

Michael Arzt¹ · Olaf Oldenburg²¹ Schlafmedizinisches Zentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland² Klinik für Kardiologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen

Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko und die Lebensqualität

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Dieser Zusammenhang gilt durch die Ergebnisse zahlreicher Kohortenstudien als etabliert [8]. Durch physiologische Untersuchungen an Tieren und Menschen konnten die Hauptmechanismen für das schlafapnoeassoziierte kardiovaskuläre Risiko identifiziert werden [8]: Durch die intermittierende Hypoxämie und die repetitiven Aufwachreaktionen kommt es zu einer erhöhten Sympathikusaktivität, oxidativem Stress, vaskulärer Inflammation und endothelialer Dysfunktion. In klinischen randomisierten Studien konnte etabliert werden, dass durch die Behandlung einer schweren OSA mit „continuous positive airway pressure“ (CPAP) bei Patienten mit arterieller Hypertonie der Blutdruck relevant gesenkt werden kann. Die Blutdrucksenkung tritt vor allem nachts und in den Morgenstunden auf. Die Effekte sind besonders ausgeprägt bei schläfrigen Patienten und bei Patienten, die das CPAP-Gerät ausreichend nutzen. Alleine durch die nachgewiesenen Effekte auf den Blutdruck wäre zu erwarten, dass CPAP das kardiovaskuläre Risiko senkt [8].

Trotz dieser vielversprechenden Ausgangslage ist es bisher in keiner randomisierten Langzeitstudie gelungen, das kardiovaskuläre Risiko signifikant zu senken. In einer kürzlich erschienen Metaanalyse [9] wurden 10 randomisierte Studien mit insgesamt 7266 Patienten mit Schlafapnoe (5683 mit OSA und 1583

mit zentraler Schlafapnoe) untersucht. Die Autoren fanden keine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos (akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) durch eine Therapie mit positiver Druckunterstützung („positive airway pressure“, PAP; relatives Risiko [RR], 0,77 [95 %-CI 0,53–1,13]; $p = 0,19$).

Einige Argumente sprechen dafür, dass man aus den bisherigen randomisierten Studien nicht abschließend folgern kann, dass das Schlafapnoe-assoziierte kardiovaskuläre Risiko nicht durch eine PAP-Therapie zu senken ist [5]: Die Metaanalyse erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis, jedoch war die relative Risikoreduktion (RR 0,77 [95 %-CI 0,53–1,13]; $p = 0,19$) in einer ähnlichen Größenordnung wie etwa die Effekte einer Statintherapie [2], von Thrombozytenaggregationshemmern [1] oder von Betarezeptorenblockern [4]. Heutige Studien, die den Einfluss von Pharmaka auf das kardiovaskuläre Risiko untersuchen, haben je nach Indikation in der Regel Stichprobengrößen von ca. 5000–20.000 Patienten. Die aktuelle Metaanalyse schloss lediglich 5683 Patienten mit OSA ein [9]. In einigen der Studien lag die mittlere nächtliche CPAP-Nutzung deutlich unter 4 h [9].

Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie sollte zwischen OSA und zentraler Schlafapnoe differenziert werden. Die Metaanalyse enthielt auch Studien zur zentralen Schlafapnoe [9].

Randomisierte Studien, die das langfristige kardiovaskuläre Risiko untersuchen, schließen hauptsächlich Patienten ohne ausgeprägte Tagesschläfrigkeit ein. OSA-Patienten mit Tagesschläfrigkeit sind aber die größte Patientengruppe in den meisten Schlaflaboren, und bei diesen schläfrigen Patienten wäre eine stärkere Senkung des arteriellen Blutdrucks und damit des kardiovaskulären Risikos zu erwarten [8]. Das heißt, dass die Ergebnisse zu den Auswirkungen einer PAP-Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko eher von oligosymptomatischen OSA-Patienten stammen und nicht zwingend für schläfrige Patienten gelten.

Letztlich sind die Ergebnisse dieser Metaanalyse ein Aufruf, weitere klinische Studien durchzuführen, um die Effekte von PAP-Therapien auf das kardiovaskuläre System und das kardiovaskuläre Risiko zu untersuchen.

In der vorliegenden Ausgabe der *Somnologie* stellen O. Oldenburg *et al.* im ersten Beitrag zum Themenschwerpunkt das Design einer randomisierten Studie zur automatischen CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und Herzinsuffizienz vor. Die Studie hat das Potenzial, eine Patientengruppe zu identifizieren, in der positive Effekte einer PAP-Therapie auf das kardiovaskuläre System zu erzielen sind. Im zweiten Beitrag widmen sich Z. He *et al.* in einer Übersichtsarbeit den Besonderheiten schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit Aortenklappenstenose. Der Artikel beschäftigt sich

mit einer großen Patientengruppe, die bisher hinsichtlich der Behandlung von schlafbezogenen Atmungsstörungen sowohl klinisch als auch wissenschaftlich nicht im Fokus stand. Im dritten Beitrag zum Themenschwerpunkt beschäftigen sich O. Oldenburg und Kollegen mit Inflammation bei OSA-Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Wie die Daten der aktuell erschienenen CANTOS-Studie [7] zeigen, ist die vaskuläre Inflammation ein möglicher Schlüsselmechanismus, über den eine OSA zur Entstehung der Arteriosklerose beitragen kann.

Da die Effekte einer PAP-Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko noch nicht abschließend geklärt sind, basiert die Indikationsstellung einer PAP-Therapie bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen hauptsächlich auf der Symptomatik und den zu erwartenden Effekten auf die Lebensqualität. Bemerkenswert ist, dass in großen randomisierten Studien (z. B. MOSAIC [3] und SAVE [6]) durch eine CPAP-Therapie selbst bei Patienten mit leichter Schlafapnoe und gering ausgeprägter subjektiver Symptomatik Verbesserungen der Daueraufmerksamkeitsleistung, der Symptomatik und der Lebensqualität zu erreichen sind.

Im vierten Beitrag zum Schwerpunktthema widmen sich S. Schwarz et al. in einer Übersichtsarbeit den Auswirkungen einer außerklinischen Beatmung bei Patienten mit chronisch hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz auf die Schlaf- und Lebensqualität. Der fünfte Beitrag ist die englische Kurzfassung der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“, Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“. Die Leitlinie enthält die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der obstruktiven und zentralen Schlafapnoe sowie der schlafbezogenen Hypoventilation/Hypoxämie. Eine deutsche Kurzfassung der Leitlinie ist auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedi-

zin (DGSM) oder als Kitteltaschenbuch erhältlich.

Prof. Dr. Michael Arzt
Schriftleiter *Somnologie*

Prof. Dr. Olaf Oldenburg
Gastherausgeber

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. M. Arzt
Schlafmedizinisches Zentrum
der Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg,
Deutschland
michael.arzt@ukr.de



Prof. Dr. O. Oldenburg
Klinik für Kardiologie, Herz-
und Diabeteszentrum NRW,
Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11, 32545 Bad
Oeynhausen, Deutschland

Interessenkonflikt. M. Arzt erhielt Vortragshonorare von ResMed, Philips Respironics und Boehringer Ingelheim sowie von Forschungsunterstützung von Philips Respironics, ResMed und der ResMed Foundation. O. Oldenburg erhielt Vortragshonoraria von ResMed, LivaNova, Novartis, sowie Honorare für Beratungstätigkeiten von ResMed und Boehringer Ingelheim.

Literatur

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration (1998) Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296:320–331
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al (2010) Efficacy

and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 37:1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)

3. Craig SE, Kohler M, Nicoll D et al (2012) Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax* 67:1090–1096. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202178>
4. Freemantle N, Cleland J, Young P et al (1999) beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318:1730–1737
5. Gottlieb DJ (2017) Does obstructive sleep apnea treatment reduce cardiovascular risk?: It is far too soon to say. *JAMA* 318:128–130. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7966>
6. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al (2016) CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 375:919–931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al (2017) Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 377(21):1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
8. Somers VK, White DP, Amin R et al (2008) Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 118:1080–1111. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375>
9. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD et al (2017) Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 318:156–166. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7967>