

# Stellenwert der Computertomografie in der Koronardiagnostik

Mit modernen Mehrschicht-CT-Verfahren (MSCT) lässt sich das gesamte Koronargefäßsystem frei von Bewegungs-Artefakten in wenigen Sekunden nichtinvasiv mit unübertroffener räumlicher Auflösung darstellen. Diese Methodik wird ohne Kontrastmittel insbesondere zur Koronarkalkbestimmung verwendet. Mit Kontrastmittel ermöglichen MSCT einen sehr sensitiven Nachweis oder Ausschluss hochgradiger Koronarstenosen.

Um das Koronarsystem computertomografisch darzustellen, müssen hohe Anforderungen an die zeitliche und räumliche Auflösung erfüllt werden, da sich das Herz ständig bewegt und der Durchmesser von Koronararterien in ihren proximalen und medialen Anteilen nur 3-4 mm beträgt.

## Elektronenstrahl-Computertomografie

Die Elektronenstrahl-Computertomografie (EBT), die in der Koronardiagnostik seit 1989 verwendet wird, zeichnet eine sehr hohe zeitliche Auflösung aus. Die Geschwindigkeit wird erreicht, weil keine mechanischen Teile um den Patienten rotieren. Der von einer Kathode produzierte Elektronenstrahl wird elektromagnetisch abgelenkt und trifft auf die unter der Patientenliege befindliche Anode. Die dort produzierte Röntgen-Bremsstrahlung durchtritt den Patienten fächerförmig und wird vom Detektor oberhalb des Patienten aufgezeichnet. Die EBT hat sich jedoch aus mehreren Gründen in Deutschland nicht durchgesetzt. Sie weist eine relativ große Schichtdicke auf, eine limitierte räumliche Auflösung in der Z-Achse, und

sie ist teuer. In der Spiral-Computertomografie sind die Bildakquisitionszeiten im Vergleich zur EBT länger, weil die Röntgenquelle um den Patienten rotiert. Doch die Rotationszeiten der neuesten Geräte betragen auch

tektorrigen ausgestattet. Entsprechend viel Schnitte können damit parallel aufgezeichnet werden. Damit lassen sich große Volumina in kürzester Zeit erfassen, und der Patient muss nur kurz die Luft anhalten. Die



Dreidimensionale Rekonstruktion („Volume Renderin“) bei unauffälligem nichtinvasiven Koronarangiogramm mittels MSCT. Gezeigt sind der Ramus interventricularis anterior (kurzer Pfeil) und der Ramus circumflexus (langer Pfeil) mit ihren Seitenästen.

Quelle: Schmermund (2)

nur 330 ms. Eine halbe Umdrehung wird für die Schichtbildung benötigt. Das bedeutet, ein einzelnes Bild kann in 165 ms aufgezeichnet werden. Noch schneller geht es, wenn mit Hilfe spezieller Software zwei oder vier Herzzyklen zur Bildgebung herangezogen werden.

## Multislice Spiral-Computertomografie, MSCT

Eine wichtige Neuerung der Spiral-Computertomografie stellt die Multidetektortechnik dar („Multislice Spiral-CT, MSCT) dar. Die modernsten Geräte sind mit 32-64 De-

Spiraltechnik liefert zudem eine optimale Bildqualität mit einem echten volumetrischen Abbild des Herzes ohne Zwischenschicht-Abstände. Für die Bildakquisition werden bestimmte Zeitpunkte des Herzzyklus herangezogen. Um eine optimale Bildgebung zu erreichen, darf die Herzfrequenz des Patienten nicht höher als 65 Schläge pro Minute liegen. Die meisten Patienten müssen deshalb mit einem Betarezeptorenblocker vorbehandelt werden. Die Koronarkalkmessung mit MSCT ist technisch einfacher als die nichtinvasive Koronarangiografie. Beide sind jedoch auf eine EKG-Triggerung angewiesen.

## Koronarkalkmessung

Koronarkalk ist ein spezifisches Phänomen der Atherosklerose der Herzkranzgefäße. Man findet Verkalkungen bereits in frühen atheromatösen Plaques bei jungen Erwachsenen. Zunächst sind sie intrazellulär, später extrazellulär lokalisiert. Je weiter fortgeschritten die Plaques sind, desto mehr Kalk enthalten sie.

Um Koronarkalk zu quantifizieren, wird als klassische Methode der Agatston-Score verwendet: Die ausgemessene Fläche der Verkalkung wird mit einem Faktor multipliziert, der sich aus der maximalen Dichte innerhalb dieser Fläche herleitet. Eine Dichte über 130 Hounsfield Units (HU) gilt dabei als Verkalkung. Alle prospektiven Studien, in denen die EBT eingesetzt wurde, haben den Agatston-Score verwendet. Auf andere CT-Geräte ist dieser Score nicht unbedingt übertragbar, vor allem wegen der veränderten Schichtdicke. Dennoch scheinen Agatston-Scores, die mit EBT oder 4-Schicht-MSCT erhoben wurden, in gewissem Maße vergleichbar zu sein. Bei allen CT-Geräten vergleichbare Daten bringt als alternative Methode die Berechnung der Kalkmasse.

## Koronarkalk als Risikofaktor

Die Menge von Koronarkalk bietet ein Maß für die Ausdehnung der koronaren Atherosklerose. Sie korreliert enger mit dem Plaquevolumen als mit dem Stenierungsgrad. Bei 70-80% aller Plaquerupturen findet sich vermehrt Koronarkalk in den Läsionen. Beson- ▶

ders abgeheilte Plaquerupturen sind voller Kalk. Mehr als 95% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom weisen deutlich höhere Koronarkalk-Scores auf als klinisch gesunde Vergleichskollektive.

Das Risiko, schwere koronare Ereignisse wie Herztod oder Herzinfarkt zu erleiden, liegt bei Patienten mit erhöhtem Koronarkalk-Score um den Faktor 5 bis >20 höher, wie sechs klinische Studien mit insgesamt fast 20.000 Patienten bestätigten. Bei stark erhöhtem Kalkscore beträgt die kardiovaskuläre Ereignisrate 2%/Jahr.

### Achtfach erhöhtes Risiko

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von vier Studien fand, dass ein erhöhter Kalkscore von >100 (nach Agatston) das Risiko für schwere koronare Ereignisse um das fünffache, ein Score > 400 um das zehnfache steigert. Der erhöhte Koronarkalk-Score wird als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet, teilweise mit überlegener Wertigkeit im Vergleich zu etablierten Risikofaktoren. Nicht nur bei Koronarpatienten, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung hat ein erhöhter Koronarkalk-Score hohe Wertigkeit als Risikofaktor, wie die Rotterdam Calcification Studie ergab, die unselektiert Personen zwischen 55 und 85 Jahren einschloss.

Die KHK-Letalität innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 2,7 Jahren betrug bei den Personen, deren Kalkscore gar nicht oder nur gering erhöht war (knapp die Hälfte des Kollektivs), 0,2%, bei Studienteilnehmern mit Agatston-Scores über 1000 aber 4%. Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren verblieb für diese Gruppe ein achtfach erhöhtes relatives Risiko, wegen KHK zu versterben.

Im Vergleich zu anderen Risikofaktoren ergab sich auch bei unselektierten Patienten für den erhöhten Koronarkalk-Score eine stärkere prognostische Wertigkeit.

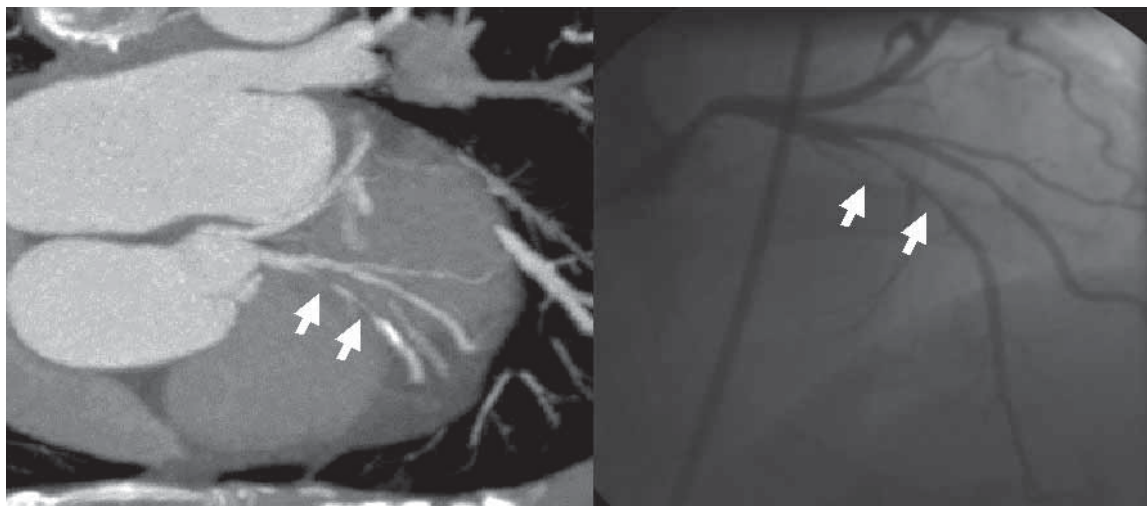
Dies war auch in der St. Francis Heart Studie (Arad, 2005) der Fall. In dieser Studie lag das relative Risiko für Koronarereignisse bei Teilnehmern mit einem Kalkscore-Wert von 100 bis 399 (15% des Kollektivs) bei 10,2, das relative Risiko für schwere Koronarereignisse bei 10,4

führen, um die Risikostratifizierung abzusichern. Dies gilt aber nur, wenn die zusätzliche Information für die Therapieentscheidung relevant ist.

Die nichtinvasive Koronarangiografie mittels CT erfordert den Einsatz von Kontrastmittel. Während für die EBT und die 4-Zeilen-MSCT 140 bis 160 ml Kontrastmittel benötigt werden, kommt die moderne MSCT (16-64 Zeilen) mit 60 bis 100 ml aus. Für die EBT-Bildgebung

sondern im gesamten Koronarsystem bis hinab zu einem Gefäßdurchmesser von 1,5 mm. Die Sensitivität der modernen Geräte beträgt für epikardiale Koronarstenosen 82-95%, die Spezifität 86-98%.

Wenn die Herzfrequenz des Patienten mit einem Betarezeptorenblocker auf mindestens 65 Schläge pro Minute gesenkt wird, sind nur noch 5-10% der Gefäßabschnitte nicht genau beurteilbar. Dies betrifft überwiegend klinisch



Eindeutig abgrenzbare Tandemstenose des Ramus interventricularis anterior (zwei Pfeile im linken Bild). Distal der Stenose Verkalkung. Im rechten Bild ist das Korrelat in der Herzkatheter-Diagnostik gezeigt (Pfeile).

im Vergleich zu den 33% des Kollektivs, die einen Kalkscore von 0 aufwiesen.

### Ergänzende Information zur Risikostratifizierung

Die Koronarkalk-Bestimmung hat kürzlich auch Eingang in die Leitlinien europäischer Fachgesellschaften zur KHK-Prävention gefunden. Es wird ihr darin eine etwas höhere klinische Bedeutung beigemessen als in den Empfehlungen amerikanischer Fachgesellschaften (AHA,ACC).

Übereinstimmend wird jedoch empfohlen, bei Patienten, deren Risikosituation sich mit klassischen Risikofaktoren und dem EKG-Befund nicht sicher beurteilen lässt, zusätzlich eine Koronarkalk-Messung durchzu-

haben klinische Studien eine Sensitivität zwischen 74 und 92% und eine Spezifität von 79 bis 100% im Nachweis von hochgradigen Koronarstenosen gefunden. Allerdings waren 10-25% aller Gefäßabschnitte nicht gut beurteilbar.

### Nichtinvasive Koronarangiografie

Bei 4-Zeilen-MSCT-Geräten kamen vergleichbare Ergebnisse in Sensitivität und Spezifität heraus, aber der Anteil von nicht beurteilbaren Gefäßen lag mit 32% höher. Moderne MSCT-Geräte können Koronarstenosen mit einer Lumeneinengung über 75% mit noch höherer Sensitivität und Spezifität nachweisen, und zwar nicht nur in proximalen und medialen Gefäßabschnitten,

wenig relevante kleinkalibrige Gefäße, manchmal aber auch den Ramus circumflexus, der sich im Herzzyklus rasch bewegt und bei vielen Patienten einen geringen Durchmesser aufweist. Auch eine ausgeprägte Verkalkung erschwert manchmal die Beurteilung des Gefäßlumens.

Bei der CT-Angiographie mit modernen Geräten wird nicht nur die Lumeneinengung sichtbar, sondern auch die Plaque in der Gefäßwand. Auch nicht verkalkte Plaques lassen sich mit der kontrastmittelgestützten CT-Angiographie identifizieren, da sie sich in der Bildintensität vom Gefäßlumen und umgebendem Fettgewebe unterscheiden. Derzeit wird versucht, CT-Kriterien für die Differenzierung lipidreicher vulnerabler Plaques herauszuarbeiten. ▶

## Sicherer Stenose-Ausschluss

Bedeutsame Stenosen lassen sich mit modernen MSCT-Geräten nicht nur mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen, sondern auch mit einer Sicherheit von 98-99% ausschließen, sodass den Patienten eine invasive Katheterdiagnostik erspart werden kann. Dafür kommen vor allem Patienten in Frage, für die

eine invasive Abklärung nicht sicher indiziert ist, weil die Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine koronare Revaskularisation erfolgen muss, nicht sehr hoch ist, es aber trotzdem für wichtig erachtet wird, den Koronarstatus zu kennen. (Mögliche Indikationen, Tabelle 3 im Original)

Quelle: PD. Dr. Axel Schmermund, Cardioangiologisches Centrum Bethanien: „Nichtinvasive Koronardiagnostik mittels Computertomografie“  
Literatur beim Verfasser

## infomed-screen

# Risikofaktor linksventrikuläre Hypertrophie

**Okin PM, Devereux RB, Jem S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004 (17. November); 292: 2343-9 (Kohortenstudie)**

### Studienziele

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist bei Hypertonie ein Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen und kann sich unter Therapie zurückbilden. Unbekannt ist, ob sich die Prognose der Behandelten verbessert, wenn sich eine LVH unter der Therapie zurückbildet.

### Methoden

In der randomisierten LIFE-Studie wurde bei 9.193 Männern und Frauen im Alter von 55 bis 80 Jahren zur Erstbehandlung einer Hypertonie Losartan (Cosaar®) mit Atenolol (Tenormin® u.a.) verglichen. Die Studie erstreckte sich über 5 Jahre. Alle Beteiligten hatten bei Studienbeginn im EKG eine LVH gemäß den Kriterien von Cornell und/oder Sokolow-Lyon. Zu Beginn, nach 6 Monaten und dann jährlich wurden EKGs angefertigt und blind ausgewertet. Für die vorliegende Nebenstudie wurde statistisch die Hypothese getestet, wonach ein Rückgang der EKG-Amplitudenwerte unter Therapie mit einer verbesserten Prognose einhergehen könnte.

### Ergebnisse

Nach einer mittleren Studiendauer von 4,8 Jahren erreichten 1.096 der 9.193 Hypertoniekranken (12%) den vor Studienbeginn festgelegten kombinierten Endpunkt „Kreislauf-tod, Herzinfarkt oder Hirnschlag“. Eine Verminderung eines der beiden EKG-Messwerte unter der antihypertensiven Thera-

## infomed-screen

pie um mindestens eine Standardabweichung war mit einer signifikant besseren Prognose verbunden: nach Berücksichtigung anderer Faktoren war das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, in dieser Gruppe um rund 15% niedriger, bezüglich Kreislauf-tod um etwa 22% und bezüglich Herzinfarkten und Hirnschlägen um je etwa 10%. Bei Rückgang beider LVH-Messwerte zugleich erreichten 29% weniger Kranke den kombinierten Endpunkt, 38% weniger starben den Kreislauf-tod, 19% weniger erlitten einen Herzinfarkt und 27% weniger einen Hirnschlag.

### Schlussfolgerungen

Ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie ist bei Hypertonie ein guter Surrogatmarker für die Verbesserung der Prognose durch die Therapie. Es wird deshalb vorgeschlagen, bei der Langzeittherapie nicht nur den Blutdruck, sondern auch die linksventrikuläre Hypertrophie im EKG zu messen und zur Steuerung der Therapieintensität zu verwenden.

**Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004 (17. November); 292: 2350-6**

In der gleichen Studie („LIFE“) wurde in einer Untergruppe von 941 Personen der Grad der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) auch echokardiographisch gemessen. Bei Studienbeginn hatten 70% und nach 5 Jahren Behandlung nur noch 28% der Kranken eine LVH. Diejenigen, bei welchen sich die linksventrikuläre Muskelmasse im Verlauf um mindestens eine Standardabweichung (25%) zurückbildete, erlitten 38% weniger Kreislauf-todesfälle und 24% weniger Hirnschläge als der Durchschnitt des Kollektivs. Bei Personen mit normaler oder im Verlauf normalisierter linksventrikulärer Muskelmasse war im Vergleich zu denjenigen mit persistierender LVH das Risiko für Kreislauf-tod um 66%, für Herzinfarkt um 52%, für Hirnschlag um 28% und für den daraus kombinierten Endpunkt um 42% vermindert (alle Differenzen außer für Hirnschlag statistisch signifikant). Die Resultate waren in allen Untergruppen vergleichbar (Männer und Frauen, Schwarze und Weiße, Alte und Jüngere, Personen mit und ohne Diabetes).

Beide Artikel zusammengefasst von Markus Häusermann, Wiler Gruppe für Evidence Based Medicine, CH-Wil

Seit mehr als 30 Jahren ist bekannt, dass die LVH einen Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen darstellt. In den aktuellen Studien wurde gezeigt, dass eine Abnahme der linksventrikulären Masse (sowohl elektro- als auch echokardiographisch quantifiziert) mit einer Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen verbunden ist. Die Resultate dieser Studien belegen eindeutig, dass die linksventrikuläre Masse einen prognostischen Faktor darstellt, aber auch, dass ihre Reduktion die Prognose verbessert. In diesen Studien wurde eindeutig der Stellenwert des EKG aufgezeigt. Wenn die Kriterien für eine LVH im EKG erfüllt sind, ist eine aggressivere antihypertensive Behandlung angezeigt.

Dr. Dominique Evéquo, Kardiologie, Spital Zentrum Oberwallis, CH-Visp  
Aus: infomed-screen, 02/2005, Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, CH-9500 Wil  
Telefax: 071-910-0877, E-Mail: sekretariat@infomed.ch

## Nierenschutz bei Diabetes

**Barnet AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004 (4. November); 351: 1952-61 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

Diese nordeuropäische Multizenterstudie hatte zum Ziel, den Angiotensin-Rezeptorblocker Telmisartan (Kinzal®, Micardis®) bezüglich seiner Nierenschutzwirkung bei Diabetikern mit dem ACE-Hemmer Enalapril (Reniten® u.a.) zu vergleichen. 250 Personen mit einem Typ-2-Diabetes, einer leichten bis mittelschweren Hypertonie, einer Mikroalbuminurie und einer glomerulären Filtrationsrate von mindestens 70 ml/min pro 1,73 qm Körperoberfläche wurden für die Studie berücksichtigt. Alle waren vor der Studie mindestens 3 Monate lang mit einem ACE-Hemmer behandelt worden. Sie erhielten nach dem Zufall täglich 80 mg Telmisartan oder 20 mg Enalapril. Nach einer 5-jährigen Beobachtungszeit hatte in beiden Gruppen die glomeruläre Filtrationsrate deutlich abgenommen, nämlich um 19 ml/min in der Telmisartan- und um 15 ml/min in der Enalapril-Gruppe (Unterschied nicht signifikant). Unerwünschte Ereignisse (Schlaganfälle, Herzinfarkte, Herzinsuffizienz) traten in den beiden Behandlungsgruppen ungefähr mit der gleichen Häufigkeit auf. Die Studienverantwortlichen schlossen daraus, dass Telmisartan bei Personen mit Typ-2-Diabetes bezüglich Nierenschutz Enalapril nicht unterlegen sei.

**Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004 (4. November); 351: 1941-51 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

In dieser Studie wurde der Effekt des ACE-Hemmers Trandolapril (Gopten®) und des Kalziumantagonisten Verapamil (Isoptin® u.a.) bei Personen mit einer Hypertonie und einem Typ-2-Diabetes untersucht. 1.204 Personen, die noch keine Mikroalbuminurie aufwiesen, wurden in 4 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt täglich 2 mg Trandolapril, eine zweite Gruppe täglich 240 mg Verapamil, eine dritte Gruppe eine Kombination von 2 mg Trandolapril und 180 mg Verapamil und die vierte Gruppe Placebo. Nach einer Beobachtungszeit von median 3,6 Jahren wurde der primäre Endpunkt, das Auftreten einer Mikroalbuminurie, bei je 6% der Gruppen mit Trandolapril oder der Kombination erreicht, im Vergleich zu 12% unter Verapamil allein und 10% in der Placebogruppe. Bezüglich des Surrogatendpunktes Mikroalbuminurie schnitt damit der ACE-Hemmer besser ab als Verapamil und Placebo und etwa gleich gut wie die Kombination Trandolapril plus Verapamil.

Beide Studien zusammengefasst von Anne Witschi, CH-Wil

Die beiden vorliegenden Arbeiten liefern wichtige neue Daten für die Evidenz-basierte Wahl geeigneter Antihypertensiva zur Renoprotektion bei Typ-2-Diabetes. Ist damit aber alles klar?

In der Studie von Barnett et al. fand man keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Progression von einer Mikroproteinurie zu einer Makroproteinurie zwischen den beiden Therapieprinzipien („non-inferiority“ von Telmisartan

gegenüber Enalapril). Meine vorläufige Konsequenz: mit Husten ein Sartan, ohne Husten den meist billigeren ACE-Hemmer. Hinsichtlich der Hemmung des Fortschreitens von der Normo- zur Mikroproteinurie sprechen allerdings die bisherigen Daten eher für die ACE-Hemmer und bezüglich des Fortschreitens von der Makroproteinurie zur progressiven Niereninsuffizienz eher für die Angiotensin-II-Blockade.

Die Studie von Ruggenti et al. zeigt Vorteile von Trandolapril gegenüber Verapamil bei Personen mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie mit einem reduzierten Risiko einer persistierenden Mikroalbuminurie. Damit steht es 1:0 für den ACE-Hemmer! Aber das Spiel ist noch nicht zu Ende, denn noch fehlen Daten für das Fortschreiten von der Mikro- zur Makroalbuminurie bzw. von der Makroalbuminurie zur progressiven Niereninsuffizienz. Damit bleibt Raum für weitere Studien (und Interpretationen in infomed-screen)!

PD Dr. Peter Diem  
Abt. für Endokrinologie & Diabetologie,  
Inselspital, CH- Bern  
Aus: infomed-screen, 02/2005  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, CH-9500 Wil  
Telefax: 071-910-0877, E-Mail: sekretariat@infomed.ch

## Hilfe beim Entzug

**Simon JA, Duncan C, Carmody TP et al. Bupropion für smoking cessation: a randomized trial. Arch Intern Med 2004 (13. Spetember); 164: 1797-803 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

Bupropion (Zyban®) ist eines der Medikamente mit antidepressiver Wirkung, die zur Rauchentwöhnung verwendet werden können. In dieser Studie der amerikanischen „Veterans Administration“ erhielten 244 vorwiegend männliche Raucher Bupropion oder Placebo zur Unterstützung einer Rauchentwöhnung. Alle Teilnehmenden benutzten zudem für 2 Monate ein Nikotinpflaster. Während der Behandlungsphase hörten 64% der aktiv Behandelten, aber nur 57% der Placebo-Behandelten auf zu rauchen. Dieser nicht-signifikante Unterschied verlor sich nach 3 Monaten vollständig. In der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr hatten in der Bupropiongruppe nachweislich 22% noch nicht wieder mit Rauchen begonnen gegenüber 28% in der Placebogruppe. Unter Bupropion traten insgesamt mehr Nebenwirkungen auf (bei 60% gegen 49% unter Placebo), vor allem Mundtrockenheit (bei 22% bzw. 8%).

**Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C et al. A randomized trial of nortriptyline combined with transdermal nicotine for smoking cessation. Arch Intern Med 2004 (8. November); 164: 2229-33 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

Trizyklische Antidepressiva wie Nortriptylin (Nortilen®) können die Erfolgsrate bei einer Rauchentwöhnung positiv beeinflussen. In dieser Studie, die ebenfalls von der amerikanischen „Veterans Administration“ durchgeführt wurde, wurden 158 Frauen und Männer untersucht, die mindestens 10 Zigaretten täglich rauchten. Alle erhielten

während 8 Wochen ein Nikotinplaster und 12 Beratungen. Nach dem Zufall erhielten sie außerdem Nortriptylin bzw. ein Placebo für 12 Wochen. Entzugssymptome wurden in beiden Gruppen gleich häufig angegeben. Während der 6-monatigen Beobachtungsphase war die Abstinenzrate in der Nortriptylingruppe höher. Im 6. Monat hatten 23% der Nortriptylingruppe und 10% in der Placebogruppe anhaltend mit Rauchen aufgehört. Unerwünschte Wirkungen wie Mundtrockenheit und Müdigkeit traten unter Nortriptylin häufiger auf (20% gegenüber 3% bzw. 38% gegen 8%).

**Hall SM, Humfleet GL, Reus VI et al. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. Am J Psychiatry 2004 (November); 161: 2100-7 (randomisiert-kontrollierte Studie)**



In dieser Studie wurde davon ausgegangen, dass Zigarettenrauchen eine chronische Krankheit ist und ein Entwöhnungsversuch einer Langzeitbehandlung bedarf. Verglichen wurde die Wirkung einer kurz dauernden und einer lang dauernden Nortriptylin-Behandlung

(12 bzw. 52 Wochen) mit einer ebenfalls 12 oder 52 Wochen dauernden Placebothherapie. Daneben wurden alle Teilnehmenden während 8 Wochen mit einem Nikotinplaster behandelt und mit 5 Beratungen unterstützt. Nach einem Jahr lag die Abstinenzrate in der Gruppe mit kurzzeitiger Placebo-Einnahme bei 30%. Mit der Placebo-Langzeittherapie erzielte man eine Abstinenzrate von 42%. Nach einer Kurzzeittherapie mit Nortriptylin waren 18% nach einem Jahr weiterhin Nichtraucher, während die Erfolgsrate einer Langzeittherapie bei 50% lag.

Alle Studien zusammengefasst von Bettina Wortmann, CH-Wil

(...) Die Arbeiten beschreiben alle Ergebnisse medikamentös unterstützter Rauchentwöhnungs-Studien. Die bisher „erfolgreichste“ Methode, intensives „counseling“, wird oft ergänzt mit Psychopharmaka, z.B. Nortriptylin oder vor allem Bupropion sowie einem Nikotinersatz. Die beste Botschaft kommt aus der – wie die beiden anderen prospektiv-randomisiert im Vergleich zu Placebo durchgeführten – Untersuchung von Hall et al. Nortriptylin war signifikant besser als Placebo, besonders bei anamnestisch depressiver Erkrankung. Eindrücklich ist aber vor allem die sehr hohe Abstinenzrate von 50%, wenn Nortriptylin über 52 anstatt nur über 8 Wochen wie in der Vergleichsgruppe gegeben wurde.

Dr. Walter Felix Jungi,  
FMH Inn. Medizin spez. Medizin, Onkologie, CH-St. Gallen  
Aus: infomed-screen, 02/2005, Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, CH-9500 Wil  
Telefax: 071-910-0877, E-Mail: sekretariat@infomed.ch

## Gewichtsreduktion durch Operation

**Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004 (23. Dezember); 351: 2683-93 (andere Studienart)**

### Studienziele

Operative Verfahren zur Gewichtsreduktion werden heute als „bariatrische“ Chirurgie bezeichnet. Dazu werden unter anderem Magenbandoperationen, gastroplastische Operationen und Magen-Bypass-Operationen gezählt. Der Nutzen dieser Verfahren ist gut belegt bezüglich Gewichtsreduktion und Verbesserung von metabolischen Veränderungen. In dieser „Follow-up“-Studie wurde untersucht, ob ein Nutzen auch nach 10 Jahren noch nachweisbar ist.

### Methoden

Die „Swedish Obese Subjects“- (SOS)-Studie war eine nicht-randomisierte, prospektiv angelegte Interventionsstudie. Aus einer Gruppe von 7.000 Übergewichtigen wurden etwa 2.000 Operationswillige mit einer gleichgroßen Kontrollgruppe von Operationsunwilligen verglichen, die nach verschiedenen Kriterien möglichst passend ausgewählt wurden. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Untersucht wurden in der aktuellen „Follow-up“-Studie auch mehrere sekundäre Endpunkte über eine Beobachtungszeit von 10 Jahren.

### Ergebnisse

Am Stichtag waren 4.047 Personen für eine Beobachtungszeit von 2 Jahren und 1.703 für eine solche von 10 Jahren in die Studie aufgenommen worden. Nach 2 Jahren hatten die Leute der Interventionsgruppe um durchschnittlich 23% abgenommen, in der Kontrollgruppe nahm das Gewicht hingegen noch leicht zu. Nach 10 Jahren betrug die Gewichtsreduktion noch 16% gegenüber einer Zunahme um 2% in der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede nach 10 Jahren fanden sich auch bezüglich Kalorienzufuhr, körperlicher Aktivität, diastolischer Blutdruckwerte, Blutzucker-, Harnsäure- und Triglyzeridwerte. Bezüglich Gesamtmortalität fand sich kein signifikanter Unterschied. Die perioperative Mortalität in der Interventionsgruppe betrug 0,25, bei 13% waren postoperative Komplikationen registriert worden.

### Schlussfolgerungen

Mit bariatrischen Operationen kann eine anhaltende Gewichtsreduktion erreicht werden, die mit Verbesserungen von metabolischen Veränderungen einhergeht. Ein Nutzen bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit konnte diese Studie bisher noch nicht belegen.

Zusammengefasst von Peter Ritzmann, CH-Wil

Aus: infomed-screen, 03/2005  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, CH-9500 Wil  
Telefax: 071-910-0877, E-Mail: sekretariat@infomed.ch

## Noch mehr Probleme mit Hormonen nach der Menopause

**Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 2005 (23. Februar); 293: 935-48 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

### Studienziele

Das urogenitale Gewebe der Frau ist reich an Östrogenrezeptoren. Zu den Argumenten, weshalb einer Hormonsubstitution nach der Menopause das Wort geredet wird, gehört deswegen auch, dass damit Harninkontinenz-Beschwerden gelindert würden. Diese Hypothese wurde nun mit den Daten einer großen Studie überprüft.

### Methoden

Es handelt sich um eine Analyse, die im Rahmen der WHI-Studie („Women's Health Initiative“) durchgeführt wurde. In der WHI-Studie war bei über 27.000 Frauen, die sich in der Postmenopause befanden, eine Hormonsubstitution mit Placebo verglichen worden. In den Hormongruppen erhielten Frauen mit vorhandener Gebärmutter eine Kombination von 0,625 mg konjugiertem Östrogen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (Premella® ST), Frauen mit entfernter Gebärmutter einzig 0,625 mg konjugiertes Östrogen (Premarin® u.a.). Nach einer einjährigen Beobachtungszeit wurde in allen Gruppen das Neuauftreten bzw. der Verlauf von Inkontinenzbeschwerden festgehalten.

### Ergebnisse

Bei Frauen, bei denen zu Studienbeginn keine Inkontinenz vorhanden war, trat unter der Hormonsubstitution signifikant häufiger eine Inkontinenz auf als unter Placebo. Abhängig davon, ob das Östrogen kombiniert mit dem Gestagen oder allein eingesetzt worden war, erhöhte die Hormongabe das Risiko einer Stressinkontinenz um 87 bis 115%, das Risiko einer Dranginkontinenz um 15 bis 32% und das Risiko einer gemischten Inkontinenz um 49 bis 79%.

Auch bei Frauen, welche die Studie bereits mit einer Inkontinenz begonnen hatten, wirkte sich die Hormonsubstitution ungünstig aus, indem sie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Inkontinenzverschlechterung verbunden war; die Unterschiede gegenüber den Kontrollgruppen hingen vom angewendeten Kriterium ab (Ausmaß der Inkontinenz, Häufigkeit der Beschwerden, Einschränkungen der täglichen Aktivitäten oder allgemeines Beeinträchtigungsgefühl) und bewegten sich zwischen 18 und 59%.

Grundsätzlich gleiche Ergebnisse fand man, wenn man die Beobachtungszeit von 1 auf 3 Jahre ausdehnte (wie es bei einem kleinen Teil der Studienteilnehmerinnen geschah).

### Schlussfolgerungen

Eine Hormonsubstitution nach der Menopause schützt nicht vor einer Harninkontinenz, sondern scheint sie sogar noch zu fördern.

**Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005 (19. Januar); 293: 330-9 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

In dieser Arbeit untersuchte man ebenfalls anhand von Daten der WHI-Studie die Auswirkungen der Hormonsubstitution auf Erkrankungen der Gallenblase und -wege. Es wurden dabei alle Ereignisse (pro 10.000 Personenjahre) ermittelt, die als Erstmanifestation einer Gallenerkrankung zu interpretieren waren (Cholezystitis, neu entdeckte Gallensteine, Eingriffe an den Gallenwegen, Cholezystektomie). Bei Frauen mit Status nach Hysterektomie, die nur Östrogene genommen hatten, kam man auf eine Zahl von 78 Ereignissen, in der dazugehörigen Kontrollgruppe auf 47; bei Frauen mit vorhandenem Uterus, welche die Östrogen/Gestagen-Kombination verwendet hatten, betrug sie 55 und in der Kontrollgruppe 35. Die Hormonsubstitution erhöht also die Inzidenz von Gallenerkrankungen; die damit verbundenen Eingriffe vermehren die Kosten und sind ihrerseits mit Risiken behaftet.

Beide Studien zusammengefasst von Urspeter Masche, CH-Wil

Auch heute noch gibt es „Menopause-Fachleute“, die es besser wissen und versuchen, die ihnen nicht ins Konzept passenden ungünstigen Resultate der WHI-Studie zu diskriminieren. Dass jetzt auch noch genauere Daten zu den negativen Auswirkungen auf die Harn- und Gallenwege veröffentlicht worden sind, wird daran kaum etwas ändern. Für unbefangene Ärztinnen und Ärzte bestätigen die zusätzlichen Daten aber, dass der Entscheid, Hormone nach der Menopause mit größter Zurückhaltung zu verschreiben, richtig ist.

Etzel Gysling, CH-Wil

Aus: infomed-screen, 05-06/2005  
 Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17  
 CH-9500 Wil  
 Telefax: 071-910-0877  
 E-Mail: sekretariat@infomed.ch

## Karpaltunnelsyndrom: Infiltrieren oder operieren?

**Ly-Pen D, Andréu JL, de Blas G et al. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome. A one-year, prospective, randomized, open, controlled clinical trial. Arthritis Rheum 2005 (2. Februar); 52: 612-19 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

Obschon das Karpaltunnelsyndrom eine häufige Erkrankung ist, kann die von einer spanischen Gruppe publizierte Studie als erste randomisierte kontrollierte Studie bezeichnet wer-

den, in der die lokale Steroidinfiltration mit einer offenen chirurgischen Dekompression verglichen wird. 163 Handgelenke von 93 Frauen und 8 Männern wurden eingeschlossen. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung der nächtlichen Parästhesien um mindestens 20% nach drei Monaten.

In der Steroidgruppe wurden 83% der Gelenke nach 2 Wochen ein zweites Mal infiltriert. Dies führte dazu, dass in dieser Gruppe der primäre Endpunkt bei 94% der Behandelten erreicht wurde. In der operierten Gruppe war dies nur bei 75% der Fall. In der Steroidgruppe traten aber häufiger erneute Beschwerden auf, so dass nach 12 Monaten die Resultate in der operierten Gruppe etwas besser waren (75% gegenüber 70%). Dieses Muster zeigte sich auch in den weiteren sekundären Endpunkten, einer Verbesserung der nächtlichen Parästhesien um mindestens 50% bzw. 70%, nächtlichen Schmerzen sowie Funktionsbeeinträchtigungen.

Steroidinfiltrationen scheinen die Symptome eines Karpaltunnelsyndroms initial besser zu beeinflussen als eine operative Dekompression, der Unterschied ist jedoch nach einem Jahr nicht mehr sichtbar. Interessant wäre hier eine Verlaufsuntersuchung nach 2 Jahren. Trotzdem: kurzfristig ist eine lokale Therapie sicher eine Alternative, die Operationsunwilligen in der Praxis mit gutem Gewissen angeboten werden kann.

Zusammengefasst von Stephan Reichenbach, CH-Wil

Aus: infomed-screen, 05-06/2005  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17  
CH-9500 Wil  
Telefax: 071-910-0877  
E-Mail: sekretariat@infomed.ch

## Welcher Betablocker bei Diabetes?

**Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with typ 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004 (10. November); 292: 2227-36 (randomisiert-kontrollierte Studie)**

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Betablocker trotz der Bedenken bezüglich negativer Auswirkungen auf die Stoffwechsellage auch bei Personen mit Typ-2-Diabetes eingesetzt werden können. In der aktuellen Studie wurden die metabolischen Auswirkungen von zwei Betablockern bei 1.200 Kranken verglichen, die bereits mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptorantagonisten behandelt wurden. Eingesetzt wurden unretardiertes Metoprolol-Tartrat (z.B. Beloc COR®) und Carvedilol (Dilatrend®), das auch aplhablockierende Eigenschaften aufweist.

In der Metoprolol-Gruppe nahmen die HbA1c-Werte während der 5-monatigen Beobachtungsdauer um 0,15% zu, in der Carvedilol-Gruppe lediglich um 0,02% (Unterschied signifikant). In ihren Auswirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz und bezüglich unerwünschter Wirkungen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Härtere Endpunkte wurden nicht untersucht.

Die aktuelle Studie zeigt, dass Personen mit Typ-2-Diabetes Carvedilol und Metoprolol in Kombination mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan meistens gut vertragen.

Der Unterschied bezüglich der gemessenen HbA1c-Werte spricht eher für Carvedilol, muss aber mit Vorsicht interpretiert werden: es handelt sich um einen lediglich kleinen Vorteil bezüglich eines Surrogatmarkers, der möglicherweise in der Praxis korrigiert würde. Ein wesentlicher Nachteil der untersuchten Betablocker ist dagegen die Notwendigkeit einer zweimaligen täglichen Einnahme.

Zusammengefasst von Peter Ritzman, CH-Wil

Aus: infomed-screen, 02/2005  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17  
CH-9500 Wil  
Telefax: 071-910-0877  
E-Mail: sekretariat@infomed.ch

## Nierenarterienstenose: CT und MR mäßig sensitiv

**Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG et al.; Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. Ann Intern Med 2004 (2. November); 141: 674-82 (andere Studienart)**

Nierenarterienstenosen sind eine der häufigeren Ursachen einer sekundären Hypertonie. Die arterielle Angiographie als „Goldstandard“ ist für die Untersuchten belastend, weshalb nicht-invasive Methoden wie Doppler-Sonographie, CT- bzw. MR-Angiographie heute von den meisten Fachleuten vorgezogen werden. Dazu kommt das Problem der Nierenschädigung durch Kontrastmittel, die bei der arteriellen und bei der CT-Angiographie benötigt werden. In der aktuellen Studie wurde die diagnostische Zuverlässigkeit von CT- und MR-Angiographie mit einer intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) verglichen.

Bei 356 Personen, die mit der Frage nach einer Nierenstenose zugewiesen worden waren, konnten alle drei Verfahren durchgeführt werden. Als klinisch signifikant bewertet wurden Stenosen von 50% oder mehr in der DSA. Die Sensitivität und Spezifität der CT-Angiographie betragen 64% und 92%, diejenigen der MR-Angiographie 62% und 84%. Bei beiden Methoden gab es erhebliche Probleme bei der Interpretation der Bilder: die Übereinstimmung der Beurteilung war höchstens mittelhoch. Die Studienverantwortlichen halten CT- und MR-Angiographie deshalb für zu wenig zuverlässig, um eine Nierenarterienstenose auszuschließen.

Die aktuelle Studie zeigt die heutigen Grenzen von CT- und MR-Angiographie zur Suche von Nierenarterienstenosen auf. Wie im begleitenden Editorial kommentiert wird, ist die Diagnose einer einseitigen 50%igen Nierenarterienstenose nur von begrenzter klinischer Bedeutung, eine Revaskularisation in solchen Fällen von fraglichem Nutzen. Entscheidender als die Sensitivität einer Untersuchung ist das Verhältnis bezüglich Risiken zum möglichen Nutzen einer Revaskularisation.

Zusammengefasst von Peter Ritzmann, CH-Wil  
Aus: infomed-screen, 03/2005  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17  
CH-9500 Wil  
Telefax: 071-910-0877  
E-Mail: sekretariat@infomed.ch