GEFÄSSCHIRURGIE 01.12.2012

Gefäßchirurgie im Alter am Beispiel der Karotisstenose

Hat das Patientenalter einen Einfluss auf die Therapie der Arteria carotis Stenose ? – Interpretation der Studienergebnisse

Einleitung

In der gerontologischen Terminologie spricht man mittlerweile bei 60- bis 75-Jährigen von jungen Alten, bei 75- bis 85-Jährigen von „Alten“ und bei über 85-Jährigen von Hochbetagten. Laut des statistischen Bundesamtes wird die Zahl der Alten im Jahre 2050 von aktuell 3,7 Millionen auf 10 Millionen wachsen . Der Anteil der Hochbetagten wird dann nicht mehr 25 %, sondern 40 % betragen. Insgesamt wird sich der Anteil an Alten in der Bundesrepublik Deutschland bis 2050 verdoppeln, was sich bereits darin äußert, dass die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland bereits heute die viertälteste der Welt darstellt.

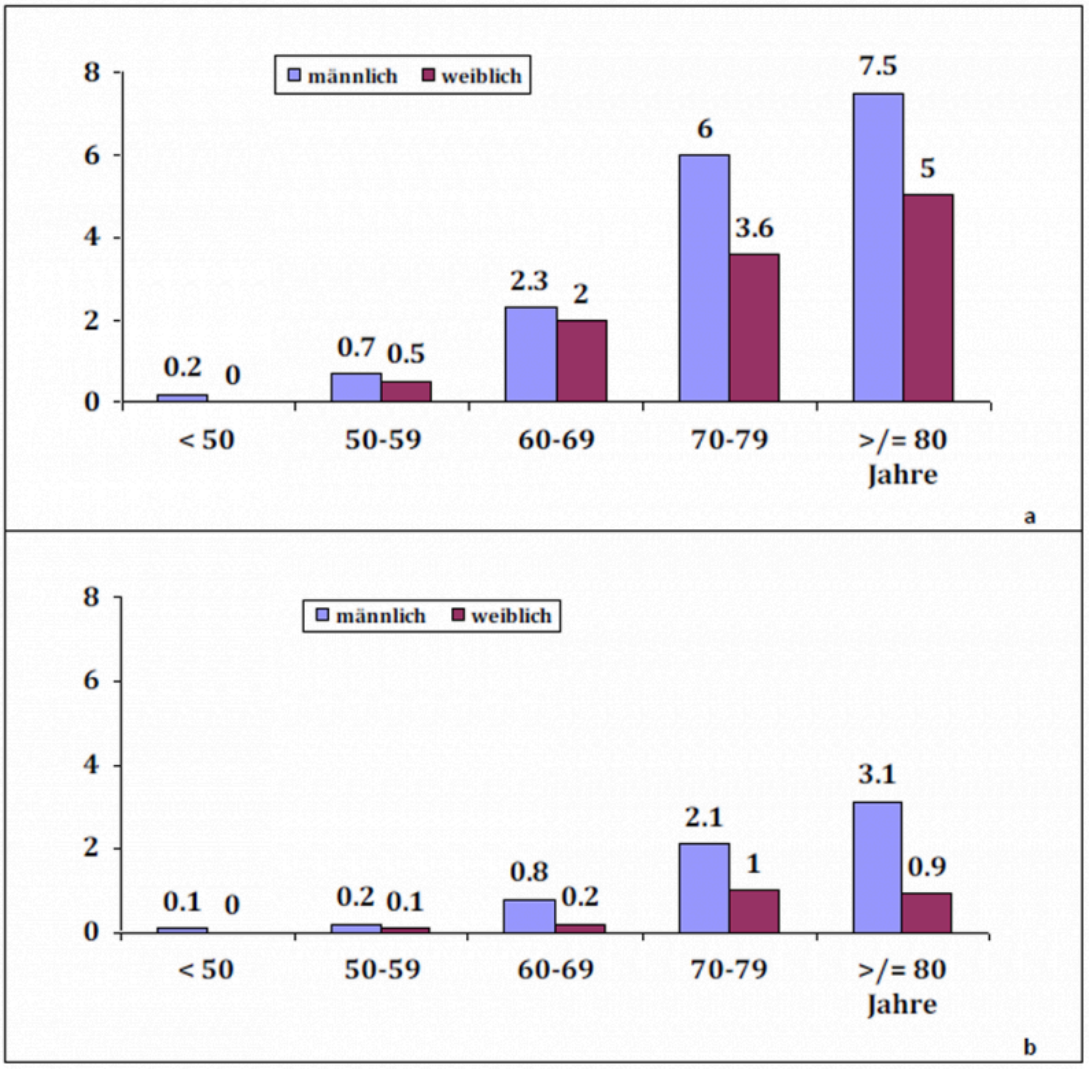
Die mit dem demographischen Wandel verbundenen Veränderungen der natürlichen Bevölkerungsbewegung konfrontieren auch Gefäßmediziner mit einem immer älter werdenden Patientengut. Das Alter eines Patienten kristallisiert sich immer deutlicher als wichtiger Einflussfaktor auf die Indikationsstellung gefäßchirurgischer Eingriffe.

Im Folgenden werden spezifische gefäßchirurgische Indikationen und Therapien am Beispiel der Karotisstenose unter spezieller Berücksichtigung des Alters dargestellt und diskutiert. Zwei weitere wichtige Themengebiete in der Gefäßchirurgie, nämlich die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und das infrarenale Aortenaneurysma (AAA) werden in einer späteren Ausgabe behandelt.

Karotisstenose

Ab dem 65. Lebensjahr steigt die Prävalenz einer mehr als 50-prozentigen Stenose der Arteria carotis interna stetig an, ab dem 70. Lebensjahr beträgt sie sogar sogar 7,5 %. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (**Abb. 1**). Es wird geschätzt, dass 30 bis 40 % aller Schlaganfälle bei > 80-Jährigen auf eben diese Pathologie zurückzuführen ist.

Abb. 1: *Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer > 50-prozentigen (a) und einer > 70-prozentigen (b) extrakraniellen Karotisstenose [3]*



Evidenzgrundlage der Karotisendarterektomie (CEA) – Symptomatische Stenose der A. carotis interna

In der europäischen ECST-Studie (European Carotid Surgery Trial) und der nordamerikanischen NASCET-Studie (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) wurde die Langzeiteffizienz der Schlaganfallprophylaxe durch eine Karotisendarterektomie (CEA) insbesondere für die hochgradige, 70 bis 99-prozentige symptomatische Karotisstenose belegt. Eine gemeinsame Analyse beider Studien ergab für die CEA eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 16 %, d. h. es müssen sechs Operationen durchgeführt werden, um einen ipsilateralen Schlaganfall innerhalb der nächsten fünf Jahren zu verhindern [“numbers needed to treat“ (NNT)], vorausgesetzt die perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrate beträgt < 6 %.

Asymptomatische Stenose der A. carotis interna

Auch Patienten mit einer asymptomatischen A. carotis interna Stenose können im Sinne einer prophylaktischen Operation von dem Eingriff profitieren. Die notwendige Zahl zur Vermeidung eines Schlaganfalls ist naturgemäß höher als bei der symptomatischen Stenose. Die ACST-Studie (Asymptomatic Carotid Surgery Trial), die 2004 die vorausgegangene Evidenzlage der ACAS-Studie (Asymptomatic Carotid Artery Surgery) bestätigte, zeigte für Patienten < 75 Jahre mit duplexsonographisch nachgewiesener > 70-prozentiger asymptomatischer Stenose der A. carotis interna eine relative Risikoreduktion um 46 % (11.8 % auf 6.4 %), in den fünf folgenden Jahren einen Schlaganfall zu erleiden. (NNT = 19). Voraussetzung ist eine perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrate des Operateurs < 3 %. Eine Subgruppenanalyse der Altersgruppen >/< 68 Jahre erbrachte keinen signifikanten Unterschied.

Wertigkeit der CEA im Alter > 80 Jahre

In einer Subgruppenanlyse der NASCET und ECST-Daten konnte belegt werden, dass insbesondere Patienten über 75 Jahre besonders von der CEA profitieren. In dieser Altersgruppe beträgt die ARR eines Schlaganfalls binnen zwei Jahre nach CEA 28,9 %, im Vergleich zu 15,1 % bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren. Das

operative Risiko der Altersgruppe > 75 Jahre war in einer sekundären Analyse der NASCET-Studie mit 5,2 % nicht höher als das Risiko der Altersgruppe < 75 Jahre (< 65 Jahre (7,9 %), 65 bis 74 Jahre (5,5 %)) . Somit stellt die Gruppe der alten Patienten mit 70-99-prozentiger symptomatischer Stenose der A. carotis interna (Transitorische Ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall) das Patientengut mit höchstem Nutzen-Risiko-Verhältnis dar.

Im Gegensatz zu symptomatischen Patienten über 75 Jahre ist der evidenzbasierte Empfehlungsgrad der CEA bei asymptomatischen alten Patienten vergleichbar gering. Unter den verfügbaren Single-Center Studien, die sich mit dem Einfluss des Alters in der asymptomatischen Karotischirurgie befasst haben, zeigt lediglich Alozairi et al. ein geringeres perioperatives und spätes schlaganfallfreies Überleben der über 80-Jährigen. Andere Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen. In einer Metaanalyse von Bond et al. wurde die Rolle des Alters auf der Basis von 62 Publikationen (zwischen 1980-2004) zu diesem Thema untersucht. Die Autoren zeigten eine 1,36-fach erhöhte Mortalität bei >75-Jährigen und 1,8-fach erhöhte Mortalität bei >80-Jährigen. Jedoch war das Schlaganfallrisiko kaum erhöht, sodass hieraus ein nur geringes kombiniertes Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko resultierte (Odds Ratio 1,14). In den von Bond et al. zitierten Studien handelt es sich jedoch um ein heterogenes Patientenkollektiv mit symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen ohne indikationsspezifische Angaben der Studienendpunkte. Zur genaueren Beurteilung der prophylaktischen Effizienz der CEA bei asymptomatischen > 75-Jährigen Patienten sind deshalb weitere vergleichende Studien erforderlich.

In vielen randomisierten Studien, die die Effektivität der CEA im Sinne der Schlaganfallprophylaxe untersuchten, wurden >80-Jährige als sogenannten „high-risk“ Patienten von der Studie ausgeschlossen. Eine aktuelle systematische Literaturanalyse in Bezug auf das perioperative Outcome der > 80-Jährigen nach einer CEA stammt von Reichmann et al. [17]. Die bei weitem größte Kohorte in dieser Analyse mit 140.376 Patienten > 80 Jahre zeigte eine 30-Tage Mortalität von 2,2 %. Dieses Patientenkollektiv machte einen 93-prozentigen Anteil aller in die systematische Analyse einbezogenen Patienten von Reichmann et al. aus. Wurden die restlichen Studien mit 14.365 über 80-Jährigen in die Analyse mit eingeschlossen, dann ergab sich eine kombinierte Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Todesrate von 2,4 % bei einem Anteil von symptomatischen Patienten von 47 %. Zwei der in der systematischen Analyse zitierten Autoren beschreiben, dass insbesondere symptomatische > 80-Jährige einem erhöhten Risiko einer peri-prozeduralen Komplikation ausgesetzt sind als asymptomatische >80-Jährige. Bezüglich des Langzeitverlaufs nach CEA bei > 80-Jährigen haben zwei weitere Studien gezeigt, dass 80 % aller Patienten eine postoperative Überlebenszeit von mindestens vier Jahren haben und dass die meisten während der fünf- bis zehn-Jährigen Follow-up Zeit Schlaganfall frei blieben.

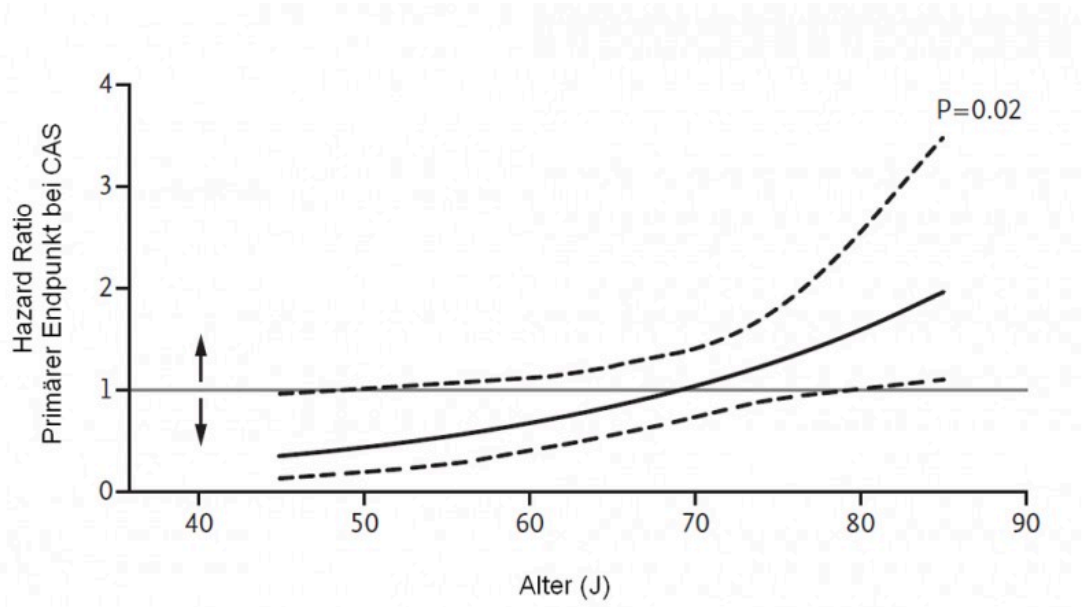
Einfluss des Narkoseverfahrens in Abhängigkeit vom Alter

Bezüglich des gewählten Narkoseverfahrens (ITN oder LA) bei der CEA gibt es entsprechend der systematischen Auswertung der Cochrane Collaboration von zehn randomisierten Studien mit 4.335 Patienten inklusive 3.526 Patienten der GALA-Studie (General Anesthesia vs. Local Anasthesia for Carotid Endarterectomy) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt, Schlaganfall und Tod, in den ersten 30 Tagen nach CEA (Odds Ratio (OR) 0,85, 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,63 – 1,16). In einer Subgruppenanalyse der GALA-Studie bzgl. des Patientenalters >/< 75 Jahre konnte hinsichtlich der primären Endpunkte (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen nachgewiesen werden (> 75 Jahre: ITN 5,3 % / LA 4,6 % OR 0,87 (95 % KI 0,48 – 1,56); < 75 Jahre: ITN 4,6 % / LA 4,5 % OR 0,97 (95 % KI 0,67 – 1,41).

Carotisstenting versus Karotisthrombendarterektomie im Alter

Der Vergleich zwischen Carotis-Stenting (CAS) und der CEA im Alter zeigt jedoch deutliche Unterschiede. Hier ist neben randomisierten Multicenterstudien wie ICSS, EVA-3-S sowie SPACE-1 insbesondere die 2010 veröffentlichte CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial) mit der größten Patientenzahl von 2502 randomisierten Patienten zu erwähnen. In dieser Studie wurde die Grenze einer altersbedingten ,,high-risk“-Situation auf 70 Jahre gesetzt. Eine Subgruppenanalyse der 30-Tage Ergebnisse in der Altersgruppe der > 70-Jährigen zeigte bezüglich des primären Endpunkts „jedweder Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod“ ein signifikant schlechteres Abschneiden der CAS-Patienten (P = 0,002) **(Abb. 2)**. Die 30-Tage Schlaganfall/Todesrate der > 80-Jährigen war mit 12,1 % vs. 3,2 % so hoch, dass der Einschluss der > 80-Jährigen nach einer Interim-Analyse abgebrochen werden musste. Auch in der 2008 veröffentlichten SPACE-1 Studie (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) konnte ein eindeutiger altersabhängiger Unterschied des perioperativen Outcomes zwischen den beiden Behandlungsoptionen nachgewiesen werden. Patienten > 68 Jahre, die in den CAS-Arm der Studie randomisiert wurden, zeigten im Vergleich zur CEA ein deutlich höheres Risiko für den primären Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall und Tod“ [CAS vs. CEA: 42/314 (13,7 %) vs. 25/305 (8,6 %), Hazard Ratio (HR) (95 % KI): 1,80 (0,96–3,4); P=0,004]. **(Tab. 1)**

Abb. 2: Altersabhängiges Risiko für den primären Endpunkt „jedweder Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod“ im Vergleich Karotisendarterektomie (CEA) versus Carotid artery stenting (CAS). Die gestrichelten Linien representieren die 95 % Konfidenzintervalle. Ergebnisse der CREST-Studie.



Tab. 1: Dargestellt sind die SPACE 1-Ergebnisse der Ereignisrate des primären Endpunktes (periprozeduraler (30-Tage) Schlaganfall/Tod und ipsilateraler Schlaganfall innerhalb 2 Jahre) im Altersvergleich (Abkürzungen: CAS = Carotid Artery Stenting, CEA = Carotid Endarterectomy)

Alter	**CAS (n/ %)**	**CEA (n/ %)**	**Hazard ratio (95 % CI)**	**p-Wert**
< 68 Jahre	14/293 (5,0 %)	25/284 (9,0 %)	0.54 (0,28-1,03)	0.004
≥ 68 Jahre	42/314 (13,7 %)	25/305 (8,6 %)	1.80 (0,96-3,4)	0.004

Bonati et al. konnte in einer Metaanalyse darstellen, dass das CAS-Verfahren bei > 75-Jährigen mit signifikant höheren Komplikationsraten vergesellschaftet ist. Ebenso konnte eine 2009 publizierte Metaanalyse von Usman et al. zum Thema „CAS vs. CEA bei > 80-Jährigen“ zeigen, dass CAS-Patienten ein dreifach erhöhtes Apoplex-Risiko (7,04 % > 80 Jahre vs. 1,91 % < 80 Jahre) bei gleicher Mortalität und vergleichbarer Rate an perioperativen myokardialen Ischämien haben. Eine potentielle Ursache für das schlechte Abschneiden des CAS bei alten Patienten liegt möglicherweise in den morphologischen Gegebenheiten des im Alter oft verkalkten Aortenbogens. Durch die Manipulation mit Hilfe von Führungsdrähten sowie des Stents, kann es bei den stärker atherosklerotisch veränderten Aortenbögen beim alten Menschen zur vermehrten Ablösung thrombotischen Materials kommen. In der altersunabhängigen Gesamtbeurteilung der Gegenüberstellung beider Behandlungsmethoden konnte die Gleichwertigkeit des CAS statistisch nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz, mit Ausnahme der perioperativen Myokardinfarktsrate bei der CREST-Studie, in der der Myokardinfarkt als primärer Studien-Endpunkt kontrovers diskutiert wurde, wurde in fast allen Untersuchungspunkten ein tendenziell schlechteres Outcome bei der CAS-Gruppe beobachtet.

Folgerungen für die Praxis

Die Indikation der CEA bei symptomatischer und asymptomatischer A. carotis interna Stenose beruht auf mehreren randomisierten multizentrischen Studien und hat somit den höchsten Evidenzlevel. Dabei profitieren bei der symptomatischen Stenose insbesondere alte Patienten > 75 Jahre, da die Risikoreduktion eines Schlaganfalls in dieser Altersgruppe nachweislich am größten ist. In Bezug auf die Indikationsstellung zur CEA bei asymptomatischer A. carotis interna Stenose bei Patienten > 75 Jahre fehlt es an harten Evidenzkriterien. Einzelne Single-Center Studien sowie systematische Literaturanalysen zeigen jedoch, dass das perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko < 3 % ist und somit den Ergebnissen der ACAS und ACST-Studien entspricht. Zwei große prospektiv randomisierte Studien haben gezeigt, dass das CAS-Verfahren schon bei jungen Alten (CREST >70 J. / SPACE-1 >68 J.) keine äquivalente Behandlungsmethode darstellt.

Literatur

[1] Statistisches Bundesamt, Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Natürliche Bevölkerungsbewegung 2010. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/Bevoelkerungsbewegung2010110107004.pdf?__blob=publicationFile

[2] Sander, D., Diehm C., Eckstein H.H. et al. S-3 Leitlinie Extracranielle Carotisstenose; Kapitel 6: Epidemiologie. Gefässchirurgie 2012 ; 17:497-501

[3] Rothwell, P.M., et al., Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet, 2004. **363**(9413): p. 915-24.

[4] Halliday, A., et al., Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet, 2004. **363**(9420): p. 1491-502.

[5] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA, 1995. **273**(18): p. 1421-8.

[6] Naylor, A.R., P.M. Rothwell, and P.R. Bell, Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis.

Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003. 26(2): p. 115-29.

[7] Alamowitch, S., et al., Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. Lancet, 2001. **357**(9263): p. 1154-60.

[8] Alozairi, O., et al., Carotid endarterectomy in patients aged 75 and over: early results and late outcome. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003. **26**(3): p. 245-9.

[9] Schneider, J.R., et al., Carotid endarterectomy in octogenarians: comparison with patient characteristics and outcomes in younger patients. J Vasc Surg, 2000. **31**(5): p. 927-35.

[10] Ockert S, S.H., Böckler D et al., Desobliterierende Karotischirurgie bei über 80-Jährigen: eine effektive und sichere Schlaganfallprophylaxe, in Gefässchirurgie2005. p. 168-172.

[11] Coyle, K.A., et al., Carotid endarterectomy in the octogenarian. Ann Vasc Surg, 1994. 8(5): p. 417-20.

[12] Bond, R., et al., A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. Cerebrovasc Dis, 2005. **20**(2): p. 69-77.

[13] Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet, 1998. **351**(9113): p. 1379-87.

[14] Hobson, R.W., 2nd, et al., Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med, 1993. **328**(4): p. 221-7.

[15] Kita, M.W., Carotid endarterectomy in symptomatic carotid stenosis: NASCET comparative results at 30 months of follow-up. J Insur Med, 1992. **24**(1): p. 42-6.

[16] Mayberg, M.R., et al., Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. JAMA, 1991. **266**(23): p. 3289-94.

[17] Reichmann, B.L., et al., Is age of 80 years a threshold for carotid revascularization? Curr Cardiol Rev. **7**(1): p. 15-21.

[18] Lichtman, J.H., et al., Postendarterectomy mortality in octogenarians and nonagenarians in the USA from 1993 to 1999. Cerebrovasc Dis, 2010. **29**(2): p. 154-61.

[19] Lau, D., et al., Carotid endarterectomy in octogenarian veterans: does age affect outcome? A single-center experience. Am J Surg, 2005. **190**(5): p. 795-9.

[20] Miller, M.T., et al., Carotid endarterectomy in octogenarians: does increased age indicate “high risk?”. J Vasc Surg, 2005. **41**(2): p. 231-7.

[21] Perler, B.A. and G.M. Williams, Carotid endarterectomy in the very elderly: is it worthwhile? Surgery, 1994. **116**(3): p. 479-83.

[22] Rerkasem, K. and P.M. Rothwell, Local Versus General Anesthetic for Carotid Endarterectomy. Stroke, 2009.

[23] Gough, M.J., et al., GALA: an international multicentre randomised trial comparing general anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery. Trials, 2008. **9**: p. 28.

[24] Tangkanakul, C., C. Counsell, and C. Warlow, Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000126.

[25] Brott, T.G., et al., Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. **363**(1): p. 11-23.

[26] Bonati, L.H., et al., Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. Lancet, 2010. **376**(9746): p. 1062-73.

[27] Usman, A.A., G.L. Tang, and M.K. Eskandari, Metaanalysis of procedural stroke and death among octogenarians: carotid stenting versus carotid endarterectomy. J Am Coll Surg, 2009. **208**(6): p. 1124-31.

[28] Ederle, J., et al., Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 375(9719): p. 985-97.

[29] Ringleb, P.A., et al., 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet, 2006. **368**(9543): p. 1239-47.

[30] Spence, D. and M. Eliasziw, Endarterectomy or angioplasty for treatment of carotid stenosis? Lancet, 2001. **357**(9270): p. 1722-3.

[31] Mas, J.L., et al., Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med, 2006. **355**(16): p. 1660-71.

[32] Eckstein, H.H., et al., Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. Lancet Neurol, 2008. **7**(10): p. 893-902.