellweger MJ. Screening Tools for coronary artery disease (CAD) in asymptomatic subjects: the role of stress testing. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2009;327–332.
13. Romanens M, Ackermann F, Spence JD, Darioli R, Rodondi N, Corti R, Noll G, Schwenkglenks M, Pencina M. Improvement of cardiovascular risk prediction: time to review current knowledge, debates, and fundamentals on how to assess test characteristics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2010;17:18–23.
14. Spence JD, Eliasziw M, Diccico M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid

- Plaque Area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33:2916–2922.
15. Romanens M, Ackermann F, Riesen W, Spence JD, Darioli R. Imaging as a cardiovascular risk modifier in primary care patients using predictor models of the European and international atherosclerosis societies. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2007;10:139–150.
 16. Lüscher TF, Kaufmann P, Corti R, Trigo-trindade P. «Cardiac Imaging»: die Qual der Wahl? *Kardiovask Med*. 2007;10:121–125.
 17. Romanens M, Ackermann F, Sudano I, Szucs T, Riesen WF, Darioli R, Schwenkglenks M, Romanensa M, Ackermannb F, Sudanoc I, Szucsd T, Riesene W, Dariolif R, Schwenkglenksg M. LDL-cholesterol and the potential for coronary risk improvement. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2011;14:345–350.
 18. Romanens M, Ackermann F, Schwenkglenks M, Szucs T, Spence JD. Posterior probabilities in sequential testing improve clinical cardiovascular risk prediction using carotid total plaque area and c-statistics. *Cardiovasc Med*. 2011;14:53–57.
 19. Romanens M, Ackermann F, Sudano I, Szucs T, Spence JD. Arterial age as a substitute for chronological age in the AGLA risk function could improve coronary risk prediction. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13967.
 20. Mitchell C, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Post W, Tracy R, Gasset AJ, Ma N, Mcclelland RL, Stein JH. Ultrasound carotid plaque features, cardiovascular disease risk factors and events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 29];276:195–202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.005>
 21. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, Sigurdsson S, Thorsson B, Eiriksdottir G, Gudnason V. Predictors of carotid plaque progression over a 4-year follow-up in the Reykjavik REFINE-study. *Atherosclerosis*. 2018;269:57–62.
 22. Romanens M, Mortensen MB, Sudano I, Szucs T, Adams A. Extensive carotid atherosclerosis and the diagnostic accuracy of coronary risk calculators. *Prev Med Reports*. 2017;6:182–186.
 23. Romanens M, Szucs T, Sudano I, Adams A. Agreement of PROCAM and SCORE to assess cardiovascular risk in two different low risk European populations. *Prev Med Reports*. 2019;13:113–117.
 24. Romanens M, Sudano I, Szucs T, Adams A. Medical costs per QALY of statins based on Swiss Medical Board assumptions. *Cardiovasc Med*. 2017;17:96–100.
 25. Romanens M, Adams A, Ackermann F, Hofmeier B, Kurth F, Warmuth W. Ökonomie erhebt sich über Medizin. *Schweizerische Aerztezeitung* [Internet]. 2015;96:795–797. Available from: <https://saez.ch/de/article/doi/saez.2015.03514/>
 26. Biller-Andorno N, Felder S, Meier CA, Metzger U, Tag B. Das Statin-Conundrum (zum Zweiten). *Schweizerische Aerztezeitung* [Internet]. 2015; Available from: <https://saez.ch/de/article/doi/saez.2015.03678/>

27. Romanens M, Sudano I, Adams A, Warmuth W. Advanced carotid atherosclerosis in middle-aged subjects: comparison to PROCAM and SCORE risk categories, the potential for reclassification and cost-efficiency of carotid ultrasound in the setting of primary care. *Swiss Med WKLY*. 2019;in press.
28. Romanens M, Adams A, Warmuth W. Value-based PCSK9-inhibitor prices derived from fixed QALY-based and individual LDL based models. *Submitt May 2019* [Internet]. 2019;Available from: www.docfind.ch/PEPStudy.pdf
29. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.