

## «Clinical Year in Review» am ATS

# Update zu Schlafapnoe, ARDS und Mukoviszidose

**Im Rahmen des ATS-Kongresses werden jedes Jahr bei den «Clinical Year in Review»-Symposien die wichtigsten Arbeiten des letzten Jahres aus der Pneumologie präsentiert. Der folgende Bericht ist eine Zusammenfassung ausgewählter Studien zur obstruktiven Schlafapnoe (OSA), zum akuten Lungenversagen (ARDS) und zur Mukoviszidose.**

Ist ein Schlafapnoe-Screening in der Primärversorgung sinnvoll? Ein OSA-Screening bei asymptomatischen Patienten in der Primärversorgung könnte dazu beitragen, OSA-assoziierte Gesundheitsfolgen zu reduzieren und die Schlafqualität zu verbessern. Ein aktueller systematischer Review (1) der US Preventive Service Task Force (USPSTF) über 110 Studien lässt allerdings nicht auf einen Nutzen des Screenings in diesem Setting schliessen. Bestätigt wurde nur, dass Symptome und Schlafqualität durch die CPAP-Therapie (CPAP: continuous positive airway pressure), Protrusionsschienen und Gewichtsreduktion effektiv verbessert werden können, wobei die CPAP-Therapie am effektivsten ist. Ob die CPAP-Therapie auch die Mortalität verringern kann, bleibt unklar, da es dazu keine prognostischen Langzeitdaten aus der Primärversorgung gibt. Die wohl wichtigste Erkenntnis war, dass aussagekräftige Studien in diesem Setting fehlen, sodass keine klare Empfehlung für oder gegen ein Screening bei asymptomatischen Patienten in der Primärversorgung möglich ist. Konkrete Empfehlungen zur Abklärung einer Schlafapnoe existieren bislang nur für Patienten mit OSA-Verdacht.

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die jetzige Datenlage lässt keine klare Empfehlung für oder gegen ein Schlafapnoescreening bei asymptomatischen Patienten in der Primärversorgung zu.
- ▶ Eine CPAP-Therapie führt nach derzeitiger Datenlage nicht zu einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität.
- ▶ Ein modernes Telemonitoring plus internetbasierte Patientenschulung kann die CPAP-Therapieadhärenz verbessern.
- ▶ Der Nutzen des Hochdruck-PEEP bei ARDS bleibt unklar.
- ▶ Das 6-Monats-Überleben von immunsupprimierten ECMO-Patienten ist sehr schlecht, besonders bei Patienten mit hämatologischen Tumoren.
- ▶ CFTR-Modulatoren verbessern zusehends die Prognose bei Mukoviszidose.
- ▶ Die Messung der Lungenbelüftung (LCI) und die MRT sind bei Kindern mit Mukoviszidose und normaler FEV<sub>1</sub> effektive diagnostische Verfahren.

### CPAP zur kardiovaskulären Prävention wirkungslos?

Die CPAP-Therapie ist bei Schlafapnoe zur Verbesserung der Symptome und der Schlafqualität etabliert. Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod wird gemäss einer aktuellen Metaanalyse damit offenbar aber nicht reduziert (2). Zehn Studien mit insgesamt 7266 Patienten wurden einbezogen, darunter erstmals auch die 2016 publizierte grosse SAVE-Studie. Weder bei den kardiovaskulären Ereignissen (RR [relatives Risiko]: 0,77; p = 0,19) noch bei der kardiovaskulären Mortalität (RR: 1,15; p = 0,87) oder der Gesamtmortalität (RR: 1,13; p = 0,51) ergab sich für die CPAP ein signifikanter Effekt. Auch die Schwere der Schlafapnoe, die Nachbeobachtungszeit oder die Therapieadhärenz beeinflussten nicht das Ergebnis (alle p > 0,13). Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Studien zum Teil wesentliche Limitierungen aufwiesen. So untersuchte die negative SAVE-Studie die CPAP-Therapie im Setting der kardiovaskulären Sekundärprävention, wobei die Therapieadhärenz mit 3,3 Stunden pro Nacht relativ schlecht war. Die Schlussfolgerung, dass die CPAP-Therapie zur kardiovaskulären Prävention wirkungslos sei, ist daher sicherlich verfrüht. Weitere aussagekräftige Studien sind notwendig, um diese Frage definitiv zu beantworten.

### Bessere CPAP-Adhärenz mit Telemonitoring

Der Nutzen einer CPAP-Therapie bei Schlafapnoe ist von einer möglichst täglichen und ausreichend langen Anwendung abhängig. Daher sollte die Therapieadhärenz so gut wie möglich gefördert werden. Eine grosse monozentrische US-Studie (3) zeigte, dass sich durch ein modernes Telemonitoring mit automatisiertem Feedbacksystem (Tel-TM) in Kombination mit einer internetbasierten Patientenschulung (Tel-Ed) die Therapieadhärenz, gemessen an der mittleren Dauer der CPAP-Anwendung pro Nacht, im Vergleich zur Standardbehandlung (kein Telemonitoring) signifikant um eine Stunde verbessern lässt (4,86 vs. 3,86 Stunden pro Nacht; p = 0,0002). Auch das alleinige Tel-TM verbesserte die Adhärenz signifikant (4,46 Stunden pro Nacht; p = 0,0002), nicht aber das alleinige Tel-Ed (4,06 Stunden pro Nacht; p = 0,1). Allerdings brachen über 70 Prozent der Patienten das Tel-Ed vorzeitig ab! Die Studie evaluierte den Effekt des Telemonitorings nur über einen Zeitraum von drei Monaten, sodass der Effekt auf die Langzeitadhärenz unklar bleibt.

## Akutes Lungenversagen

Rekrutierungsmanöver mit kurzfristigem Hochdruck-PEEP (positive endexpiratory pressure) werden im Rahmen der maschinellen Beatmung bei akutem Lungenversagen (ARDS) durchgeführt, um atelektatische Lungenabschnitte zu eröffnen (sog. Open-lung-Konzept). In der grossen multizentrischen ART-Studie (4) wurde bei 1010 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem ARDS das Rekrutierungsmanöver mit nachfolgendem heruntertitriertem PEEP gegenüber einer Standardbeatmung mit niedrigerem PEEP ohne Rekrutierungsmanöver verglichen. Alle Patienten erhielten eine lungenprotektive, volumenkontrollierte Beatmung. Im Ergebnis zeigte sich für die Lungenrekrutierung und PEEP-Titration nicht nur kein Vorteil, sondern sogar ein Schaden für die Patienten: Die 28-Tages-Mortalität (primärer Endpunkt) lag signifikant höher als in der Kontrollgruppe (55,3 vs. 49,3 %; HR [Hazard Ratio]: 1,20;  $p = 0,041$ ). Da aber nicht alle Patienten unter dem hohen PEEP eine Lungenrekrutierung erreichen, könnte dies auch in der ART-Studie zum negativen Ergebnis beigetragen haben. Jedenfalls unterstützt diese Studie nicht die generelle Anwendung von Rekrutierungsmanövern bei Patienten mit mittelschwerem oder schwerem ARDS.

## Stellenwert der ECMO zur ARDS-Therapie bei Immunsupprimierten

Bei immunsupprimierten Patienten mit ARDS wird zunehmend das Verfahren der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) eingesetzt. Den prognostischen Einfluss einer Immunsuppression in diesem Setting untersuchte eine kürzlich publizierte retrospektive Studie (5), an der zehn grosse ECMO-Zentren beteiligt waren. Als immunsupprimiert galten Patienten mit hämatologischen oder soliden Tumoren, Organtransplant, AIDS sowie mit Kortikoid- oder Immunsuppressivatherapie. Die 6-Monats-Mortalität betrug bei immunsupprimierten ECMO-Patienten 70 Prozent und lag damit um das 5,72-Fache höher als im Vergleich zu einer gematchten nicht immunsupprimierten Kohorte. Besonders hoch war die Mortalität mit 80 Prozent bei Patienten mit hämatologischen Tumoren. Bei immunsupprimierten Patienten sind vor ECMO ein höheres Alter, ein hoher  $\text{paCO}_2$ , ein erhöhter Druckunterschied (driving pressure) und eine Thrombozytopenie Prädiktoren für eine erhöhte 6-Monats-Mortalität. Eine kürzer als 30 Tage bestehende Immunsuppression war dagegen mit einer günstigen Prognose assoziiert.

## Mukoviszidose: Neuer CFTR-Modulator in zwei Phase-III-Studien erfolgreich getestet

Bei Mukoviszidose (auch zystische Fibrose genannt) können die krankheitsauslösenden Mutationen des CFTR-Gens (CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) mit einer Kombination aus einem sogenannten CFTR-Korrektor und -Regulator effektiv behandelt werden. In etwa zwei Drittel aller Fälle liegt eine homozygote F508del-Mutation vor. Im November letzten Jahres wurden die zwei Phase-III-Zulassungsstudien EVOLVE (6) und EXPAND (7) mit dem neuen CFTR-Regulator Tezacaftor in Kombination mit dem CFTR-Korrektor Ivacaftor publiziert. In der Studie EVOLVE wurden 504 Patienten mit der homozygoten Form (F508del-Mutationen in beiden CFTR-Genen) und in der Studie EXPAND 244 Patienten mit der heterozygoten Form (F508del-Muta-

tion in nur einem CFTR-Gen plus eine andere CFTR-Mutation mit Restfunktion auf dem zweiten Gen) behandelt. Bei den homozygoten Patienten war die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) nach 24 Wochen um absolute 4 und relative 6,8 Prozent gegenüber Placebo verbessert. Pulmonale Exazerbationen traten um 35 Prozent weniger auf. Die dreiarmige EXPAND-Studie zeigte nach 8 Wochen eine Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber Placebo um absolut 6,8 Prozent (Tezacaftor/Ivacaftor) und 4,7 Prozent (Ivacaftor allein) ( $p < 0,001$  für beide Vergleiche). Der Unterschied zwischen Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor allein war ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ). Im Februar 2018 wurde Tezacaftor/Ivacaftor von der FDA für 26 Mutationen mit CFTR-Restfunktion zugelassen. Die neue Kombination dürfte besser verträglich sein als die bereits zugelassene Kombination Lumacaftor/Ivacaftor, mit der eine Intoleranz von 20 Prozent in der klinischen Praxis zu beobachten ist. Vielversprechend sind auch Dreifachkombinationen, die derzeit in Studien geprüft werden.

## LCI und MRT zur Früherkennung und Therapiekontrolle bei Kindern

Bisher konnten bei Kindern mit Mukoviszidose frühe Lungenveränderungen oder das Ansprechen auf Therapien nur mittels Computertomografie, die mit Strahlenbelastung verbunden ist, oder Lungenspiegelung unter Vollnarkose nachgewiesen werden. Eine aktuelle Studie aus Deutschland (8) konnte zeigen, dass dafür auch die Messung der Lungenbelüftung (LCI-Messung [LCI = lung clearance index]) und die Magnetresonanztomografie (MRT) geeignet sind, und das strahlenfrei und nicht invasiv. Bei der LCI-Messung wird bestimmt, wie viele Atemzüge notwendig sind, um die Lunge von einem eingeatmeten Markergas zu befreien. In der Studie wurden erstmals die LCI-Messung und die MRT bei 97 Patienten im Alter zwischen 2 Monaten und 21 Jahren verglichen. Die LCI-Messung zeigte frühe Lungenveränderungen fast ebenso zuverlässig an wie die MRT. Dies galt für alle Altersgruppen und war von der Krankheitsschwere unabhängig. Auch das Ansprechen auf Antibiotika konnte damit beurteilt werden. ▲

Gerhard Emrich

### Referenzen

- Jonas DE et al.: Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317: 415-433.
- Yu J et al.: Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017; 318: 156-166.
- Hwang D et al.: Effect of telemedicine education and telemonitoring on continuous positive airway pressure adherence. The tele-OSA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 117-126.
- ART investigators: Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1335-1345.
- Schmidt M et al.: Six-month outcome of immunocompromised severe ARDS patients rescued by ECMO. An international multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; Epub ahead of print.
- Taylor-Cousar JL et al.: Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2013-2023.
- Rowe SM et al.: Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2024-2035.
- Stahl M et al.: Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 349-359.

Quelle: «Clinical year in Review 3», Jahreskongress der American Thoracic Society, 18. bis 23. Mai 2018, San Diego.