

Stellungnahme der DGSM zum systematischen Review finanziert durch die Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services (AHRQ Final Technology Assessment Project ID: SLPT0919 12/01/2022) erstellt durch das Brown Evidence-based Practise Center¹

International wurde der systematische Review zum Langzeitnutzen einer Positiv-Druck -Therapie (PAP) bei obstruktiver Schlafapnoe und der Eignung (Validität) der quantitativen Bestimmung schlafbezogener respiratorischer Ereignisse als Surrogat Parameter für ein Langzeitoutcome intensiv diskutiert. Kurz zusammengefasst verweist der Bericht auf eine unzureichende Evidenz hinsichtlich der Schweregraderfassung der obstruktiven Schlafapnoe insbesondere in Bezug auf die Erfassung des kardiovaskulären Risikos und des Überlebens mittels des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) hin. Weiterhin wird als zentrale Schlussfolgerung auf die fehlende Evidenz für einen Langzeitnutzen einer PAP Therapie hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte gezogen. Gefordert werden neue, sehr gut überlegte Studien zur PAP-Therapie.

Über kurz oder lang wird diese Übersichtsarbeit auch im deutschsprachigen Raum von Patienten, der Öffentlichkeit und insbesondere den Kostenträger Beachtung finden, daher sollte eine fundierte Auseinandersetzung mit dem Review in der Schlafmedizin erfolgen. Hingewiesen werden sollte in diesem Zusammenhang auf eine fundierte Stellungnahme der Assembly 4 der European Respiratory Society (ERS) im European Respiratory Journal zu diesem Thema² und ein kommentierendes Editorial von D. Gottlieb³ in dieser Zeitschrift.

Der Vorstand der DGSM erkennt in dem systematischen Review und der hierdurch ausgelösten Diskussion wichtige Impulse für die Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapie der obstruktiven Schlafapnoe. Jedoch müssen relevante Mängel des Reviews ebenfalls klar benannt werden, ansonsten drohen massive Fehlentwicklungen in der Versorgung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Nachfolgend können nur kurze und prägnante Kernbotschaften formuliert und ansonsten auf die S3 Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen hingewiesen werden, die sich derzeit in Überarbeitung befindet.

1. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass mittels einer numerischen Zählung von Atmungsstörungen / respiratorischen Ereignissen im Schlaf keine prognostisch relevante Schweregradeinteilung einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) möglich ist. Insoweit ist der Schlussfolgerung des AHRQ Reviews zustimmen. Die Entscheidung für oder gegen eine PAP-Therapie sollte auf einer intensiven schlafmedizinischen Anamnese mit Erfassung der Tagessymptomatik, der Komorbiditäten und von Auffälligkeiten im Straßenverkehr erfolgen. Zusätzlich sollten weitere Biomarker aus der Polygraphie und Polysomnographie wie die Sauerstoffschuld (Hypoxielast) und Reaktionen des Kreislaufsystems wie Pulsveränderungen oder Pulswellenänderungen infolge von Atmungsstörungen Berücksichtigung finden.
2. Der Aussage des Berichts, dass bisher keine Daten aus prospektiv-randomisierten Studien (RCT) eine Reduktion von Unfällen im Straßenverkehr durch eine PAP-Therapie bei Patienten mit OSA gezeigt haben, ist zwar formal richtig. Jedoch wurden bisher auch keine RCTs zu diesem Thema durchgeführt und insoweit erscheint die Schlussfolgerung gefährlich. Eine große Zahl von klinischen Beobachtungen, pathophysiologischen Untersuchungen zum Zusammenhang von Schlaf und Vigilanz und Ergebnisse von großen Kohortenstudien zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen unbehandelter Schlafapnoe und einem erhöhten Unfallrisiko im Straßenverkehr. Dies hat daher zurecht Eingang in die Gesetzgebung gefunden. RCTs zu diesem Thema wären ethisch nicht zu rechtfertigen.

3. Eine wesentliche Kernaussage des AHRQ Reviews bezieht sich auf den fehlenden Wirksamkeitsnachweis von PAP bei OSA hinsichtlich der Reduktion der Gesamtmortalität oder der kardiovaskulären Mortalität in RCTs. Zwar wird unter Hinzuziehung von weiteren nicht randomisierten Studien eine schwache Effektstärke von 0,61 für den Nutzen von PAP festgestellt. Jedoch wird dies im Weiteren kaum berücksichtigt. Insbesondere wird auf die Ergebnisse der SAVE-Studie hingewiesen. Unberücksichtigt bleibt dabei jedoch die geringe Nutzungszeit von PAP im Kollektiv dieser Studie. In einer Subgruppenanalyse konnte bei Patienten mit ausreichender Nutzungszeit ein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse dargestellt werden. Darüber hinaus unterliegt der Review jedoch einer klinisch bedeutsamen Fehleinschätzung. Besonders Patienten mit erheblicher Tagessymptomatik profitieren häufig von einer PAP-Therapie. Diese Patientengruppe wurde aus ethischen Gründen in den Studien regelhaft ausgeschlossen. Daher erlauben die vorliegenden RCTs keinerlei Rückschlüsse auf die Gruppe von Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit.
4. Eine signifikante Absenkung des Blutdrucks von etwa 5 mmHg bei Patienten mit arterieller Hypertonie und OSA ist nachgewiesen⁴. Diese Untersuchungen werden in dem Review nicht erfasst. Diese Patientengruppe steht exemplarisch für den gesicherten Nutzen einer PAP-Therapie. Darüber hinaus ist eine signifikante Verbesserung der Tagessymptomatik sowohl hinsichtlich der Schläfrigkeit (gemessen mit der Epworth-Sleepiness Scale)⁵ als auch in OSA-spezifischen Fragebögen für die Lebensqualität nachgewiesen⁶. Diese Ergebnisse werden in dem Review nicht berücksichtigt.
5. Jede dauerhafte medizinische Therapie kann nur einen Nutzen entwickeln, wenn sie vom Patienten angewandt wird. Insoweit kommt der Adhärenz der PAP-Therapie eine große Bedeutung zu. Gerade in den großen RCTs wie der SAVE-Studie liegt hierin jedoch eine Schwäche, da die Nutzung von PAP deutlich unter 4 Stunden pro Tag lag. Die Adhärenzforschung der letzten Jahre hat zahlreiche Faktoren identifiziert, welche die Adhärenz beeinflussen. Hierfür sind insbesondere die Versorgungsstrukturen der einzelnen Länder zu berücksichtigen. Daher erscheint es von einem ärztlich-klinischen Standpunkt sehr problematisch, Ergebnisse eines RCTs mit sehr niedriger Adhärenz auf einzelne klinisch symptomatische Patienten mit hoher Adhärenz zu übertragen.

Die DGSM sieht in Übereinstimmung mit dem AHRQ Review die Notwendigkeit von weiteren randomisierten aber auch klinisch relevanten Studien, um den Nutzen der PAP-Therapie im Allgemeinen, aber insbesondere auch in den verschiedenen pathophysiologisch definierten Phänotypen und klinischen Risikogruppen besser bestimmen zu können. Dafür könnte eine Einteilung wie die von der ERS vorgelegte Baveno-Klassifikation hilfreich sein. Die im AHRQ Review aufgezeigte Problematik hinsichtlich des Nutzens weist auf die Problematik einer PAP-Therapie hin. Behandelt im ärztlichen Alltag werden einzelne Patienten mit individuellen Symptom- und Risikokonstellationen, keine AHI-Indizes.

¹ <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/ta/sleep-apnea/sleep-apnea-report.pdf>

² McNicholas WT, Arnardottir ES, Leppänen T, Schiza S, Randerath W; on behalf of Sleep Revolution (the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation programme grant 965417) and Assembly 4 European Respiratory Society. CPAP therapy for obstructive sleep apnoea: persisting challenges in outcome assessment. *Eur Respir J.* 2023 20;62(1):2300182.

³ Gottlieb DJ. CPAP therapy for obstructive sleep apnoea: are the right questions being asked? *Eur Respir J.* 2023 20;62(1):2300575.

⁴ Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, Barbe F. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101446.

⁵ Li Z, Cai S, Wang J, Chen R. Predictors of the Efficacy for Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnea With Continual Positive Airway Pressure Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol.* 2022; 27;13:911996.

⁶ Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols DA, Quan SF. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res.* 2016;25(6):731-738.