

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und
Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung
und Schlafmedizin (DGSM) zur SAVE-Studie**

W. Galetke, M. Arzt, G. Nilius, K. Rasche, W. Randerath

PD Dr. med. Wolfgang Galetke

**Chefarzt der Klinik für Pneumologie, Kardiologie, Allergologie, Schlaf- und
Beatmungsmedizin, Krankenhaus der Augustinerinnen Köln**

Jakobstr. 27 – 31

50678 Köln

Tel.-Nr. 0221-33081343

Fax-Nr. 0221-33081348

e-mail: wgaletke@severinskloesterchen.de

Die Bedeutung der nächtlichen Überdrucktherapie für die kardiovaskuläre Mortalität ist weiterhin noch nicht abschließend geklärt, für die klinische Praxis jedoch von großer Relevanz. Im September 2016 wurde eine weitere große Studie – die sog. SAVE-Studie - zu diesem Thema im *New England Journal of Medicine* publiziert (McEvoy RD et al.: „CPAP for the Prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea“; NEJM 2016; 375: 919-31), deren Ergebnisse Anlass zu kontroversen Diskussionen gegeben hat. Aus diesem Grund sollen hier die Resultate dieser Studie aus Sicht der Fachgesellschaften dargestellt werden.

Die SAVE-Studie wurde als internationale, randomisierte, multizentrische Studie in 89 Zentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 45 und 75 Jahren mit einem mittel- bis schwergradigen obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, definiert als ein „oxygen desaturation index (ODI)“ von mindestens 12 /h, diagnostiziert im Rahmen einer ambulanten Messung mittels Polygraphie, und einer bereits diagnostizierten koronaren Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankung. Als Ausschlusskriterien galten: schwere Tagesschläfrigkeit (ESS > 15), erhöhtes Unfallrisiko wegen Tagesschläfrigkeit, schwere nächtliche Hypoxämie (SaO₂ < 80% für > 10% der Messung) und Cheyne-Stokes-Atmung in der Diagnostiknacht. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 3,7 Jahre. Die Patienten wurden entweder mit der üblichen Standardtherapie („usual care“) oder mit der Standardtherapie plus CPAP-Therapie behandelt. Kombiniertes primäres Endpunkt waren der Tod kardiovaskulärer Genese, das Auftreten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalles oder die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom oder transientser ischämischer Attacke. Es wurden insgesamt 2717 Patienten randomisiert, 2687 Patienten gelangten in die primäre Analyse, 2540 Patienten beendeten die Studie. Die Mehrzahl der Patienten waren Asiaten, das mittlere Alter betrug 61 Jahre, 81% der Teilnehmer waren männlich. Der mittlere ODI lag bei 28 /h, der mittlere AHI bei 29 /h und der mittlere ESS-Score bei 7,4. Die CPAP-Adhärenz betrug im ersten Monat 4,4 h/Nacht und nach 12 Monaten 3,5 h/Nacht; die mittlere Adhärenz über den gesamten Zeitraum lag bei 3,3 h/Nacht. 42% der Patienten in der CPAP-Gruppe zeigten bei den Kontrolluntersuchungen eine Adhärenz ≥ 4 h/Nacht.

Die wesentlichen Ergebnisse der Studie waren:

1) Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der CPAP-Therapie auf den primären Endpunkt (229 Ereignisse in der CPAP-Gruppe, 207 Ereignisse in der usual care-Gruppe, $p = 0,34$). In der Gruppe der CPAP-Patienten mit guter Adhärenz (≥ 4 h/Nacht) traten im Vergleich zu einer gematchten usual-care-Gruppe zwar weniger kardiovaskuläre Ereignisse (15,5% vs. 17,5%), jedoch erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz ($p = 0,13$).

2) In der Gesamtgruppe zeigte sich bei keinem der einzelnen kardiovaskulären Ereignisse der sekundären Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings hatten CPAP-Patienten mit guter Adhärenz (≥ 4 h/Nacht) signifikant seltener einen Schlaganfall bzw. zerebrale Ereignisse.

3) Patienten unter CPAP hatten signifikant weniger krankheitsbedingte Fehltag bei der Arbeit.

4) CPAP verbesserte signifikant die Tagesschläfrigkeit, die Lebensqualität und das Ausmaß einer Depression, gemessen jeweils mit validierten Fragebögen.

Die Ergebnisse der SAVE-Studie müssen aus folgenden Gründen kritisch diskutiert werden:

- Die mittlere Adhärenz betrug der CPAP-Therapie nur 3,3 Stunden/Nacht und nur 42% der Patienten wiesen eine Adhärenz von mehr als 4 Stunden pro Nacht auf. Dies muss als eine insgesamt niedrige Adhärenz bewertet werden, die unter der vieler anderer Studien liegt.
- Als wesentlicher Grund ist wahrscheinlich der geringe Leidensdruck der Patienten anzusehen, mit einem mittleren ESS-Score von 7,4 waren die Patienten nicht tagesschläfrig.
- Die Diagnose der obstruktiven Schlafapnoe wurde nur mittels einer Polygraphie mit reduzierter Anzahl von Kanälen im ambulanten Rahmen gestellt, was zumindest nicht den Empfehlungen zur Diagnostik einer OSA entspricht. Gerade angesichts der geringen Symptomatik kann die Polygraphie hier zu falsch-positiven Diagnosen mit unnötigen Behandlungen und unzureichender Compliance geführt haben.
- Als ein weiterer wesentlicher Diskussionspunkt muss aber die Studienpopulation betrachtet werden. In die Studie wurden nur Patienten mit einer bereits vorhandenen kardialen oder zerebrovaskulären Erkrankung unter optimaler

medikamentöser Therapie eingeschlossen. Bei dieser Patientenselektion ist nur ein geringer Zusatzeffekt zu erwarten (geringer „room of improvement“). So bewirkte in dieser Gruppe die zusätzliche CPAP-Therapie keine Reduktion nachfolgender kardiovaskulärer Ereignisse. Zudem muss die Frage aufgeworfen werden, inwieweit die Ergebnisse angesichts der Studienpopulation mit vorwiegend nicht-adipösen Asiaten auf eine mitteleuropäische Gesellschaft übertragen werden können.

Die Ergebnisse der Studie sind aus Sicht der Fachgesellschaften ausschließlich so zu interpretieren, dass bei Patienten mit geringer klinischer Symptomatik und bereits manifester und suffizient behandelter kardiovaskulärer Erkrankung eine insuffizient durchgeführte CPAP-Therapie nicht in der Lage ist, weitere Ereignisse zu verhindern.

Keinesfalls dürfen die Ergebnisse so interpretiert werden, dass CPAP auch in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse keinen Vorteil bringt. Darüber lässt die Studie keine Aussage zu.

Immerhin hatten die Patienten unter CPAP weniger Tagesschläfrigkeit und eine höhere Lebensqualität und zumindest die Patienten mit guter Adhärenz tendenziell weniger kardiovaskuläre Ereignisse. Selbstverständlich lassen sich die Ergebnisse auch nicht auf symptomatische Patienten übertragen.