



Stellungnahme zur den Ergebnissen der SERVE-HF Studie

Vorbemerkungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen werden in obstruktive Apnoen/Hypopnoen sowie in zentrale Apnoen/Hypopnoen eingeteilt. Bei obstruktiven Atmungsstörungen kommt es zu einer Einengung oder zum Verschluss der oberen Atemwege während des Schlafes, was mit vermehrter Atmungsanstrengung, Schnarchen und Abfall der Sauerstoffsättigung verbunden ist und zu einer Störung des Schlafprofils, Tagessymptomen wie z.B. der Tagesschläfrigkeit und erhöhter Unfallneigung führt. Die obstruktiven Atmungsstörungen sind ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung und hinsichtlich der Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen zur Pathophysiologie und klinischer Studien ist daher zu folgern, dass mittelschwere bis schwere Formen der obstruktiven Schlafapnoe unbedingt der Therapie bedürfen, die in der Regel in Form einer Positivdruckatmung (kontinuierliche Positivdruckatmung (CPAP), automatische Positivdruckatmung (APAP)) durchgeführt wird. Durch diese Therapie können sowohl die Beschwerden, die Lebensqualität als auch Erkrankungen (wie z.B. Bluthochdruck) verbessert werden.

Bei den zentralen Atmungsstörungen handelt es sich um Störungen der Steuerung und Regulation der Atmung im Hirnstamm. In diese Gruppe der zentralen Atmungsstörungen gehört auch die Cheyne-Stokes-Atmung, ein periodisches Muster von an- und abschwelliger Atmungsanstrengung und Atemfluss, oft bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Die zentralen Atmungsstörungen sind also – im Gegensatz zu den obstruktiven Atmungsstörungen – nicht Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern treten in deren Folge auf.

Patienten mit Herzinsuffizienz können sowohl an obstruktiven, als auch an zentralen schlaf- bezogenen Atmungsstörungen leiden. Das Vorhandensein zentraler Atmungsstörungen und Cheyne-Stokes-Atmung stellt einen prognostisch ungünstigen Marker bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar. So konnte gezeigt werden, dass herzinsuffiziente Patienten mit zentraler Schlafapnoe/Cheyne-Stokes-Atmung eine ungünstigere Prognose haben als Patienten mit Herzinsuffizienz ohne diese Atmungsstörungen. Bei der zentralen Schlafapnoe/Cheyne-Stokes-Atmung wurden verschiedene Therapieoptionen eingesetzt. Es zeigte sich, dass sowohl die CPAP-Therapie, als auch die Sauerstoffapplikation nur eine etwa 50 %ige Verbesserung der Atmungsstörungen erreichen können. Dies gilt auch für medikamentöse Versuche, z.B. mit Acetalzolamid. Demgegenüber konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die adaptive Servoventilation eine Normalisierung zentraler Atmungsstörungen einschließlich der Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz erreichen kann. Dies wurde auch durch die jetzt beendete SERVE-HF Studie der Firma ResMed bestätigt. Mit dieser Studie sollte jedoch zusätzlich untersucht werden, ob durch die Beseitigung der Atmungsstörungen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz im NYHA Stadium II (mit Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz in den vergangenen 2 Jahren) – IV mit einer links-ventrikulären Ejektionsfraktion ≤ 45 % und prädominant zentraler Schlafapnoe eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität erreicht werden kann. Aufgrund von Voruntersuchungen, die neben der Normalisierung der Atmungsstörungen auch Verbesserungen der linksventrikulären Funktion und der Sauerstoffversorgung des Organismus gezeigt hatten, wäre dies zu erwarten gewesen.

Mit Verlautbarung vom 13.05.2015 hat die Firma Resmed nun ernste Sicherheitsbedenken bezüglich des Einsatzes der adaptiven Servoventilation bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wegen des erhöhten Risikos kardiovaskulärer Mortalität mitgeteilt. Die Verlautbarung bezieht sich auf eine vorläufige Datenanalyse der SERVE-HF Studie. **Die Aussagen der Studie beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit einer chronischen symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz NYHA II – IV, einer reduzierten linksventrikulären Auswurfraction (EF \leq 45 %) und einer moderaten bis schweren prädominant zentralen Schlafapnoe (Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) \geq 15/h, zentraler AHI \geq 50% und zentraler AHI \geq 10/h).**

Einschätzung des Risikos für andere Patientengruppen

1. Es ist zwischen Patienten mit obstruktiven und Patienten mit zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen zu unterscheiden. Die Sicherheitshinweise beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit moderaten bis schweren prädominant zentralen Atmungsstörungen. Bisher gibt es keine Hinweise dafür, dass Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ebenfalls betroffen sind. Hier wird zur Fortführung der Therapie geraten, da ein Absetzen sowohl die Beschwerdesymptomatik, die Lebensqualität als auch Herzinsuffizienz ungünstig beeinflussen kann.

2. Es ist zu betonen, dass alle Aussagen sich ausschließlich auf Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA II – IV und einer Ejektionsfraktion \leq 45 % beziehen. Das heißt, dass die Therapie unverändert fortgeführt werden kann:

- bei Patienten mit weniger eingeschränkter kardialer Funktion,
- bei denen nicht eine prädominante zentrale Schlafapnoe vorliegt oder
- bei denen die Therapie wegen anderer zugrundeliegender Erkrankungen durchgeführt wird (z.B. koexistierende Schlafapnoe, komplexe Schlafapnoe, opiatinduzierte Schlafapnoe und andere).

3. Bei Patienten, bei denen sowohl obstruktive als auch zentrale Atmungsstörungen vorliegen, sollte nach den Behandlungskriterien für obstruktive Schlafapnoe vorgegangen und in der Regel CPAP und APAP eingesetzt werden, um den obstruktiven Anteil zu behandeln.

Einschätzung des Risikopotentials der Unterbrechung der ASV Therapie für die betroffenen Patienten

Bei Patienten mit prädominant zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion (linksv. EF \leq 45%), können nach dem Absetzen der ASV Therapie neben den zentralen Apnoen und Hypopnoen auch wieder obstruktive Apnoen und Hypopnoen auftreten und Symptome zurückkehren (z.B. Tagesschläfrigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen).

Steht für diese Patienten eventuell eine andere Therapie zur Verfügung, die alternativ angewendet werden sollte?

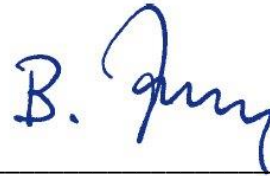
Die Therapie mit CPAP bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde in der CANPAP Studie untersucht. Dabei zeigte sich keine Beeinflussung der Mortalität. In einer post-hoc Analyse hatten die CPAP Patienten ein signifikant besseres transplantationsfreies Überleben im Vergleich zu den Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. Daher kann eine Umstellung der ASV-Therapie auf CPAP bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentralen Atmungsstörungen versucht werden. Sollte darunter jedoch die zentrale Schlafapnoe persistieren, sollte die Therapie nicht fortgeführt werden. Unabhängig davon sollte die CPAP-Therapie zur Behandlung einer eventuell begleitenden obstruktiven Schlafapnoe fortgeführt werden. Über die Indikation zur Sauerstoffapplikation ist individuell zu entscheiden.

Weitere grundsätzliche Anmerkungen

1. Die Firma ResMed wird aufgefordert, alle ASV-Nutzer zu informieren, dass sie ihren Arzt kontaktieren sollen, um über eine Fortsetzung bzw. Beendigung der laufenden ASV Therapie zu entscheiden. Die Verantwortung für diese Information liegt bei der Fa. ResMed.
2. Auch der behandelnde Arzt muss bei den Patienten mit überwiegender zentraler Schlafapnoe und systolischer Herzinsuffizienz ($EF \leq 45\%$) Kontakt mit dem Patienten aufnehmen, ihn über die Risiken informieren und eine Beendigung der Therapie oder eine Therapieumstellung erwägen. Von einem unkontrollierten Beenden der Therapie mit ASV ohne Berücksichtigung der individuellen Situation ist abzuraten. Die Voruntersuchungen sind hinsichtlich der Kriterien (Schweregrad der Herzinsuffizienz, Schweregrad des zentralen Anteils) zu überprüfen und gegebenenfalls neu durchzuführen.
3. Da nach derzeitigem Kenntnisstand aus Sicherheitsgründen davon ausgegangen werden muss, dass es sich um ein Problem der adaptiven Servoventilation im Allgemeinen handelt, ist eine Therapie mit adaptiver Servoventilation aller Hersteller nur nach sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen durch eine individuelle Abstimmung von Kardiologen, Pneumologen und Schlafmedizinern durchzuführen.



Dr. Alfred Wiater
Deutsche Gesellschaft für
Schlafforschung und Schlafmedizin



Prof. Dr. Berthold Jany
Deutsche Gesellschaft für
Pneumologie und Beatmungsmedizin