

Mitglieder-Info vom 25.05.2015

## **Interview mit dem Schlafmediziner Dr. med. Holger Woehrle (Medizinischer Direktor von ResMed Europa)**

**Werner Waldmann:** *Die von der Firma ResMed gesponserte SERVE HF-Studie, die die Auswirkungen einer adaptiven Servoventilation bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung untersuchte, ist anders ausgefallen als erwartet. Aufgrund der Ergebnisse muss man nun wohl davon ausgehen, dass die ASV-Beatmungstherapie sich auf solche Patienten negativ auswirkt. Wie konnte es dazu kommen?*

**Holger Woehrle:** Nach Beendigung der Studie haben wir wie geplant mit der Auswertung der Ergebnisse begonnen. Dabei fiel auf, dass es hinsichtlich des primären Endpunkts der Studie (einer Kombination aus Gesamtsterblichkeit und Krankenhausaufnahme wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gab. Bei der Analyse der verschiedenen Todesursachen kamen wir jedoch zu einem unerwarteten Ergebnis: nämlich, dass die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit bei den Patienten in der Therapiegruppe (also denjenigen, die eine ASV-Therapie erhielten) leicht erhöht war. In der Therapiegruppe starben 10% der Patienten pro Jahr und in der Kontrollgruppe (die keine ASV-Beatmung, sondern lediglich eine optimierte Behandlung ihrer Herzinsuffizienz erhielt) 7,5% – also ein Unterschied von 2,5%. Als wir dies Ende der letzten Aprilwoche feststellten, haben wir diese Daten sofort an medizinische Zulassungsbehörden auf der ganzen Welt – Europa, USA, Australien – weitergeleitet. Denn erstens müssen solche Ergebnisse innerhalb von zehn Tagen an die Behörden gemeldet werden. Und zweitens tragen wir als Sponsor der Studie natürlich auch eine große Verantwortung gegenüber den Patienten: Solche wichtigen Informationen müssen sofort publik gemacht werden, damit man die richtigen Schlüsse im Hinblick auf die künftige Behandlung daraus ziehen kann. Die Patientensicherheit hat für uns oberste Priorität. Die Gesundheitsbehörden teilen unsere Einschätzung, dass nun rasch Konsequenzen aus den unerwarteten Ergebnissen der Studie gezogen werden müssen.

**Werner Waldmann:** *Gibt es schon Vermutungen, warum die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit bei den Patienten in der Therapiegruppe erhöht war?*

**Holger Woehrle:** Nachdem dieses Ergebnis uns völlig unerwartet getroffen hat, arbeiten wir nun mit verschiedenen Experten zusammen, um die Gründe dafür herauszufinden. Zum Beispiel erhebt sich jetzt die Frage, ob die Cheyne-Stokes-Atmung eventuell ein adaptiver oder kompensatorischer Mechanismus des Körpers bei schwerer Herzinsuffizienz ist – also ein Mechanismus, der den Patienten hilft, stabil zu bleiben. Und wenn wir dieses Atemmuster dann durch eine Behandlung beseitigen, wird der Zustand der Patienten möglicherweise instabil. Dazu sind jedoch noch sehr viele und weitreichende Analysen notwendig, mit denen wir sicherlich in den nächsten Monaten in Kooperation mit unseren Experten beschäftigt sein werden.

**Werner Waldmann:** *Betrifft dieses Problem nur Patienten mit Herzinsuffizienz?*

**Holger Woehrle:** Ja – und das ist sehr wichtig: Die SERVE HF-Studie wurde bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit deutlich eingeschränkter Pumpfunktion (Auswurfraction der linken Herzkammer  $\leq 45\%$ ) durchgeführt. Folglich beziehen sich die Ergebnisse der Studie auch nur auf diese Gruppe. Wir können und wollen daraus keine Rückschlüsse auf andere Patientengruppen ziehen.

**Werner Waldmann:** *Es gibt ja nun sicherlich etliche Patienten, die durch die Medien von diesem Sicherheitsproblem erfahren haben und jetzt verunsichert sind, weil sie glauben, es betreffe nicht nur die ASV-Therapie, sondern auch andere Formen der Beatmung bei schlafbezogenen Atemstörungen. So entstehen jetzt womöglich Ängste nach dem Motto: „CPAP macht uns krank und kaputt“. Wie sehen Sie dieses Problem?*

**Holger Woehrle:** In solchen Situationen ist die Informationspolitik sehr schwierig. Leider ist das Wissen um die verschiedenen Formen schlafbezogener Atemstörungen in der Öffentlichkeit immer noch sehr gering, und deshalb werfen Patienten jetzt womöglich jegliche Form von Schlafapnoe und jegliche Art der Maskentherapie in einen Topf. Es ist jedoch wichtig, hier genau zu differenzieren: Aus den Ergebnissen unserer Studie kann und darf man keinerlei Rückschlüsse auf die Beatmungstherapie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ziehen – sie beziehen sich, wie gesagt, nur auf Patienten, die unter einer schweren Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion und prädominanter zentraler Schlafapnoe (Cheyne-Stokes-Atmung) leiden. Das ist die Patientengruppe, die wir untersucht haben. Und das hat nichts mit obstruktiver Schlafapnoe, CPAP- oder APAP-Therapie zu tun und auch nicht mit der komple-

xen Schlafapnoe, bei der in Deutschland ebenfalls häufig eine adaptive Servoventilation durchgeführt wird.

**Werner Waldmann:** *Was geschieht nun mit den Geräten der Mitbewerber? Weinmann und Respironics bieten ja auch eine adaptiven Servoventilationstherapie an. Gilt das Warnsignal, das sich aus der SERVE HF-Studie ergeben hat, auch für diese Geräte?*

**Holger Woehrle:** Dazu können wir als Firma ResMed wenig sagen. Wir nehmen die Studienergebnisse ernst und haben unsere Mitbewerber auch sofort darüber informiert; wir stehen in ständigem Austausch mit den Herstellern anderer ASV-Geräte. Letztendlich muss nun das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zusammen mit unseren Mitbewerbern bewerten, ob unsere Ergebnisse auch auf diese Geräte zutreffen.

## **Interview mit dem Pneumologen und Schlafmediziner Prof. Dr. Helmut Teschler (einem der Studienleiter der SERVE HF-Studie)**

***Werner Waldmann:** Haben die Ergebnisse der SERVE HF-Studie Sie überrascht?*

**Prof. Teschler:** Ja. Wir alle, die im Lenkungsausschuss dieser Studie sitzen, waren darüber sehr überrascht, weil wir die ASV-Therapie in unserem klinischen Alltag ganz anders erleben: Wir haben die Erfahrung gemacht, dass die meisten Patienten davon profitieren. Sie berichten uns, dass sie durch die Beatmungstherapie weniger Luftnot haben und nachts nicht mehr so oft Wasser lassen müssen. Der Schlaf wird erholsamer. Deshalb war die Compliance (also die Nutzung der Geräte durch die Patienten) in der Studie auch hervorragend. Aber das sind zweierlei Paar Schuhe: Die Verbesserung im Befinden der Patienten ist der Akuteffekt der Therapie, während es sich bei der leichten Erhöhung des Herz-Kreislauf-Todesrisikos um einen Langzeiteffekt handelt, welcher dem Arzt, der nur ein paar solcher Patienten behandelt, natürlich nicht auffällt.

***Werner Waldmann:** Wie könnte diese erhöhte Herz-Kreislauf-Sterblichkeit zu erklären sein?*

**Prof. Teschler:** Zunächst einmal ist hervorzuheben, dass es sich dabei wirklich nur um einen sehr geringen negativen Effekt handelt: Das Risiko war lediglich um 2,5% pro Jahr erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine ASV-Therapie erhielt. Das heißt, wenn ich 100 Patienten mit dieser Indikation auf ASV einstelle, dann werden im Vergleich zur Kontrollgruppe pro Jahr etwa zwei Patienten mehr sterben. Dieser Prozentsatz ist in Anbetracht einer Sterblichkeit von 25% pro Jahr bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nur statistisch erfassbar: Diese zwei zusätzlichen Todesfälle pro Jahr nimmt man als einzelner behandelnder Arzt nicht wahr. Deshalb war eine große Studie mit hoher Fallzahl wie die SERVE HF-Studie so wichtig.

***Werner Waldmann:** Worauf sind diese vermehrten Todesfälle denn wohl zurückzuführen?*

**Prof. Teschler:** Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (und nur solche wurden ja in die Studie eingeschleust) leiden an einem Pumpversagen, also einem Muskelversagen des Herzens. Die vermehrten Todesfälle in unserer Studie waren aber nicht auf dieses Pumpversagen zurückzuführen. Denn dann hätten die Patienten eine Lungenstauung entwickelt. Das ist

eine typische Komplikation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz: Blut aus der linken Herzhälfte, das aufgrund der Herzschwäche nicht mehr in ausreichendem Maß durch den Körper gepumpt werden kann, staut sich bis in die Blutgefäße der Lunge zurück, und es tritt Flüssigkeit ins Lungengewebe aus. Das ist der Hauptgrund für die häufigen Krankenhausaufenthalte von Herzinsuffizienz-Patienten. Dieses Lungenödem führt dann oft auch noch zu einer weiteren Komplikation: einer Lungenentzündung, an der die schwerkranken, geschwächten Patienten häufig versterben.

Die Patienten in der Behandlungsgruppe der SERVE HF-Studie starben aber nicht an diesen Komplikationen eines Pumpversagens, sondern sie erlitten einen plötzlichen Herztod, der auf eine Herzrhythmusstörung zurückzuführen ist. Sie starben also ähnlich wie der bekannte Schlagersänger Udo Jürgens, der seelenruhig spazieren ging und dann von einer Sekunde zur anderen tot umfiel – eigentlich ein schöner Tod im Vergleich zum Pumpversagen, bei dem die Patienten jämmerlich ersticken. Aber trotzdem kann man jetzt natürlich nicht sagen: Wir machen mit der ASV-Therapie genauso weiter wie bisher, weil es den Patienten damit ja gut geht und der Sekudentod angenehmer ist der typische Herzinsuffizienz-Tod. Eine solche Vorgehensweise ist aus ethischen Gründen nicht möglich.

**Werner Waldmann:** *Stehen diese plötzlichen Herztod-Fälle denn wirklich mit der ASV-Therapie in Zusammenhang, oder gibt es dafür womöglich ganz andere Gründe?*

**Prof. Teschler:** Um diese Frage zu beantworten, muss man ein bisschen weiter ausholen und sich fragen: Was ist eine Cheyne-Stokes-Atmung eigentlich? Wie kommt sie zustande? Mit dieser Frage befassen sich Mediziner seit etwa 25 Jahren intensiv. Es gibt zwei Hypothesen: Die einen halten dieses Atemmuster für einen Kompensationsmechanismus, der dem Überleben der Patienten dient. Andere Experten sind der Meinung, dass diese Instabilität der Atmung durch die verlängerte Zirkulationszeit des Blutes vom Herzen zu den Rezeptoren an den Halsschlagadern und im Gehirn entsteht. (Das kann man übrigens auch experimentell nachvollziehen: Wenn man in einem Tierexperiment die Strömungszeit des Blutes verlängert, entwickelt das Tier eine Cheyne-Stokes-Atmung.) Aber diese Hypothese scheint falsch zu sein: Die Daten und ersten Auswertungen der SERVE HF-Studie legen nahe, dass es sich bei der Cheyne-Stokes-Atmung tatsächlich um einen Kompensationsmechanismus handelt. Diese Kompensation wird durch die ASV-Therapie beseitigt, und dadurch wird der Zustand des Patienten instabil. Beweise hierfür stehen zwar noch aus. Aber ich habe keinen Zweifel daran, dass es tatsächlich so ist, weil wir über 60 dieser Todesfälle durchgearbeitet haben

und die Anamnese ganz eindeutig und typisch war: Der Patient ist irgendwo unterwegs und fällt plötzlich tot um. Oder er wird morgens mit Maske tot in seinem Bett aufgefunden, zeigt aber keinerlei Anzeichen eines zuvor abgelaufenen Todeskampfs oder eines Lungenödems. Diese Situation ist für den Kliniker so eindeutig, dass man sie gar nicht anders interpretieren kann.

**Werner Waldmann:** *Wie geht es für die Patienten, die bisher mit ASV behandelt wurden, denn jetzt weiter?*

**Prof. Teschler:** Zurzeit sind die Zulassungsbehörden noch damit beschäftigt, festzulegen, für welche Indikationen die ASV-Therapie künftig zugelassen sein soll. Meiner Einschätzung nach wird diese Therapie in Zukunft lediglich für diejenigen Patienten, die genau die Bedingungen unserer Studie erfüllen, nicht mehr zur Verfügung stehen – also für Patienten mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Auswurffraktion unter 45%, die 15 oder mehr überwiegend zentrale Apnoen pro Stunde haben. Nur für diese Patienten – davon gehe ich zumindest aus – werden die Aufsichtsbehörden die Indikation „ASV-Therapie“ streichen.

**Werner Waldmann:** *Was passiert aber nun mit den Patienten, die an der SERVE HF-Studie teilgenommen haben oder außerhalb dieser Studie eine ASV-Therapie erhalten?*

**Prof. Teschler:** Der Studienleiter (oder der Arzt, der dem Patienten außerhalb der Studie ein solches Gerät verordnet hat) muss ihm das Problem erklären und mit ihm über das Risiko diskutieren. Dabei muss der Arzt aus ethischen Gründen auf jeden Fall dafür plädieren, die Therapie zu beenden. Wenn der Patient aber sagt: „Nein, dieses Risiko nehme ich in Kauf, weil es mir mit der ASV-Therapie besser geht“ und sein Gerät trotzdem weiterhin nutzt, dann ist das seine Entscheidung.

**Werner Waldmann:** *Welche anderen Behandlungsalternativen gibt es denn für Herzinsuffizienz-Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung?*

**Prof. Teschler:** Wir haben in der SERVE HF-Studie festgestellt, dass auch eine Optimierung der medikamentösen Therapie bereits einen deutlichen positiven Effekt hat. Man muss einem solchen Patienten also definitiv empfehlen: „Geh’ zu deinem Kardiologen und sieh zu, dass du medikamentös optimal eingestellt wirst.“ Denn das wirkt sich positiv auf die Herzin-

suffizienz-Symptome und auf die Schwere der schlafbezogenen Atemstörung aus.

Die zweite Frage, die man stellen muss, lautet: Wie viele obstruktive Ereignisse hat der Patient? Dominieren bei ihm mittlerweile womöglich die obstruktiven Apnoen? Dann sollte er eine CPAP-Therapie erhalten. Auch das ist unbestritten. Und drittens gibt es auch noch eine weitere Alternative zur ASV-Beatmung: Wir können solche Patienten mit einer Sauerstofftherapie behandeln, die allerdings hochdosiert sein muss (vier Liter pro Minute über eine Nasensonde). ((Frage: Sauerstoff nur nachts oder auch tagsüber?)) Von dieser Therapie wissen wir, dass sie wirkt; aber es gibt keine Studienlage, die uns sagt, ob hier nicht auch etwas Ähnliches passieren kann wie bei der ASV-Therapie. Das ist zwar unwahrscheinlich, da die Patienten lediglich beatmet und keiner Druckbelastung ausgesetzt werden; aber untersucht wurde diese Fragestellung in dieser Patientenpopulation bisher noch nicht.

**Werner Waldmann:** *Wenn man die SERVE HF-Studie nicht durchgeführt hätte, wäre die ASV-Therapie einfach so weitergeführt worden wie bisher.*

**Prof. Teschler:** Richtig. Das Problem ist, dass wir in der Schlafmedizin bisher keine großen randomisierten Studien durchgeführt haben, die statistisch so aufgebaut sind, dass sie eine erhöhte Langzeitsterblichkeit zeigen können. Darin sehe ich die besondere Bedeutung der SERVE HF-Studie: Man wird nun anfangen, umzudenken und einzusehen, dass man aus kleinen Studien nicht auf Langzeitwirkungen einer Therapie schließen kann. Auf anderen medizinischen Gebieten hat man das schon längst gelernt: In der Kardiologie wird bereits seit Jahren kein neues Medikament zur Behandlung von Herzinsuffizienz mehr auf den Markt gebracht, ohne dass vor der Zulassung eine Studie durchgeführt worden wäre, die den Langzeiteffekt dieser Substanz im Hinblick auf eine möglicherweise erhöhte Sterblichkeit prüft. Da wir in der Schlafmedizin stets die frappierende positive Initialwirkung der Beatmungstherapien vor Augen hatten, haben wir uns einfach gesagt: Was kurzfristig gut ist, muss auch langfristig gut sein. Aber das ist offensichtlich ein Irrtum.

**Werner Waldmann:** *Viele Schlafapnoe-Patienten, die aus den Medien von den Ergebnissen der SERVE HF-Studie erfahren haben, befürchten nun, dass auch die CPAP-Therapie ihnen Probleme bereiten könnte. Sie scheren also jetzt quasi alle nächtlichen Beatmungstherapien über einen Kamm.*

**Prof. Teschler:** Ich hatte allein am heutigen Tag drei solche Patienten in meiner Sprech-

stunde, die völlig verunsichert waren. Die Patienten können die Sachlage nicht differenziert betrachten; ihnen ist nicht klar, dass es sich hier um zwei völlig verschiedene Krankheitsbilder und Therapien handelt. Und da sehe ich ein Riesenproblem auf uns zukommen: nämlich dass viele Patienten sich jetzt womöglich entscheiden werden, ihr CPAP-Gerät lieber in die Ecke zu stellen. Das wäre wirklich eine Katastrophe. Dabei hat eine Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz absolut nichts mit obstruktiver Schlafapnoe zu tun. Man muss sich klarmachen, dass die Patienten in der SERVE HF-Studie an einer schweren Herzerkrankung litten. Die Studie hat übrigens auch eindeutig gezeigt, dass Patienten, die zusätzlich zu ihrer Herzinsuffizienz auch unter einer Herzkranzgefäßerkrankung litten, kein noch höheres Sterberisiko hatten. Das Risiko betrifft also definitiv nur Herzinsuffizienz-Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung.