

## Detaillierter Studienplan

### „Erektile Dysfunktion bei schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe : Einfluß der CPAP-Therapie“

#### Hintergrund / Fragestellung :

Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe (OSA) weisen eine Reduktion der NO-abhängigen Vasodilatation auf (Schulz, *Thorax* 2000). Diese Störung der Vasoreaktivität kann sich auch auf der Ebene der penilen Gefäße manifestieren und eine erektile Dysfunktion (ED) hervorrufen (Budweiser, *J Sex Med* 2009). Bisher ist jedoch noch unzureichend untersucht, ob eine effektive CPAP-Therapie im langfristigen Verlauf zu einer Besserung der ED führt. Im Rahmen einer Multizenterstudie des German Sleep Apnea Network (GERSAN) soll diese Fragestellung untersucht werden.

#### Studiendesign / Ein-und Ausschlusskriterien :

Eingeschlossen werden sollen prospektiv alle Männer zwischen 18 und 80 Jahren mit polysomnographischer Erstdiagnose einer unbehandelten, höhergradigen OSA (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI  $\geq$  30/h), die sich konsekutiv im Schlaflabor vorstellen und bei denen unabhängig vom Vorhandensein einer Tagesschläfrigkeit eine CPAP-Therapie eingeleitet wird (n = 150).

Bei diesen Patienten sollen folgende Parameter mittels eines Case report Formulars erfasst werden:

- Alter (Jahre)
- body mass index (kg/m<sup>2</sup>)
  
- AHI (n/h)
- SaO<sub>2</sub> im Mittel, minimal, < 90% in % der totalen Schlafzeit
- total sleep time und time in bed (min.)
- REM (min.)
- N3 (min.)
  
- Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Score zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit
- International Index of Erectile Function (IIEF-5)-Score zur Erfassung der ED
- WHO Wellbeing 5 questionnaire zur Erfassung der Lebensqualität
- Major Depression (ICD-10) Inventory zur Erfassung einer Depression
  
- nicht-psychogene Ursachen einer ED (organisch, medikamentös-induziert)
  - o Rauchen
  - o Diabetes mellitus
  - o Hyperlipidämie
  - o arterielle Hypertonie
  - o Atherosklerose (pAVK, KHK, Intima-Media-Dicke der A. carotis communis)
  - o Prostata-Erkrankung / OP (Prostatektomie)
  - o Z.n. Radiatio Becken
  - o neurologische Erkrankungen (z.B. multiple Sklerose)
  - o Z.n. Wirbelsäulen-Trauma mit Querschnitt
  
  - o Medikamente
    - lipophile  $\beta$ -Blocker
    - Thiazid-Diuretika
    - Phenytoin
    - Haarwuchsmittel

- Blutwerte (Details siehe weiter unten)
  - o Parameter des Glukose-und Lipidstoffwechsels
  - o Geschlechtshormone
  - o vasoaktive Substanzen

Zur Erfassung dieser Parameter dienen anamnestische Angaben und folgende Untersuchungen :

- Polysomnographie (PSG)
- Fragebögen
- Messung der Initima-Media-Dicke
- eine peripher-venöse Blutentnahme

Die PSG wird unabhängig von Studienzwecken bei jedem Patienten durchgeführt. Das Scoring von schlafbezogenen Atmungsstörungen erfolgt nach einheitlichen Regeln (respiratory rules der American Academy of Sleep Medicine; Hypopnoe-Definition A), eine zentrale Auswertung ist jedoch nicht vorgesehen, da unterschiedliche PSG-Systeme eingesetzt werden.

Die ESS dient der Erfassung der subjektiven Tagesschläfrigkeit. Sie beschreibt für 8 Situationen die Wahrscheinlichkeit, spontan einzunicken (auf einer Skala von 0 = nie bis 3 = hohe Wahrscheinlichkeit). Der maximal erreichbare Score beträgt 24, Werte > 10 werden als Hinweis für Tagesschläfrigkeit gewertet.

Zur Erfassung der ED wird die aus 5 Fragen bestehende Kurzfassung des IIEF-5 eingesetzt. Die Fragen des IIEF-5 beziehen sich auf die letzten 6 Monate. Dabei wird vorausgesetzt, dass der Mann in einer stabilen Beziehung mit Gelegenheit zum Sex lebt. Es ergibt sich ein Score von 1-25, bei Patienten mit einem Score  $\leq 21$  wird eine ED angenommen. Nach der erreichten Punktzahl wird der Schweregrad der ED wie folgt eingeteilt :

Punkte	ED-Klassifizierung
22 – 25	keine ED
17 – 21	leichte ED
12 – 16	leichte bis mittlere ED
8 – 11	mittlere ED
1 – 7	schwere ED

Der IIEF-5 hat für die Unterscheidung von Patienten mit vs. ohne ED eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 88%.

Um psychogene Ursachen einer ED zu erfassen, sollen die Patienten zwei weitere Fragebögen ausfüllen (WHO Wellbeing 5 questionnaire, Major Depression (ICD-10) Inventory). Der WHO-Fragebogen beinhaltet 5 Fragen zum Wohlbefinden in den letzten 2 Wochen. Bei jeder Frage wird ein Punktwert von 0-5 vergeben, so dass ein Score von 0-25 resultiert. Bei einem Score < 13 oder Antwort 0/1 bei mindestens einer Frage kann eine eingeschränkte Lebensqualität angenommen werden. Der MDI-Fragebogen bezieht sich ebenfalls auf die letzten 2 Wochen und besteht aus 10 Fragen, mit einem Punktwert von 0-5, die Haupt-und Nebensymptomen einer Depression zugeordnet sind. Schließlich wird ein Score ermittelt, der das Vorhandensein und den Schweregrad einer Depression festlegt.

In Zweifelsfällen soll ergänzend eine konsiliarische psychiatrische Untersuchung durchgeführt werden. Ist dies im Rahmen des stationären Aufenthaltes im Schlaflabor nicht realisierbar, wird eine Evaluation durch den betreuenden Arzt des Schlaflabors anhand der Anamnese, der vorhandenen Unterlagen und der eingenommenen Medikamente (Psychopharmaka) erfolgen.

Die Messung der Intima-Media-Dicke dient der Erfassung von frühen Stadien der Atherosklerose und wird an der A. carotis communis beidseits mit hochauflösendem Ultraschall im Longitudinalschnitt durchgeführt (1 cm proximal des Bulbus caroticus an der schallkopffernen Wand der Arterie).

In einigen Zentren soll bei einem Teil der Patienten am Morgen nach der PSG eine peripher-venöse Blutentnahme entnommen werden (ca. 30 ml), um metabolische Begleiterkrankungen genauer zu erfassen (Bestimmung von Nüchtern-BZ, HbA1c, Gesamtcholesterin, LDL-HDL-Cholesterin) und Geschlechtshormone (LH, Testosteron) sowie vasoaktive Substanzen zu messen (Endothelin / Noradrenalin / Marker für oxidativen Stress : Nitrotyrosin, Isoprostane [8-*iso*-PGF2 $\alpha$ ], MDA, TBARS / Marker für Inflammation : hsCRP, IL-6, TNF $\alpha$ ).

Die Fragebögen und die Patienteninformation / - aufklärung werden dem Patienten im Schlaflabor in einem geschlossenen Umschlag übergeben. Die Rückgabe der ausgefüllten Fragebögen soll ebenfalls in einem geschlossenen Umschlag erfolgen, der mit einem individuell erstellten Patientencode versehen ist (siehe weiter unten). Es wird erfasst, wieviele Patienten bezüglich einer Teilnahme an der Studie angesprochen wurden und wieviele danach eine solche ablehnten (drop-out Rate).

Alle Untersuchungen sollen bei Erstdiagnose und einmalig nach CPAP-Therapie durchgeführt werden (frühestens 6 Monate und spätestens 12 Monate nach Beginn der Behandlung). Im Follow-up werden zur Erfassung der Compliance die Betriebsstunden des CPAP-Gerätes ausgelesen, alternativ zu einer Polysomnographie kann auch eine polygraphische Verlaufskontrolle unter CPAP erfolgen.

Ausgeschlossen werden sollen Patienten mit bekannter und bereits behandelter ED und solche, bei denen in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn Medikamente neu angesetzt wurden, die die Vasoreaktivität bekanntermaßen beeinflussen (z.B. Nitrate, Statine, PDE-5-Hemmer). Komorbiditäten, die evtl. eine ED (mit-)verursachen (siehe oben) stellen hingegen keine Ausschlusskriterien dar.

Als Kontrollgruppe sollen OSA-Patienten dienen, die eine CPAP-Therapie verweigern (n = 50). Von diesen Patienten werden ebenfalls 6-12 Monate nach der Untersuchung im Schlaflabor noch einmal die Fragebögen ausgefüllt. Die Patienten erhalten die Fragebögen per Post inklusive frankiertem Rückumschlag.

#### Ziele der Studie:

Die Studie soll folgende Fragen beantworten:

- ist die unbehandelte, schwere OSA (AHI  $\geq$  30/h) unabhängig von etablierten Risikofaktoren der ED signifikant mit einer solchen assoziiert?
- besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der ED und derjenigen der OSA (AHI, Enttächtigungen)?
- besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der ED und dem Vorhandensein einer Tagesschläfrigkeit bei OSA?
- besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der ED und der Konzentration zirkulierender vasoaktiver Substanzen bei OSA? (= Substudie)
- führt eine effektive und konsequente CPAP-Therapie der OSA im langfristigen Verlauf zu einer Verbesserung der ED? (= Hauptfragestellung)

### Teilnehmende Zentren :

Zentren des German Sleep Apnea Network (GERSAN) der  
Sektion Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

- A : UKGM, Standort Gießen, Medizinische Klinik II (Prof. Schulz)
- B : Uniklinik Regensburg, Medizinische Klinik II (Prof. Arzt)
- C : Klinik Donaustauf (Prof. Pfeifer)
- D : Klinikum Rosenheim, Klinik für Pneumologie (PD Dr. Budweiser)
- E : Krankenhaus Bethanien, Solingen (Prof. Randerath)
- F : Helios-Klinik Ambrock, Hagen (Dr. Nilius)
- G : KH der Augustinerinnen, Köln (PD Dr. Galetke)

### Pseudonymisierung der Daten :

Die Pseudonymisierung der Patienten erfolgt durch einen Code, der einen Buchstaben für das teilnehmende Zentrum (siehe oben), die Zuordnung zur CPAP - oder Kontrollgruppe (1 = CPAP, 0 = Therapieverweigerer) und eine fortlaufende Patientenummer beinhaltet.

Beispiel : C/1/12

Code für den 12. konsekutiven Patienten aus der Klinik Donaustauf, der eine CPAP-Therapie erhielt und in die Studie eingeschlossen wurde.

### statistische Analyse :

Dr. R.H. Bödeker, Institut für Medizinische Informatik, AG Medizinische Statistik. Die Übermittlung der für die statistische Analyse benötigten Daten erfolgt über ein Case report Formular, das mit dem Patientencode gekennzeichnet ist.

### Literatur :

Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-51

Budweiser S, Enderlein S, Jörres RA, Hitzl AP, Wieland WF, Pfeifer M, Arzt M: Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6(11):3147-57

### Anlagen :

Epworth Sleepiness Scale (ESS) Score zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit  
IIEF-5 zur Erfassung der erektilen Funktion  
WHO Wellbeing 5 questionnaire zur Erfassung der Lebensqualität  
Major Depression (ICD-10) Inventory zur Erfassung einer Depression  
Case Report Formular