

ECOCARDIOGRAMMA TRANSESOFIGEO SISTEMATICO PRIMA DI CARDIOVERSIONE ELETTRICA: SAGGEZZA O ESAGERAZIONE?

A.C. Aldrovandi, N. Gaibazzi, D. Ardissino

Unità Operativa di Cardiologia,
Dipartimento del Cuore,
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma.

Introduzione

La presenza di fibrillazione atriale si associa ad una significativa incidenza di eventi tromboembolici; il meccanismo implicato è la migrazione di formazioni trombotiche che si formano nella cavità atriale o auricola sinistra. (Fig. 1) Molti fattori associati alla fibrillazione atriale possono teoricamente favorire la formazione di trombi atriali, quali la perdita di attività elettrica e meccanica organizzata, la conseguente stasi ematica, la disfunzione endoteliale, l'aumentata aggregazione piastrinica e l'ipercoagulabilità¹. Il rischio tromboembolico in corso di fibrillazione atriale è variabile e aumenta con l'età e con la presenza di fattori clinici di rischio quali ipertensione, disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica (ad esempio il rischio varia dal 5% all'anno nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, a circa il 25% nei pazienti con valvulopatia mitralica reumatica).

La cardioversione atriale in pazienti con fibrillazione atriale di durata >48 h, di qualsiasi tipo essa sia (farmacologica, elettrica o post-ablazione), si associa ad un significativo rischio di eventi embolici, stimato tra 1%-7% nei pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante², probabilmente dovuto alla migrazione di formazioni trombotiche intracavitarie. La terapia anticoagulante orale eseguita con INR terapeutico per almeno 3 settimane prima della cardioversione è in grado di ridurre sensibilmente il rischio embolico, stimato in questo caso tra 0 e 1.6%. Il rischio di eventi tromboembolici ha un picco nei primissimi giorni post-cardioversione e tende a scomparire dopo circa 10 giorni (Fig. 2). Conseguentemente le attuali linee guida raccomandano una terapia anticoagulante efficace (INR target tra 2-3) per almeno 3 settimane prima della cardioversione, seguita da altre 4 settimane di terapia³.

In caso di fibrillazione atriale di recente insorgenza, cioè < 48 h, la cardioversione si associa ad un basso rischio di tromboembolia, pari allo 0.8%



Fig. 1. Trombo localizzato in auricola sinistra.

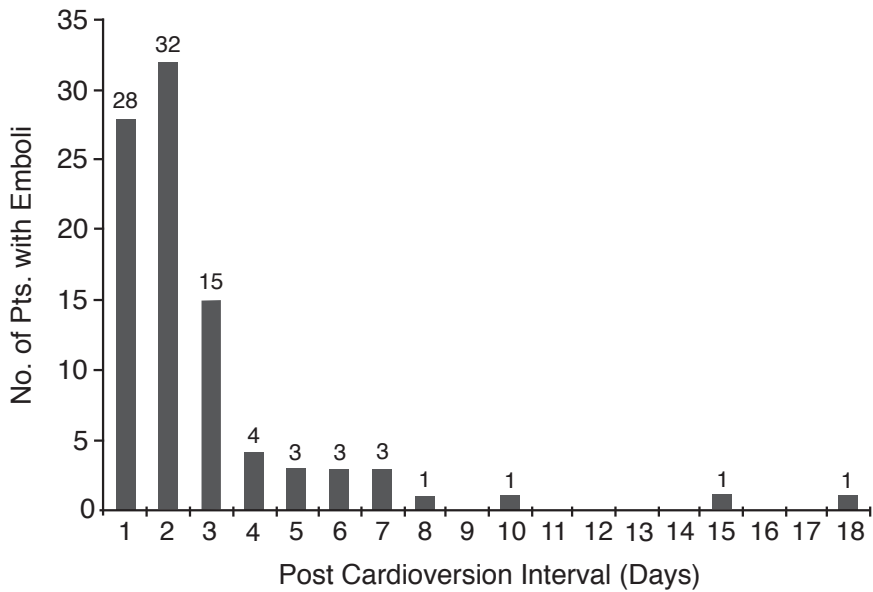


Fig. 2. Distribuzione temporale degli eventi tromboembolici dopo cardioversione.

anche in assenza di preventiva terapia anticoagulante ⁴.

Il flutter atriale con durata > 48 h in pazienti con storia di precedenti episodi di fibrillazione atriale comporta un rischio tromboembolico sovrapponibile alla fibrillazione atriale, mentre nel flutter atriale “puro”, cioè non associa-

to a storia di fibrillazione atriale, il rischio è ridotto ⁵. In ogni caso, attualmente le linee guida raccomandano di trattare il flutter atriale seguendo le medesime linee comportamentali della fibrillazione atriale ⁶.

Valore dell'ecocardiogramma transesofageo in corso di fibrillazione atriale

L'ecocardiogramma transesofageo fornisce immagini anatomiche e funzionali di alta qualità delle strutture cardiache ⁷ e, tra le metodiche di ampia diffusione, è quella più sensibile e specifica per l'identificazione dei potenziali meccanismi e sorgenti di emboli cardiogeni, in particolare in relazione alla possibilità di indagare in modo accurato le cavità atriali e soprattutto l'auricola sinistra, che è sede dell'80% delle formazioni trombotiche che si riscontrano in corso di fibrillazione atriale. Per tale motivo l'ecocardiogramma transesofageo è divenuto la metodica di scelta nella stratificazione del rischio nei pazienti con fibrillazione o flutter atriale.

Il riscontro di trombosi atriale in un paziente affetto da fibrillazione atriale rappresenta un fattore prognostico negativo, che si associa ad un rischio di stroke o embolia periferica del 15% a 5 anni ⁸, così come la presenza di ecocontrasto spontaneo marcato, che è associato ad un rischio di eventi pari al 10% ⁹.

La velocità di flusso a livello dell'auricola sinistra è un altro indice prognosticamente significativo. È noto infatti che ridotte velocità di svuotamento (<20 cm/s) sono associate ad una maggiore incidenza di trombosi atriale. Inoltre, la presenza di velocità conservate sembrerebbe essere un fattore predittivo di successo della cardioversione elettrica e di mantenimento di ritmo sinusale a lungo termine ¹⁰.

La tomografia computerizzata multistrato è una nuova metodica di imaging non invasivo che permette un'accurata visualizzazione delle cavità atriali e può identificare eventuali formazioni trombotiche con accuratezza (Fig. 3).

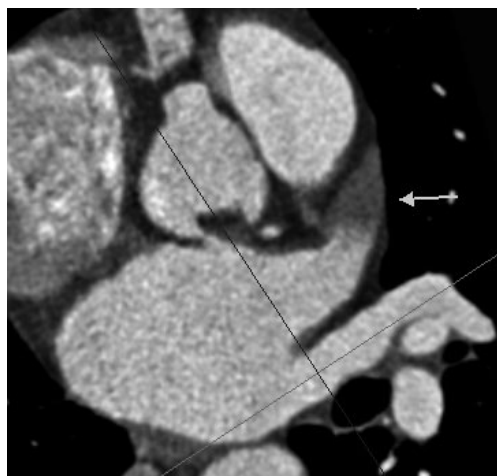


Fig. 3. Formazione trombotica in auricola sinistra visualizzata mediante MSCT 64 strati con mezzo di contrasto.

Quali vantaggi teorici può dare l'utilizzo dell'ecocardiogramma transesofageo nei pazienti in previsione di cardioversione?

L'utilizzo dell'ecocardiogramma transesofageo quale esame di screening in previsione di cardioversione potrebbe apportare i seguenti vantaggi:

- migliore stratificazione del rischio tromboembolico, mediante identificazione dei pazienti con formazioni trombotiche atriali e conseguente possibile riduzione degli eventi peri-cardioversione;
- riduzione del tempo intercorrente tra diagnosi di fibrillazione atriale e cardioversione, con incremento della probabilità di efficacia della cardioversione e del mantenimento del ritmo sinusale;
- riduzione della durata della terapia anticoagulante pre-cardioversione e quindi possibile riduzione delle complicanze emorragiche.

Relativamente al primo punto, l'identificazione pre-cardioversione di trombosi atriale sinistra, teoricamente essa permette di individuare i pazienti con maggiore rischio di embolia post-cardioversione per potenziale mobilitazione del trombo stesso. Tuttavia i risultati degli studi disponibili non dimostrano una superiorità dell'approccio con ecocardiogramma transesofageo di screening nel ridurre gli eventi tromboembolici pericardioversione rispetto alla strategia convenzionale ¹¹ (vedi tabella I).

Tabella I - Sommario degli studi relativi alla strategia TEE-guidata per cardioversione di fibrillazione atriale.

Studio	N° pz	Trombi atriali	Eventi embolici
Stoddard (1995)	206	37 (18%)	0
Weigner (1998)	466	64 (13.9%)	1 (0.21%)
Grimm (1998)	417	28 (7%)	0
Corrado (1999)	123	11 (9%)	0
ACUTE (2001)	619	79 (13.6%)	5 (0.81%)
Maltagliati (2006)	757	48 (6.6%)	1 (0.15%)

L'unico trial multicentrico randomizzato che ha paragonato la strategia di cardioversione convenzionale e quella guidata da ecocardiogramma transesofageo è il trial ACUTE ¹².

L'ACUTE ha confrontato prospetticamente l'approccio di tipo convenzionale con terapia anticoagulante per 3 settimane prima della cardioversione e 4 settimane dopo, con un approccio "rapido" guidato dall'ecocardiogramma transesofageo in 1222 pazienti con fibrillazione atriale insorta da più di 48 h. In quest'ultimo caso, nei pazienti in cui l'eco TEE non mostrava formazioni trombotiche, veniva avviata la terapia anticoagulante con eparina immediatamente dopo l'esame stesso e veniva eseguita la cardioversione elettrica esterna entro 24 h, seguita dalle 4 settimane standard di terapia anticoagulante orale. Nei pazienti con trombosi atriale veniva invece avviata una terapia anticoagulante orale standard per 3 settimane con successiva rivalutazione mediante ecocardiogramma transesofageo. L'endpoint primario (ictus cerebrale, TIA, embolia periferica) a 8 settimane non ha mostrato significative differenze tra i due gruppi, con un'incidenza di eventi molto bassa in entrambi i gruppi (0.8% pari a 5 eventi nel gruppo sottoposto a ecocardiogramma transesofa-

geo e 0.5% pari a 3 nel gruppo sottoposto a terapia convenzionale, $p=0.5$) e l'esecuzione sistematica dell'ecocardiogramma transesofageo non si è quindi tradotta in una riduzione degli eventi embolici post cardioversione, nonostante il riscontro di trombosi atriale nel 13.8% dei pazienti.

Nel trial non sono state osservate differenze neppure nella percentuale di successo immediato della CVE (80.3% vs 79.9%) e del mantenimento di ritmo sinusale a 8 settimane (52.7% vs 50.4%, $p=NS$).

Anche per quanto riguarda la riduzione di complicanze emorragiche, la strategia guidata dall'ecocardiogramma transesofageo ha mantenuto solo parzialmente le attese; nel trial ACUTE è stata evidenziata infatti una minore incidenza di qualsiasi emorragia nei pazienti sottoposti a ecocardiogramma transesofageo (2.9% vs 5.5%, $p=0.03$), ma senza differenze significative per le emorragie definite maggiori (0.8% vs 1.5%, $p=0.26$).

Il trial ACUTE, sebbene rappresenti a tutt'oggi lo studio randomizzato di maggiori dimensioni, è stato interrotto prematuramente senza raggiungere la numerosità prevista del campione (3000 pazienti) e con un numero di eventi molto basso rispetto alle attese; pertanto il trial non ha raggiunto la potenza statistica necessaria per evidenziare o negare differenze significative. Non è quindi possibile trarre conclusioni circa l'eventuale equivalenza o superiorità della strategia guidata da eco transesofageo rispetto alla strategia convenzionale, che rimane conseguentemente la strategia di prima scelta.

Questo studio suggerisce unicamente un possibile vantaggio dell'approccio TEE-guidato nella riduzione degli eventi emorragici grazie alla minore durata della terapia anticoagulante.

Un altro studio non randomizzato ¹³ ha valutato l'efficacia dell'utilizzo dell'ecocardiogramma transesofageo anche in pazienti sottoposti a terapia anti-coagulante efficace (INR tra 2-3). Sono stati valutati in modo prospettico 1076 pazienti consecutivi sottoposti a cardioversione, di cui 719 hanno eseguito esame ecocardiografico transesofageo. È stata riscontrata una formazione trombotica atriale nella percentuale del 7.7% dei pazienti. Al follow up a 4 settimane dopo la cardioversione sono stati osservati 6 eventi tromboembolici nel gruppo TEE-guidato, pari allo 0.8% e 3 eventi nel gruppo convenzionale, pari anch'esso allo 0.8%. Pertanto anche l'utilizzo sistematico del TEE nei pazienti anticoagulati efficacemente non determina alcun vantaggio in termini di riduzione di eventi.

Alla luce di tali dati, la strategia guidata da eco transesofageo ha solo una indicazione di classe 2A nelle linee guida AHA/ACC/ESC 2006 ³.

Indubbiamente sussiste una discrepanza tra la percentuale di trombosi atriale normalmente riscontrata anche in pazienti in TAO efficace, che risulta essere di circa il 6-7% ¹⁴ e la quasi trascurabile percentuale di embolia post-cardioversione in questa stessa classe di pazienti. Diverse possono essere le spiegazioni di questa discrepanza: 1) presenza di casi falsi positivi all'ecocardiogramma transesofageo; 2) la maggior parte dei trombi non embolizza anche dopo cardioversione; 3) presenza di eventi tromboembolici clinicamente silenti. Un interessante studio ¹⁵ ha infatti evidenziato un'incidenza pari al 5% di eventi embolici cerebrali clinicamente silenti, identificati mediante RMN cerebrale dopo cardioversione di fibrillazione atriale.

Un'ulteriore importante considerazione è che un ecocardiogramma transesofageo negativo per formazioni trombotiche non azzera completamente il ri-

schio di eventi tromboembolici, sia per la possibilità di falsi negativi all'esame sia perché l'eziopatogenesi degli eventi tromboembolici post-cardioversione non è determinata esclusivamente dalla migrazione di formazioni trombotiche pre-esistenti, ma anche dalla migrazione di trombi che si formano nella fase post cardioversione.

È infatti ampiamente dimostrato come anche dopo cardioversione efficace con ripristino di ritmo sinusale, sia presente uno stunning meccanico dell'atrio e auricola che può determinare stasi ematica e formazione di trombi, che possono migrare successivamente nel momento della ripresa di una efficace contrazione meccanica¹⁶. Il ripristino di una normale contrattilità è tanto più ritardato quanto maggiore è la durata dell'aritmia. Lo studio di Grimm et al che prevedeva l'esecuzione di ecocardiogramma transesofageo prima e subito dopo cardioversione elettrica efficace ha chiaramente evidenziato la comparsa de novo o l'incremento di ecocontrasto spontaneo nel 35% dei pazienti, con associata riduzione delle velocità di flusso ematico a livello dell'auricola¹⁷.

Proprio alla luce di questi dati viene raccomandata la prosecuzione di terapia anticoagulante per 4 settimane dopo cardioversione, qualsiasi sia il tipo di strategia utilizzato. Pertanto, la strategia TEE-guidata necessita comunque di terapia anticoagulante, da avviare immediatamente dopo l'esame e da proseguire per 4 settimane dopo cardioversione elettrica anche in assenza di formazioni trombotiche e per fibrillazione atriale di breve durata.

Recentemente sono state riportate in letteratura alcune esperienze relative all'utilizzo di eparina a basso peso molecolare quale terapia anticoagulante nel periodo pericardioversione. Nello studio di de Luca et al¹⁸ i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiogramma transesofageo pre cardioversione e trattati con LMWH a dose piena. La durata della terapia anticoagulante era decisa in base ai valori di velocità di flusso a livello dell'auricola sinistra misurati durante un ecocardiogramma transesofageo a 7 giorni dalla cardioversione. La terapia veniva quindi sospesa precocemente nei pazienti con normali velocità di flusso mentre era mantenuta negli altri pazienti per le 4 settimane standard. Ad un mese non si è verificato nessun evento tromboembolico. Questa strategia offre teoricamente il vantaggio di ridurre la durata della terapia anticoagulante in una quota di pazienti, utilizzando una terapia più "maneggevole" rispetto all'anticoagulante orale a spese tuttavia della necessità di ripetere un ecocardiogramma transesofageo, che rappresenta comunque una procedura semi-invasiva, talvolta mal tollerata dal paziente.

Limiti dell'esecuzione sistematica dell'ecocardiogramma transesofageo

L'ecocardiogramma transesofageo ha un'elevata sensibilità e specificità (98-100%), tuttavia sussiste la possibilità di falsi negativi e positivi: l'ecocardiogramma transesofageo infatti non è in grado di individuare formazioni trombotiche di dimensioni <1.5 mm e la complessa conformazione dell'auricola sinistra (auricola plurilobata) può rendere difficoltosa la completa scansione spaziale. Inoltre vi possono essere dei falsi positivi determinati da normali strutture anatomiche (muscoli pettinati) o da artefatti (riverberi) che possono essere interpretati come formazioni trombotiche. Inoltre va ricordato che l'ecocardiogramma transesofageo è una procedura semi-invasiva con possibili, anche se rare, complicanze.

Un'altra considerazione prende spunto dalle più recenti evidenze scientifiche sulla strategia di trattamento della fibrillazione, che rivalutano la strategia di rate-control rispetto alla strategia rhythm-control, sottolineando inoltre l'importanza di una terapia anticoagulante prolungata anche in pazienti con fibrillazione atriale parossistica. Pertanto si riduce la quota di pazienti con indicazione a cardioversione e soprattutto si riduce il significato dell'ecocardiogramma transesofageo quale mezzo per ridurre la durata della terapia anticoagulante (tab II).

Tabella II - Vantaggi e svantaggi della strategia TEE-guidata nei pazienti sottoposti a cardioversione.

Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione durata terapia anticoagulante e complicanze emorragiche. • Possibilità di eseguire cardioversione più rapidamente, facilitando il ripristino di RS e il suo mantenimento. • Stratificazione del rischio tromboembolico (visualizzazione trombi, ecocontrasto spontaneo, velocità di svuotamento auricola). 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedura semi-invasiva. • Necessità di personale esperto nella metodica e attrezzature specifiche. • Possibilità di esami falsi positivi e/o falsi negativi. • Non evidenza di miglior rapporto costo-beneficio.

Legenda: CV=cardioversione; RS=ritmo sinusale

In quali scenari clinici è attualmente ipotizzabile la strategia guidata dall'ecocardiogramma transesofageo?

Le evidenze attuali non supportano un utilizzo sistematico dell'ecocardiogramma transesofageo in previsione di cardioversione elettrica, in quanto questo approccio non ha mostrato superiorità in termini di riduzione di complicanze trombotiche rispetto alla strategia convenzionale.

- Tuttavia tale strategia può risultare utile in alcuni sottogruppi di pazienti:
- pazienti ad elevato rischio emorragico in cui vi sia necessità di ridurre al minimo la durata della terapia anticoagulante;
 - pazienti in cui non è possibile raggiungere un livello di coagulazione efficace stabile. È noto infatti che nei pazienti con livelli subterapeutici di INR la prevalenza di trombosi atriale è di circa il 10% e la cardioversione comporta un rischio di eventi maggiori, per cui è necessario prolungare la durata della TAO fino al raggiungimento di almeno 3 settimane complete di scagulazione efficace;
 - pazienti in cui sia necessario un rapido ripristino del ritmo sinusale, come ad esempio, pazienti con instabilità emodinamica o fortemente sintomatici, pazienti con scompenso cardiaco o con severa cardiopatia organica;
 - pazienti che presentano un elevato profilo di rischio tromboembolico valutato sulla base degli score validati in letteratura (CHADS₂) o comunque pazienti con pregressa tromboembolia, con disfunzione ventricolare sinistra severa, pregresso stroke o pazienti con protesi valvolari meccaniche.

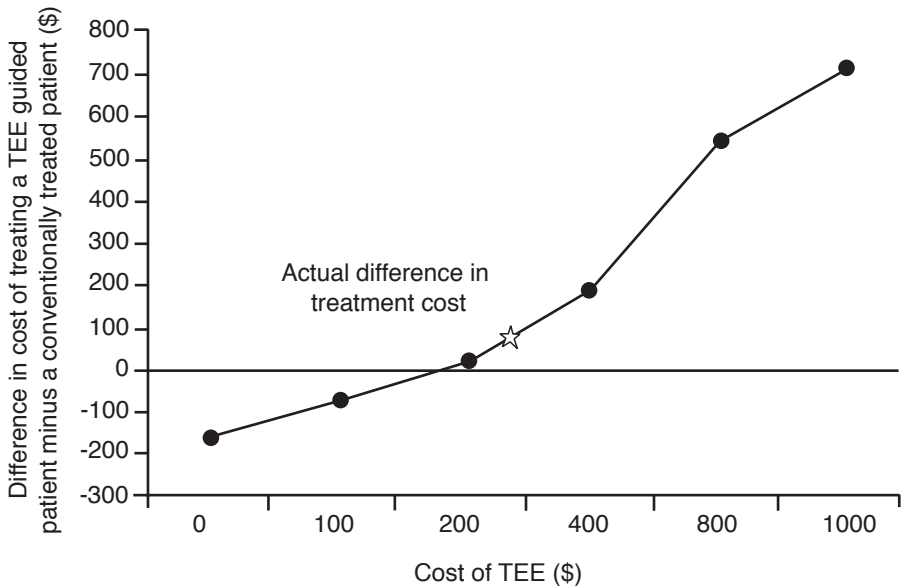
In quest'ultimo gruppo di pazienti, clinicamente ad alto rischio per un

evento che resta comunque raro ma di tale tragico impatto quale si rivela un evento embolico cerebrale, potrebbe trovare impiego la strategia guidata da eco transesofageo in aggiunta alle 3 settimane di TAO pre-cardioversione previste dalla terapia convenzionale. Per quanto infatti non esistano dati in letteratura a conforto della superiorità di un tale approccio “misto” nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, il buon senso clinico, a mio parere, potrebbe suggerirne l'utilità.

Cenni di costo-efficacia

Certamente la strategia guidata da eco transesofageo pone maggiori costi per l'esecuzione di uno o più raramente due esami transesofagei in sequenza; questi costi possono difficilmente essere bilanciati dai risparmi sulla terapia ed i controlli della TAO previsti nella strategia convenzionale.

L'analisi di costo-efficacia del trial ACUTE, eseguita dagli autori del trial stesso, ha mostrato maggiori costi della strategia guidata da eco transesofageo a breve termine, come facilmente ipotizzabile, ed una sostanziale parità di costi tra le due strategie a medio termine (8 settimane), influenzata dai maggiori costi delle più frequenti emorragie non gravi nella strategia convenzionale (Fig. 4)¹⁹.



TEE treatment per patient	\$ 2,639.67	Conventional treatment per patient	\$ 2,429.01
TEE outcomes per patient	\$ 863.42	Conventional outcomes per patient	\$ 994.51
Total TEE-guided costs per patient	\$ 3,503.09	Total conventional cost per patient	\$ 3,423.52
Difference in total costs	\$ 79.57		
Percent difference	2.27%		

TEE = transesophageal echocardiography.

Fig. 4. Dipendenza del costo della strategia guidata da eco transesofageo dal costo della procedura stessa. Riassunto dei costi nel modello analitico dell'ACUTE trial¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sohara H, et al.* Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(1):106-12
- 2) *Arnold AZ, et al.* Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(4):851-5
- 3) *Fuster VRL, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e149-246
- 4) *Weigner MJ, et al.* Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126(8):615-20
- 5) *Schmidt H, vdRG, Illien S, et al.* Prevalence of left atrial chamber and appendage thrombi in patients with atrial flutter and its clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:778-784
- 6) *Corrado GSA, Mantero A, et al.* Thromboembolic risk in atrial flutter: the FLA-SIEC (Flutter Atriale Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22:1042-51
- 7) *Pearson AC, et al.* Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(1):66-72
- 8) *Leung DY, Grimm RA, Klein AL.* Transesophageal echocardiography-guided approach to cardioversion of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 39(1):21-32
- 9) *Leung DY, et al.* Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(3):755-62
- 10) *Antonielli E, et al.* Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9):1443-9
- 11) *Klein AL, Murray RD, Grimm RA.* Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(3):691-704
- 12) *Klein AL, et al.* Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344(19):1411-20
- 13) *Seidl K, et al.* Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9):1436-42
- 14) *Maltagliati A, et al.* Usefulness of transoesophageal echocardiography before cardioversion in patients with atrial fibrillation and different anticoagulant regimens. *Heart* 2006; 92(7):933-8
- 15) *Bernhardt P, et al.* Incidence of cerebral embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a prospective study with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(6):649-53
- 16) *Black IW, et al.* Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter

- study. *Circulation* 1994; 89(6):2509-13
- 17) *Grimm RA, et al.* Left atrial appendage “stunning” after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995; 130(1):174-6
 - 18) *de Luca I SM, De luca L, Colonna P, Del Salvatore B, Corliano L.* Pre- and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients: a prospective study with a 1-year follow-up. *Internation Journal of Cardiology* 2005; 102(3):447-54
 - 19) *Klein AL, Murray RD, Becker et al.* Economic Analysis of a Transesophageal Echocardiography-Guided Approach to Cardioversion of Patients With Atrial Fibrillation. The ACUTE Economic Data at Eight Weeks. *JACC* 2004; 43(7):1217-24