

Biologische Heterogenität erschwert das Management

# Koronare Herzkrankheit im Alter

**Betagte Patienten sind biologisch heterogener als jüngere, dies erschwert nicht nur die Diagnostik, sondern macht auch die Therapie komplexer.**



PD Dr. med. David J. Kurz  
Zürich

**Les patients âgés sont biologiquement plus divers que les plus jeunes, ce qui rend difficile non seulement le diagnostic mais complique également leur traitement.**

Unser Gesundheitswesen hat die Altersstruktur unserer Gesellschaft nachhaltig verändert. Die Hochbetagten sind das Bevölkerungssegment, das am schnellsten wächst. Die Anzahl Mitbürger, welche das hundertste Lebensjahr erreicht, hat sich in den letzten 50 Jahren um den Faktor 20 erhöht, und von den heute 20-Jährigen erwartet man, dass ein Fünftel dieses hohe Alter erreichen wird.

Obwohl „gesundes Altern“ in unserer Gesellschaft immer häufiger wird, wird die Belastung mit alterassozierten Erkrankungen aufgrund dieser demographischen Entwicklung zunehmen. Die koronare Herzkrankheit (KHK) gehört an vorderster Front zu den Erkrankungen, die mit zunehmendem Alter an Bedeutung gewinnen. In der Schweiz betrug die Jahresinzidenz der akuten KHK (akutes Koronarsyndrom, ACS) im Jahr 2007 etwas über 1%, bei der Bevölkerung über 75 Jahre jedoch 7%. Die Prävalenz der chronischen KHK ist natürlich wesentlich höher, und beträgt ab 80 Jahren ca. 35% für Männer und ca. 22% für Frauen. In den schweizerischen Mortalitätsstatistiken nimmt der Anteil an Herz- und Kreislauferkrankungen als Todesursache mit zunehmendem Alter zu und ist bei den Hochbetagten ab 85 Jahren für etwa die Hälfte aller Todesfälle verantwortlich. Diese wenigen Zahlen verdeutlichen, dass die Behandlung von Betagten und Hochbetagten mit KHK volumenmässig einen grossen und in der Zukunft noch zunehmenden Teil unserer Tätigkeit in der Praxis einnehmen wird.

Das Besondere in der Behandlung von Betagten liegt darin, dass sie biologisch heterogener sind als Nichtbetagte, weil – im Gegensatz zum zeitlichen Ablauf der Entwicklung – der Alterungsprozess sehr variabel einsetzt. Diese Heterogenität hat zur Folge, dass neben der „Krankheit“, weswegen der Arzt aufgesucht wird, auch der Gesamtzustand des betagten Patienten erfasst werden muss. Dafür ist das chronologische Alter wenig hilfreich. Neben Komorbiditäten hat das Vorhandensein eines Frailty-Syndroms oder von kognitiven Einschränkungen massgeblichen Einfluss auf die Behandlungsziele wie auch auf den Behandlungserfolg.

Mehrere Problemzonen offenbaren sich in der Behandlung von Betagten mit KHK (Tab. 1). Bereits die Diagnostik der KHK ist im Alter erschwert. Die Erhebung der Anamnese verläuft weniger geradlinig, und die Symptome sind häufiger atypisch oder maskiert. Betagte mit ACS präsentieren nur zu etwa 50% mit Thoraxschmerzen. Stattdessen sind Dyspnoe, Schweissausbruch,

Übelkeit und Erbrechen, oder Synkope häufige Leitsymptome (1). Das Vorhandensein von Pathologien im Ruhe-EKG ist im Alter deutlich erhöht, was die Spezifität in Bezug auf eine Ischämiediagnostik wesentlich einschränkt. Dies betrifft in noch ausgeprägterem Ausmass die Ergometrie.

Auch die Therapie von Betagten mit KHK ist komplexer. Einerseits ist aufgrund der Unterrepräsentation in randomisierten Studien die Evidenz für den Effekt von vielen Therapien bei Betagten nicht oder nur ungenügend belegt. Andererseits ist die Nebenwirkungs- und Komplikationsrate der meisten Therapien erhöht.

Dies betrifft zum Beispiel das verstärkte Ansprechen auf blutdrucksenkende Medikamente wie ACE-Hemmer, Calciumantagonisten oder Nitrate, oder die erhöhten Blutungsraten unter anti-thrombozyten bzw. anti-thrombotischen Therapien. Ursachen hiervon sind eine veränderte Pharmakokinetik infolge einer reduzierten Nierenfunktion und hepatischen Blutfluss, unvorhersehbare Interaktionen bei der häufig vorhandenen Polypharmazie, sowie eine altersbedingt veränderte Physiologie des Behandlungsziels/-rezeptors.

Problemzonen in der Betreuung von betagten Patienten mit KHK	
<b>TAB. 1</b>	
<b>Diagnostik:</b>	
▶ Anamnese erschwert	
▶ Atypische Klinik	
- Typische Angina pectoris weniger häufig	
- Dyspnoe, Rücken- oder Schulterschmerzen, Oberbauchbeschwerden	
- Nur Ruhebeschwerden	
- Manifestation nur im Rahmen einer Begleiterkrankung (Pneumonie, Anämie)	
▶ ECG meist in Ruhe nicht normal	
▶ Spezifität der Ergometrie eingeschränkt	
<b>Therapie:</b>	
▶ Ungenügende Evidenz für Effekt aus randomisierten kontrollierten Studien	
▶ Vermehrt Nebenwirkungen auf kardiovaskuläre Pharmazeutika (Hypotonie, Bradykardie, Blutungen)	
▶ Koronarbefund:	
- Befall extensiver, mehr Hauptstammteilnahme	
- Gefässstortuosität und Verkalkungen extensiver	

### Akutes Koronarsyndrom

Die Infarktsterblichkeit ist stark altersabhängig und steigt im hohen Alter dramatisch an. Die Auswertung der AMIS-Plus ACS-Datenbank hat ergeben, dass in der Schweiz die Frühmortalität von hospitalisierten Patienten <70 Jahre unter 1% beträgt (1). Dieser Wert steigt bereits für 70–80-Jährige auf 2.5%, und beträgt >5% für die Patienten über 80 Jahre. Es gibt eine Reihe von Ursachen für die stärkere Gefährdung von betagten Patienten mit ACS (Tab. 2). Neben den bereits physiologisch verminderten Reserven und vermehrten Komorbiditäten finden sich häufiger klinisch relevante Mehrgefässerkrankungen mit einer ausgedehnteren Atherosklerose. Invasive Therapien werden bei Betagten zurückhaltender angewendet. Zudem ist bei Akut-Interventionen die Chance einer erfolgreichen Revaskularisation geringer und zugleich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht.

Die Verunsicherung infolge dieser Tatsachen hat nach der Einführung der Früh-PCI für ACS zu Zurückhaltung bei der Indikationsstellung für diese Therapie bei Betagten geführt. In letzter Zeit hat sich aber die Erkenntnis durchgesetzt, dass gerade Betagte – als am höchsten gefährdete Population – am meisten von einer interventionellen Therapie profitieren können.

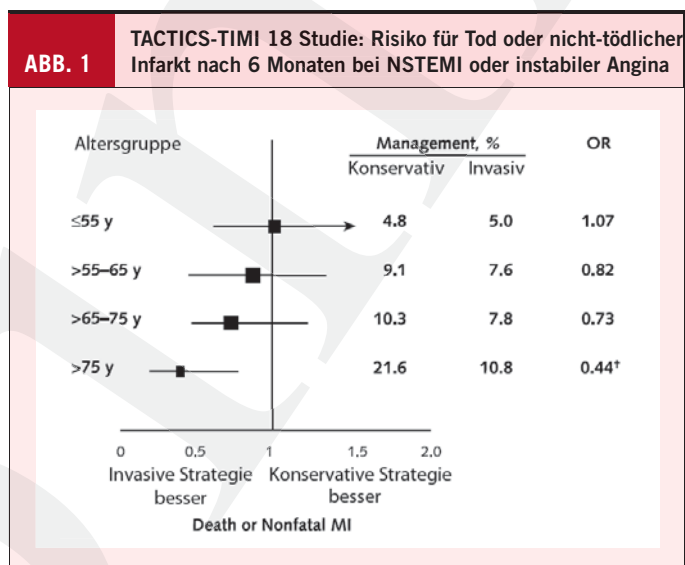
Die Analyse von mehreren grossen ACS Registern (z.B. GRACE, CRUSADE) konnte aufzeigen, dass bei revaskularisierten Patienten die absolute Risikoreduktion von Mortalität, Rezidivinfarkt oder Hirnschlag in Vergleich zu nicht revaskularisierten Patienten mit zunehmenden Alter wächst. Diese Beobachtung konnte auch in randomisierten Studien verifiziert werden. In der TACTICS-TIMI-18 Studie wurde in Patienten mit Non-STEMI oder instabiler Angina die Strategie einer primär invasiven versus einer selektiv invasiven Therapie (nur bei Ischämie oder Symptome) prospektiv getestet. Der kombinierte Endpunkt von Tod oder Rezidivinfarkt wurde in der primär invasiven Gruppe signifikant weniger häufig erreicht. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass nicht alle Altersklassen in gleichem Umfang profitieren konnten: je älter die Patienten, desto stärker reduzierte sich das Eintreffen des primären Endpunktes (Abb. 1) (2). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam die britische RITA-3 Studie.

### Blutungskomplikationen

In der pharmakologischen Behandlung von Hochbetagten mit ACS treten therapeutische Unsicherheiten v.a. in Bezug auf antithrombotische Therapien auf. Blutungskomplikationen sind bei Betagten besonders häufig, und diese sind unabhängige Prädiktoren von erhöhter Mortalität. Während eine potente Thrombozytenaggregationshemmung mit Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorblocker zweifellos Vorteile bei der interventionellen Behandlung von ACS-Patienten bietet, sind die Daten bei Hochbetagten weniger eindeutig. Deren Einsatz sollte bei diesen nur nach individueller Abwägung von Vorteil und Risiko erfolgen. Unsicherheiten bestehen weiterhin beim Einsatz der neuen Thrombozytenaggregationshemmer aus der Klasse der ADP-Rezeptorblocker. In der TRITON Studie fand sich in der Subgruppe der >75-Jährigen kein Vorteil für die Kombination Prasugrel/Aspirin versus Clopidogrel/Aspirin nach PCI für ACS, v.a. aufgrund von vermehrten Blutungskomplikationen. Aufgrund von pharmakokinetischen Studien wird in diesen Patienten eine Dosisreduktion in der Erhaltungstherapie auf 5 mg/Tag empfohlen. Obwohl Erfahrungen mit dieser Dosierung in einer Endpunktsstudie noch nicht vorliegen, zeigen die verfügbaren Daten,

**TAB. 2 Ursachen der erhöhten Infarkt mortalität im Alter**

- ▶ Physiologisch verminderte Reserven (Myokard, Lungen, Nieren)
- ▶ vermehrt Komorbiditäten
- ▶ Häufiger Killip Klasse > II° bei der Erstpräsentation
- ▶ Grössere Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Mehrgefässerkrankung, höhere Rate an Hauptstammstenosen
- ▶ Akut-PCI technisch schwieriger: komplexere Koronaranatomie, mehr Tortuosität und Verkalkungen
- ▶ Höhere Rate in erfolgloser Rekanalisation (TIMI Fluss <3)
- ▶ Höhere Inzidenz an PCI-assoziierten Komplikationen (Blutungen, Stentthrombosen)
- ▶ Mehr infarkt-assoziierte Komplikationen (Herzinsuffizienz, CVI, Vorhofflimmern)



dass durch die Dosisreduktion ein günstigerer Dosis-Wirkungsbereich erreicht werden kann. Für den zweiten neuen ADP-Rezeptor Blocker Ticagrelor fand man in der PLATO Studie im Vergleich zu Clopidogrel keine Hinweise für ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten >75 Jahre nach ACS.

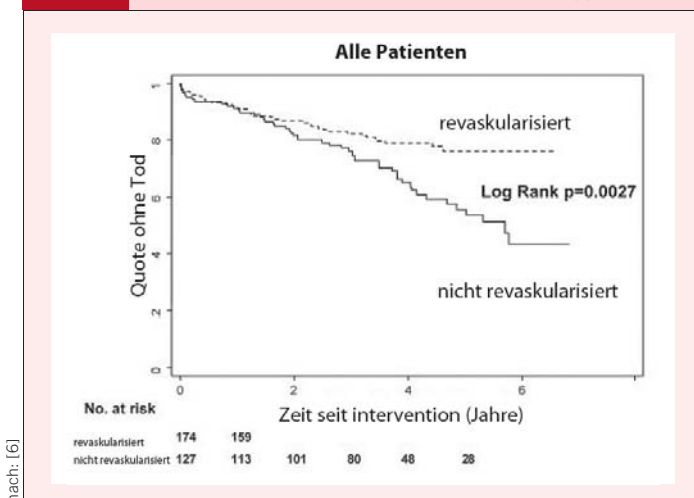
Eine detaillierte Abhandlung über die Besonderheiten der ACS-Behandlung bei Hochbetagten wurde in einem Positionspapier der American Heart Association publiziert (3, 4).

### Stabile Angina

Die invasive Abklärung mit Revaskularisation gilt als Therapie der Wahl zur Behandlung der stabilen Angina pectoris. Trotzdem wird bei Hochbetagten die Indikation hierzu zurückhaltender gestellt als bei jüngeren Patienten. Ob dies gerechtfertigt ist, wurde vor etwa 10 Jahren in der TIME Studie untersucht (5). Dies war die erste randomisierte Studie, welche den Wert einer invasiven versus einer primär konservativen Strategie bei Patienten >75 Jahre mit einer stabilen Angina pectoris untersuchte. Es wurden etwa 300 Patienten mit einem mittleren Alter von 80 Jahren und einer Angina pectoris CCS >2 trotz dem Einsatz von mindestens 2 anti-anginösen Medikamenten randomisiert. Die getesteten Strategien waren entweder eine Koronarangiographie und falls möglich Revaskularisation (PCI oder ACBP) oder ein wei-

ABB. 2

TIME-Studie: Effekt der Revaskularisation auf das langfristige Überleben, unabhängig von Randomisierungsgruppe



terer Ausbau der medikamentösen Therapie. Die Studie bestätigt, was man bereits bei jüngeren Patienten gesehen hatte, nämlich dass die Revaskularisation eine ausgezeichnete symptomatische Therapie ist. Nach 6 Monaten war in der primären invasiven Gruppe die Lebensqualität höher, das Ausmass der Angina pectoris reduziert, und die Anzahl anti-anginöser Medikamente tiefer als in der Kontrollgruppe. Dies obwohl etwa ein Drittel der Patienten im konservativen Arm wegen nicht beherrschbarer Symptomatik im Verlauf als „Cross-over“ trotzdem angiographiert und revaskularisiert wurden. Bezüglich Langzeitüberleben brachte die initiale Strategiewahl keinen Vorteil. Betrachtete man allerdings das Outcome der Patienten, die revaskularisiert wurden mit denen ohne Revaskularisation (mit oder ohne Angiographie), zeigte sich ein klarerer Überlebensvorteil für die revaskularisierten Patienten (Abb. 2) (6).

Eine weitere wichtige Lehre aus dieser Studie war, dass bei 13% der invasiv abgeklärten Patienten in dieser Alterskategorie der angiographische Befund so schwerwiegend war, dass weder eine PCI noch eine ACBP in Frage kam. Auch das umgekehrte fand sich nicht selten, und zwar fast ausschliesslich bei Frauen: 15% aller Frauen hatten trotz therapierefraktärer Angina pectoris keine signifikante KHK. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass auch bei Hochbetagten die Revaskularisation die beste symptomatische Therapie darstellt, trotz des erhöhten Risikos des Eingriffs. Nur aufgrund des chronologischen Alters sollte eine diagnostische Koronarangiographie nicht vorenthalten werden. Andererseits gefährdet man den Patienten nicht, wenn zuerst eine medikamentöse Therapie versucht wird. Je nach Vorliegen von Komorbiditäten kann dies durchaus sinnvoll sein. Bei ungenügendem Ansprechen oder persistierendem Leidensdruck kann auch zu einem späteren Zeitpunkt die invasive Abklärung in die Wege geleitet werden.

PD Dr. med. David J. Kurz

Kardiologie  
 Stadtspital Triemli  
 Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich  
 david.kurz@triemli.stzh.ch

Literatur

- Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Eberli FR, Stuck AE, Gutzwiller F, Erne P. J Am Geriatr Soc. 2008;56:510-6.
- Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopolous LA, Anderson HV, DeLuca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. Ann Intern Med. 2004;141:186-95.
- Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Circulation. 2007;115:2549-69.
- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Circulation. 2007;115:2570-89.
- Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. Lancet. 2001;358:951-7.
- Pfisterer M. Circulation. 2004;110:1213-8.

Take-Home Message

- ◆ „Betagte“ sind nicht nur in Bezug auf das chronologische Alter in Studien schlecht definiert, sie sind auch biologisch sehr heterogen. Das biologische Alter soll bei therapeutischen Entscheidungen im Vordergrund stehen.
- ◆ Das Vorhandensein von Komorbiditäten, Frailty-Syndrom oder kognitiven Einschränkungen beeinflusst die Behandlungsziele wie auch den Behandlungserfolg
- ◆ Anamnese, Symptomatik und Ischämiediagnostik sind im Alter weniger spezifisch
- ◆ ACS sind im Alter mit einer hohen Früh- und Spätmortalität assoziiert. Obwohl interventionelle Therapien mit erhöhten Risiken verbunden sind, profitieren Betagte besonders stark von der Frührevaskularisation
- ◆ In der stabilen Angina ist die Revaskularisation auch bei Betagten die beste symptomatische Therapie. Die Indikation zur invasiven Abklärung sollte deshalb nicht zurückhaltend gestellt werden. Allerdings wird der betagte Patient durch einen primär medikamentösen Therapieversuch der Angina pectoris nicht gefährdet

Messages à retenir

- ◆ Les personnes âgées ne sont pas seulement chronologiquement mal définies dans les études, elles sont aussi biologiquement très hétérogènes. L'âge biologique doit être au premier plan dans les décisions thérapeutiques
- ◆ La présence de comorbidités, le syndrome de fragilité ou des limitations cognitives affectent les objectifs ainsi que la réussite du traitement
- ◆ L'anamnèse, les symptômes et le diagnostic de l'ischémie sont moins spécifiques chez les âgés
- ◆ Les syndromes coronaire aigus des âgés sont associés avec une haute mortalité précoce et tardive. Bien que des thérapies interventionnelles sont associées à un risque accru, les personnes âgées bénéficient en particulier de la révascularisation précoce
- ◆ Dans l'angine stable la révascularisation chez les personnes âgées est aussi la meilleure thérapie symptomatique. L'indication à l'investigation invasive ne doit donc pas être faite de façon réticente. Cependant, le patient âgé n'est pas mis à risque par un essai primaire de thérapie médicale de l'angine de poitrine