

# Obstruktive Schlafapnoe erhöht bei Frauen das Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität

Die obstruktive Schlafapnoe ist nicht nur bei Männern, sondern auch bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität verbunden. Mit einer CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure) kann das Risiko jedoch gesenkt werden.

## ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

Etwa 2 bis 3 Prozent aller Frauen mittleren Alters leiden an obstruktiver Schlafapnoe (OSA). Trotz der hohen Prävalenz wurde die Bedeutung der OSA als Risikofaktor für einen kardiovaskulären Tod bei Frauen bis anhin noch nicht genau untersucht. Die gesicherte Erkenntnis, dass eine schwere OSA einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt und mit der CPAP-Beatmung eine protektive Wirkung erzielt wird, basiert vorwiegend auf mit Männern durchgeführten Studien. Allerdings ist die Prä-

valenz der OSA bei Frauen auch niedriger als bei Männern, das Verhältnis beträgt etwa 1:3. Zudem tragen bei Frauen weniger typische Symptome wie Depressionen, Ängste, Schlafstörungen oder Fatigue zu einer unzureichenden Krankheitserkennung bei, und in älteren Studien wurden geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf kardiovaskuläre Risiken in Verbindung mit der OSA postuliert. Aufgrund der unzureichenden Studienlage zu den kardiovaskulären Risiken der OSA bei Frauen sind auch die Optionen für das Management unklar. Eine spanische Arbeitsgruppe untersuchte jetzt in einer gross angelegten prospektiven, observationellen Kohortenstudie mit langem Follow-up, ob die OSA auch bei Frauen einen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität darstellt und ob dieses Risiko durch eine CPAP-Beatmung beeinflusst werden kann.

### Studiendurchführung

Die Studie wurde mit allen Frauen ab 18 Jahren durchgeführt, die im Zeitraum zwischen Dezember 1998 und 2007 mit einem Verdacht auf eine obstruktive Schlafapnoe an die Schlafabteilungen des Valme-Universitätshospitals in Madrid und an das Requena General Hospital in Valencia überwiesen worden waren. Frauen mit einer zentralen OSA oder Frauen, die bereits eine CPAP-Behandlung erhalten hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Wissenschaftler befolgten in ihrer Studie die Richtlinien der Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery zur Diagnose und Behandlung der OSA. Bei allen Teilnehmerinnen wurde entweder mit einer Polysomnografie oder einer respiratorischen Polygrafie eine diagnostische Schlafstudie durchgeführt.

Zur Polysomnografie gehörten die kontinuierliche Überwachung neurologischer Variablen anhand eines EEG, einer Elektrookulografie und einer Elektromyografie sowie eine fortlaufende Beobachtung der Atmungsvariablen, die Messung der thorakoabdominalen Bewegung mit Brust- und Bauchbändern, die Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung mit einem Fingerpulsoximeter und ein EKG.

Die respiratorische Polygrafie umfasste eine Elektrokardiografie, die Aufzeichnung des oronasalen Flusses und des oronasalen Drucks sowie die Aufzeichnung der Atembewegungen und der Sauerstoffsättigung. Bei Frauen mit kardiorespiratorischen Störungen wurde die Polysomnografie als Methode der Wahl zur Diagnose der OSA herangezogen. Eine Apnoe wurde als vollständige Unterbrechung des oronasalen Flusses für mehr als 10 Sekunden definiert und auf der Basis einer vorhandenen oder fehlenden Anstrengung beim Atmen als obstruktiv oder zentral klassifiziert. Die Hypopnoe wurde als 30- bis 90-prozentige Reduzierung des oronasalen Flusses für mehr als 10 Sekunden definiert, der eine Abnahme der Sauerstoffsättigung um 4 Prozent oder mehr folgt. Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wurde als Anzahl der Episoden von Apnoe oder Hypopnoe pro Schlafstunde (Polysomnografie) oder während der Aufzeichnung (respiratorische Polygrafie) festgelegt. Frauen mit einem AHI unter 10 bildeten die Kontrollgruppe. Das Vorhandensein einer OSA wurde ab Werten von 10 definiert. Bei Werten von 10 bis 29 lag eine leichte bis mittlere und bei AHI-Werten ab 30 eine schwere OSA vor. Allen Frauen mit einem AHI ab 30 wurde eine CPAP-Beatmung angeboten. Bei AHI-Werten von 10 bis 29 konnten die Teilnehmerinnen eine CPAP-Beatmung erhalten, wenn sie unter Tagesschläfrigkeit litten. Primärer Endpunkt der Studie war die kardiovaskuläre Mortalität aufgrund eines Schlaganfalls oder eines Herzinfarkts sowie aufgrund von Herzversagen oder Arrhythmie.

### Ergebnisse

Die Untersuchung wurde mit 1116 Frauen über einen durchschnittlichen Zeitraum von 72 Monaten (52 bis 88 Monate) durchgeführt. Bei der Kon-

## Merksätze ....

- ❖ Eine obstruktive Schlafapnoe erhöht bei Frauen das Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität.
- ❖ Mit der CPAP-Beatmung kann dieses Risiko bei einer obstruktiven Schlafapnoe gesenkt werden.
- ❖ Die Dauer der CPAP-Beatmung und der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) stehen als kontinuierliche Variablen unabhängig im Zusammenhang mit dem Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität.

trollgruppe wurde eine niedrigere kardiovaskuläre Mortalität (0,28 pro 100 Personenjahre) beobachtet als bei nicht behandelten Frauen mit leichter bis mittlerer obstruktiver Schlafapnoe (0,94 pro 100 Personenjahre,  $p = 0,034$ ) oder bei Frauen mit schwerer OSA (3,71 pro 100 Personenjahre,  $p < 0,001$ ). Die Mortalitätsraten der Patientinnen mit CPAP-Beatmung lag in der Grössenordnung der Mortalitätsrate der Kontrollgruppe.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe betragen die voll adjustierten Hazard-Ratios (HR):

- ❖ 3,50 für die unbehandelte Gruppe mit schwerer OSA;
- ❖ 0,55 für die CPAP-behandelte Gruppe mit schwerer OSA;
- ❖ 1,60 für die nicht behandelte Gruppe mit leichter bis mittlerer OSA;
- ❖ 0,19 für die behandelte Gruppe mit leichter bis mittlerer OSA.

#### Diskussion

Insgesamt kommen die Wissenschaftler zu dem Schluss, dass die schwere OSA auch bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität assoziiert ist und dass dieses Risiko mit einer CPAP-Beatmung reduziert werden kann. Die Dauer der CPAP-Beatmung und der AHI waren als kontinuierliche Variablen ebenfalls unabhängig mit einem erhöhten oder gesenkten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität assoziiert.

Der Zusammenhang von obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulärer Mortalität wurde bei Frauen nur in wenigen älteren Studien untersucht. In der bedeutendsten von ihnen, der Studie Sleep Heart and Health (SHHS), wurde bei mehr als 2500 Teilnehmerinnen über einen Zeitraum von 8 Jahren kein Zusammenhang zwischen der OSA und der Gesamtmortalität oder mit anderen tödlichen und nichttödlichen Ereignissen beobachtet. Diese Ergebnisse unterscheiden sich grundsätzlich von denen der vorliegenden Studie, was nach Ansicht der Autoren möglicherweise durch das unterschiedliche Studiendesign und die unterschiedliche Zusammensetzung der Teilnehmerkohorte erklärt werden kann. Bei der SHHS handelt es sich um eine gemeindebasierte Kohortenstudie, in der die meisten Frauen gar nicht oder an einer leichten Form der OSA litten, während

in dieser Studie zumindest ein starker Verdacht oder eine prävalente Erkrankung vorlag. In der SHHS betrug der Anteil der Frauen mit schwerer unbehandelter OSA nur 3 Prozent, was eine Verzerrung der Ergebnisse zur Folge gehabt haben könnte. Zudem könnten auch die unterschiedlichen Endpunkte – in der SHHS die Gesamtsterblichkeit sowie fatale und nicht fatale kardiovaskuläre Ereignisse und in der aktuellen Studie die kardiovaskuläre Mortalität – die Ergebnisse beeinflusst haben. In anderen Untersuchungen wurde dagegen, wie in der vorliegenden Studie, ein Zusammenhang zwischen AHI und Mortalität festgestellt.

Die Bedeutung der CPAP-Beatmung bei Frauen mit OSA bezüglich der kardiovaskulären Mortalität wurde bis anhin kaum untersucht. In dieser Studie war diese Behandlung als unabhängige kontinuierliche Variable mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert, was auf die Bedeutung der Behandlung zur Prävention fataler kardiovaskulärer Ereignisse hinweist. Der Grenzwert von 4 Stunden, der als angemessene CPAP-Behandlungsdauer etabliert wurde, basierte auf dem niedrigsten Quartil der eigenen Untersuchungskohorte, stimmt aber auch mit dem Cut-off-Punkt anderer Untersuchungen überein.

Als eine Beschränkung ihrer Studie werten die Autoren, dass es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt, sodass es zu Selektionsverzerrungen gekommen sein könnte. Ausserdem wurden für die Schlafanalyse zwei Verfahren herangezogen. Dieser Umstand wurde jedoch als potenzieller Störfaktor in die univariate Analyse mit einbezogen und stand nicht im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Mortalität. Zudem wurden die Patientinnen erst nach der Überweisung in die Schlafklinik in die Studie eingeschlossen, was ebenfalls zu Selektionsverzerrungen geführt haben könnte. Allerdings ist die Studienkohorte repräsentativ für die Fälle, die im klinischen Alltag an Schlafkliniken überwiesen werden. Als weitere Unzulänglichkeit betrachten die Autoren, dass die Schlafanalyse während des Follow-ups nicht wiederholt wurde, sodass bei Patientinnen mit einem AHI unter 10 möglicherweise eine Progression übersehen worden sein könnte. Aufgrund

der niedrigen Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle konnten keine statistischen Untersuchungen zu Alter, Hormonstatus, vorherigen kardiovaskulären Ereignissen oder anderen potenziellen Risikofaktoren im Zusammenhang mit der OSA-bedingten Mortalität durchgeführt werden.

Insgesamt haben die Autoren ihrer Ansicht nach jedoch die erste Evidenz erbracht, dass die schwere obstruktive Schlafapnoe auch bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität verbunden ist und dass dieses Risiko mit einer CPAP-Beatmung positiv beeinflusst werden kann. ❖

#### Petra Stölting

Campos-Rodriguez Francisco et al.: Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment – a cohort study, *Ann Intern Med* 2012; 156: 115–122.

Interessenkonflikte: keine deklariert.