



Rapid Review

Adaptive Servoventilation bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe

erstellt von Dr. Gernot Wagner und Dr.ⁱⁿ Anna Glechner

[http://www.ebminfo.at/Adaptive Servoventilation bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe](http://www.ebminfo.at/Adaptive_Servoventilation_bei_PatientInnen_mit_Herzinsuffizienz_und_zentraler_Schlafapnoe)

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Name, Titel: Rapid Review. EbM Ärztinformationszentrum; März 2019. Available from:

[http://www.ebminfo.at/Adaptive Servoventilation bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe](http://www.ebminfo.at/Adaptive_Servoventilation_bei_PatientInnen_mit_Herzinsuffizienz_und_zentraler_Schlafapnoe)

Anfrage/PIKO-Frage

Wie wirksam ist die adaptive Servoventilation bei PatientInnen mit zentraler Schlafapnoe und Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion im Vergleich zur medikamentösen Therapie in Bezug auf Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Endpunkte?

Ergebnisse

Studien

Wir haben zwei randomisiert kontrollierte Studien gefunden: die SERVE-HF(The Treatment of Predominant Central Sleep Apnoea by Adaptive Servo Ventilation in Patients With Heart Failure)-Studie (1) und die CAT-HF(Cardiovascular Improvements With MV ASV Therapy in Heart Failure)-Studie (2). Beide internationalen, multizentrischen Studien haben bei PatientInnen mit Schlafapnoe und Herzinsuffizienz eine Kombination aus adaptiver Servoventilation (ASV) und medikamentöser Therapie mit einer alleinigen medikamentösen Therapie verglichen. In der SERVE-HF-Studie (1) wurden PatientInnen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Linksventrikelfunktion (LVEF \leq 45%) sowie überwiegend zentraler Schlafapnoe eingeschlossen. Die StudienteilnehmerInnen der CAT-HF-Studie (2) wurden aufgrund einer akuten Dekompensation bei Herzinsuffizienz mit reduzierter oder erhaltener Linksventrikelfunktion stationär aufgenommen und hatten eine moderat bis schwere Schlafapnoe.

Resultate



In der SERVE-HF-Studie mit 1 325 chronischen Herzinsuffizienz-PatientInnen und einer mittleren Beobachtungszeit von 31 Monaten zeigte sich bei der Gruppe mit adaptiver Servoventilation eine statistisch signifikant höhere Gesamtmortalität (34,8% vs. 29,3%; Hazard Ratio [HR] 1,28 [95% KI: 1,06–1,55]) und kardiovaskuläre Mortalität (29,9% vs. 24,0%; HR 1,34 (95% KI: 1,09–1,65)) als bei der Kontrollgruppe (1). Im Vergleich zu Baseline nahm nach 12 Monaten in der Gruppe mit adaptiver Servoventilation der durchschnittliche Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI] als Parameter der Schlafapnoe von 31,2 Ereignissen pro Stunde auf 6,6 ab ($p < 0,001$). Die Aussagekraft der CAT-HF-Studie (2) mit 126 PatientInnen ist aufgrund der kurzen Beobachtungszeit aufgrund von vorzeitigem Abbruch der Studie sowie der geringen Anzahl an Ereignissen und StudienteilnehmerInnen eingeschränkt. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse und die Stärke der Evidenz für die einzelnen Endpunkte.

Stärke der Evidenz



3 von 3 = hoch

Im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie zeigte ein RCT (1) bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurffraktion (LVEF $\leq 45\%$), die eine Kombination aus adaptiver Servoventilation und medikamentöser Therapie erhielten, eine statistisch signifikant höhere Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität.

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Stärke der Evidenz	
		ASV	Kontrolle	Effekt (95% KI)	ASV vs. Kontrolle		
Gesamtmortalität							
2 RCTs (1, 2)	N=1 325 (1), Median 31 Monate	gering	232/666 (34,8%)	193/659 (29,3%)	Median 31 Monate: HR 1,28 (1,06–1,55)	statistisch signifikant mehr mit ASV	
	N=126 (2), 6 Monate	unklar	4/65 (6,2%)	7/61 (11,5%)	6 Monate: HR 0,54 (0,16–1,85)		
Kardiovaskuläre Mortalität							
2 RCTs (1, 2)	N=1 325 (1), Median 31 Monate	gering	199/666 (29,9%)	158/659 (24,0%)	Median 31 Monate: HR 1,34 (1,09–1,65)	statistisch signifikant mehr mit ASV	
	N=126 (2), 6 Monate	unklar	2/65 (3,1%)	4/61 (6,6%)	6 Monate: HR 0,48 (0,09–2,59)		

Ungeplante Hospitalisierung bei Verschlechterung der Herzinsuffizienz und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen							
1 RCT (1)	N=1 325 (1), Median 31 Monate	gering	287/666 (43,1%)	272/659 (41,3%)	Median 31 Monate: HR 1,13 (0,95–1,33)	Trend zu höherer Inzidenz mit ASV	
1 RCT (2)	N=126 (2), 6 Monate	unklar	34/65 (52,3%)	27/61 (44,3%)	6 Monate: HR 1,10 (0,63–1,95)		
Apnoe-Hypopnoe Index (AHI)							
2 RCTs (1, 2)	N=1 325 (1), Median 31 Monate	gering	666	659	ASV: Baseline vs. 12 Monate: 31,2 Ereignisse pro Stunde vs. 6,6 Ereignisse pro Stunde; p<0,001	statistisch signifikant größere Abnahme mit ASV	
	N=126 (2), 6 Monate	unklar	65	61	ASV vs. Kontrolle nach 6 Monaten: Mittlere Reduktion der Ereignisse pro Stunde: -33,7 ± 16,9 vs. -17,9±22,3; p<0.001		

Tabelle 1: Adaptive Servoventilation in Kombination mit medikamentöser Therapie im Vergleich zu medikamentöser Therapie

Abkürzungen: ASV = Adaptive Servoventilation, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

^a Fußnote



hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/Intervention einschätzen zu können.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid Medline, Cochrane Library, Epistemonikos, ClinicalTrials.gov und International Clinical Trials Registry Platform. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings) der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten passende Publikationen, die in der Vorab-Suche identifiziert wurden. Die Suche erfasste alle Studien bis 23.10.2018. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>.

Resultate

Studien

Wir haben zwei RCTs (1, 2) gefunden:

Die internationale, multizentrische randomisiert kontrollierte SERVE-HF(The Treatment of Predominant Central Sleep Apnoea by Adaptive Servo Ventilation in Patients With Heart Failure)-Studie (1), in die 1 325 PatientInnen mit überwiegend zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion eingeschlossen wurden. Die PatientInnen erhielten entweder eine Kombination aus adaptiver Servoventilation (ASV) und medikamentöser Therapie oder eine alleinige medikamentöse Therapie. Die Einschlusskriterien der größeren Studie (1) waren ein Alter von 22 Jahren oder älter, das Vorhandensein einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit einer reduzierten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) $\leq 45\%$, New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV. Außerdem wurden PatientInnen mit NYHA Klasse II Herzinsuffizienz und mindestens einer Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisierung innerhalb von 24 Monaten vor der Randomisierung eingeschlossen. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war eine stabile leitlinienbasierte medikamentöse Therapie sowie überwiegend zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom (Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI]: ≥ 15 Ereignisse pro Stunde mit $>50\%$ zentralen Ereignissen [Apnoe oder Hypopnoe]). Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter aus folgenden Faktoren: Zeit bis zum Tod, lebensrettende kardiovaskuläre Intervention und ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Eine lebensrettende kardiovaskuläre Intervention umfasste eine Herztransplantation, Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAT), Reanimation bei plötzlichem Herzstillstand oder

lebensrettende Schockabgabe. Für den primären Endpunkt zeigte sich zwischen der ASV-Gruppe und der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied (54,1% vs. 50,8%; HR 1,13; 95% KI, 0,97–1,31; p=0,10).

Die CAT-HF(Cardiovascular Improvements With MV ASV Therapy in Heart Failure)-Studie (2) randomisierte 126 Herzinsuffizienz-PatientInnen aus 14 Zentren (13 USA, 1 Deutschland) mit moderatem oder schwerem Schlafapnoe-Syndrom, die aufgrund einer akuten Dekompensation stationär aufgenommen wurden. Diese Studie verglich eine Kombination aus adaptiver Servoventilation und medikamentöser Therapie mit einer alleinigen medikamentösen Therapie. Eingeschlossen wurden PatientInnen im Alter von ≥ 21 Jahren mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz mit reduzierter (HFrEF, linksventrikuläre Auswurfraction [LVEF] $\leq 45\%$) oder erhaltener Linksventrikelfunktion (HFpEF, LVEF $>45\%$), mit Symptomen und Zeichen der akuten Dekompensation und einem Apnoe-Hyponoe-Index von ≥ 15 Ereignissen pro Stunde. Die Studie begann im Dezember 2013 und wurde im Mai 2015 vorzeitig abgebrochen, nachdem die Ergebnisse der SERVE-HF-Studie vorlagen. Zu diesem Zeitpunkt waren seit Studienbeginn bereits 126 PatientInnen randomisiert. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Global Rank Score (Tod, kardiovaskuläre Hospitalisierung und prozentuelle Veränderung des 6-Minuten-Gehtests) nach sechs Monaten.

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität war in der SERVE-HF-Studie (1) bei PatientInnen, die eine ASV-Therapie erhielten, statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (34,8 Prozent [232 von 666] vs. 29,3 Prozent [193 von 659]; HR 1,28; 95 Prozent KI, 1,06–1,55). In der kleineren, vorzeitig abgebrochenen CAT-HF-Studie (2) mit 126 PatientInnen traten nach sechs Monaten in der ASV-Gruppe und in der Kontrollgruppe wenige Todesfälle auf (6,2 Prozent [4 von 65] vs. 11,5 Prozent [7 von 61]; HR 0,54; [95 Prozent KI: 0,16–1,85]).

Kardiovaskuläre Mortalität

Die SERVE-HF-Studie (1) mit 1 325 PatientInnen zeigte bei PatientInnen, die eine Kombination aus adaptiver Servoventilation und medikamentöser Therapie erhielten, eine statistisch signifikant höhere kardiovaskuläre Mortalität als bei Personen der Kontrollgruppe mit alleiniger medikamentöser Therapie (29,9 Prozent [199 von 666] vs. 24,0 Prozent [158 von 659], HR 1,34; 95 Prozent KI: 1,09–1,65). In der kleineren CAT-HF-Studie (2) sind nach sechs Monaten 2 von 65 in der Adaptive-Servoventilation-Gruppe und 4 von 61 in der Kontrollgruppe aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse verstorben (HR 0,48 [95 Prozent KI: 0,09–2,59]).

Ungeplante Hospitalisierung bei Verschlechterung der Herzinsuffizienz und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung

Die Inzidenz ungeplanter Hospitalisierungen bei einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz war bei PatientInnen, die eine medikamentöse Therapie in Kombination mit adaptiver Servoventilation erhielten, höher als bei PatientInnen mit ausschließlich medikamentöser Therapie (43,1 Prozent [287 von 666] vs. 41,3 Prozent [272 von 659].; HR 1,13; [95 Prozent KI: 0,95–1,33]) (1). In einem RCT (2) traten kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen bei 52,3 Prozent (34 von 65) der Personen in der ASV-Gruppe auf im Vergleich zu 44,3 Prozent (27 von 61) in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (HR 1,10; 95 Prozent KI: 0,63–1,95), wobei die Anzahl der StudienteilnehmerInnen klein war.

Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

In der größeren multizentrischen SERVE-HF-Studie nahm in der adaptiven Servoventilation-Gruppe nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline der durchschnittliche Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI] von 31,2 Ereignissen pro Stunde auf 6,6 ab ($p < 0,001$) (1).

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) nahm nach sechs Monaten in der Gruppe, die eine adaptive Servoventilation erhielt, statistisch signifikant stärker ab als in der Kontrollgruppe (ASV: $-33,7 \pm 16,9$ vs. Kontrolle: $-17,9 \pm 22,3$ Ereignisse pro Stunde; $p < 0,001$) (2).

Suchstrategien

Ovid Medline 23.10.2018

#	Searches	Results
1	exp Heart Failure/	109516
2	((heart or cardiac) adj failure).ti,ab.	155489
3	1 or 2	189084
4	exp Positive-Pressure Respiration/	24181
5	Phrenic Nerve/	6447
6	positive airway pressure.ti,ab.	9720
7	(CPAP or APAP or BPAP).ti,ab.	9392
8	(servoventilation or servo-ventilation).ti,ab.	315
9	(nerve adj3 stimulat*).ti,ab.	27321
10	neurostimulat*.ti,ab.	2426
11	diaphragm pace*.ti,ab.	48
12	or/4-11	65462
13	3 and 12	1489
14	exp Sleep Apnea Syndromes/	31720
15	(sleep adj3 (apn?ea? or breath* or respirtat*)).ti,ab.	36712
16	14 or 15	42616
17	13 and 16	708
18	exp animals/ not humans/	4506772
19	17 not 18	708
20	exp age groups/ not exp adult/	1766178
21	19 not 20	702

22	(english or german).lg.	25186932
23	21 and 22	649
24	case-control studies/	254844
25	case reports/	1902727
26	(case? not review).ti.	796031
27	24 or 25 or 26	2564288
28	23 not 27	600

Cochrane Library 23.10.2018

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: ["Heart Failure"] explode all trees	7906
#2	((heart or cardiac) next failure):ti,ab,kw	20846
#3	#1 or #2	20862
#4	MeSH descriptor: ["Positive-Pressure Respiration"] explode all trees	2457
#5	MeSH descriptor: ["Phrenic Nerve"] explode all trees	51
#6	"positive airway pressure":ti,ab,kw	3300
#7	(CPAP or APAP or BPAP):ti,ab,kw	3513
#8	(servoventilation or servo-ventilation):ti,ab,kw	174
#9	(nerve near/3 stimulat*):ti,ab,kw	4544
#10	neurostimulat*:ti,ab,kw	574
#11	(diaphragm next pace*):ti,ab,kw	2
#12	{or #4-#11}	10753
#13	#3 and #12	377
#14	MeSH descriptor: ["Sleep Apnea Syndromes"] explode all trees	2122
#15	(sleep or breath* or respiration):ti,ab,kw	50820

#16	#14 or #15	50829
#17	#13 and #16	272

Epistemonikos 23.10.2018

Search	Results
heart failure AND ("positive airway pressure" OR servoventilation OR servo-ventilation OR neurostimulat* OR (nerve AND stimulation)) AND (sleep* OR breath* OR respirtation)	60
Filter: Systematic Review	19

ClinicalTrials.gov 23.10.2018

Search	Results
"heart failure" "sleep apnea" OR "sleep apnoea" OR "sleep disordered breathing" "positive airway pressure" OR servoventilation OR servo-ventilation OR neurostimulation OR phrenic* OR "nerve stimulation" Adult, Older Adult	57

International Clinical Trials Registry Platform 23.10.2018

Search	Results
heart failure AND sleep apnea AND positive airway pressure OR heart failure AND sleep apnoea AND positive airway pressure OR heart failure AND sleep disordered breathing AND positive airway pressure	22
heart failure AND sleep apnea AND servo* OR heart failure AND sleep apnoea AND servo* OR heart failure AND sleep disordered breathing AND servo*	23
heart failure AND "sleep apnea" AND phrenic* OR "heart failure" AND "sleep apnoea" AND phrenic* OR "heart failure" AND "sleep disordered breathing" AND phrenic*	2
Total	47

Referenzen

1. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105.
2. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, Punjabi NM, Tasissa G, Anstrom KJ, et al. Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1577-87.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes/einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnetherapien.