

# CPAP: effectief voor secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen?

## Referentie

Mc Evoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599

## Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

## Klinische vraag

Voorkomt continuous positive airway pressure (CPAP) majeure cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met coronaire of cerebrovasculaire ziekte en obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS)?

## Achtergrond

Er bestaat enerzijds voldoende bewijs dat het obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS) geassocieerd is met een toename van CVA's (1). Anderzijds blijkt OSAS ook vaker voor te komen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (2,3,4). Uit een recente meta-analyse blijkt dat CPAP de bloeddruk gemiddeld met 2,5/2,1 mmHg doet dalen bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie (5). Observatieve studies hebben tevens aangetoond dat het gebruik van CPAP geassocieerd is met een lagere incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit (6,7). Dit resultaat is echter nog niet aangetoond in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (5,8).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 2 717 volwassen patiënten tussen 45 en 75 jaar (gemiddeld 61 jaar), 81% mannen, gemiddelde BMI 29 kg/m<sup>2</sup>, met matig tot ernstig obstructief slaapapnoesyndroom (**zuurstofdesaturatie-index** minstens 12, gemiddeld 28) en coronaire of cerebrovasculaire ziekte, gerekruteerd in 89 centra in 7 landen; alleen deelnemers die tijdens een run-in periode van 1 week gemiddeld 3 uur per nacht het sham CPAP-toestel (met subtherapeutische druk) hadden gebruikt, kwamen in aanmerking voor randomisering
- exclusiecriteria: ernstige slaperigheid overdag (**Epworth Sleepiness Scale score** >15), verhoogd risico om een ongeval te veroorzaken door indommelen, zeer ernstige hypoxemie (zuurstofsaturatie <80% voor >10% van de observatietijd), Cheyne-Stokes-ademhaling.

### Onderzoeksopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle groepen

- CPAP-groep (n=1 359): kreeg CPAP-toestel met individueel aangepaste positieve druk + usual care bestaande uit aanpak van cardiovasculaire risicofactoren volgens nationale richtlijnen en adviezen in verband met gezonde slaapgewoontes en leefstijlveranderingen om OSAS te voorkomen
- usual-care-groep (n=1 358): kreeg alleen usual care
- follow-up: hospitaalbezoeken na 1, 3, 6 en 12 maanden en daarna jaarlijks met telefonische contacten om de 6 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt bestaande uit overlijden door cardiovasculaire oorzaak, myocardiinfarct, CVA, hospitalisatie omwille van acuut coronair syndroom, hartfalen of TIA

- secundaire uitkomstmaten: individuele componenten van de primaire uitkomstmaat, andere samengestelde eindpunten van cardiovasculaire gebeurtenissen, ondergaan van revascularisatieprocedure, nieuw ontstane VKF, nieuw ontstane diabetes mellitus, globale mortaliteit, snurken, slaperigheid overdag, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, stemming, ernstige ongewenste effecten, (bijna) auto-ongevallen als gevolg van indommelen achter het stuur
- intention-to-treat-analyse
- propensity-score-matching waarbij patiënten in de CPAP-groep die therapietrouw waren aan de behandeling (gemiddeld  $\geq 4$  uur gebruik van CPAP tijdens de eerste 2 jaar) gematcht werden met patiënten uit de controlegroep.

## Resultaten

- studie-uitval: 177 patiënten
- na een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar deed het primaire eindpunt zich voor bij 229 personen in de CPAP-groep (17%) en bij 207 personen in de usual-care-groep (15,4%) wat neerkomt op een statistisch niet significante HR van 1,10 (met 95% BI van 0,91 tot 1,32;  $p=0,34$ ); evenmin was er een statistisch significant verschil na propensity-score-matching
- geen statistisch significant effect voor individuele of andere samengestelde cardiovasculair eindpunten
- in vergelijking met usual care verminderde CPAP de slaperigheid overdag (Epworth Sleepiness Scale score (0 tot 10) daalde met 2,5 punten (95% BI van -2,8 tot -2,2;  $p<0,001$ )) en verbeterde CPAP de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en stemming
- geen statistisch significant verschil in ernstige ongewenste effecten en verkeersongevallen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in vergelijking met usual care alleen, CPAP + usual care cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met matig tot ernstig slaapapnoesyndroom en gekende cardiovasculaire ziekte niet kon voorkomen.

## Financiering van de studie

National Health and Medical Research Council of Australia, Philips Respironics (CPAP-materiaal), ResMed (diagnostische toestellen voor slaapapnoe).

## Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors hadden geen invloed op de studieopzet, de verzameling en analyse van gegevens, het schrijven van het artikel, de beslissing om het artikel voor te leggen voor publicatie.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De rekrutering van patiënten gebeurde in 89 klinische centra verspreid over 7 landen. Vóór de studie begon, hadden sommige landen nog geen duidelijk protocol voor diagnose en behandeling van slaapapnoesyndroom. Dankzij een intensieve training van het studiepersoneel bleef exclusie wegens het niet naleven van het studieprotocol echter beperkt tot één centrum. Voor de diagnose van OSAS gebruikte men een eenvoudig thuis te gebruiken screeningsapparaat met oxymeter en nasale drukmeting. Alhoewel dit toestel gevalideerd is in twee studies (9,10) blijkt uit een recent overzichtartikel dat de diagnostische accuraatheid van draagbare type IV-monitors (met 1 tot 3 parameters) sterk schommelt wanneer men vergelijkt met polysomnografie (beschouwd als de gouden standaard) (5). De randomisatie gebeurde op een centrale manier en men maakte gebruik van de techniek van **minimisatie** om een evenwichtige verdeling van belangrijke prognostische eigenschappen (studiecentrum, aard van de cardiovasculaire ziekte, ernst van slaperigheid overdag) tussen de twee studiegroepen te bekomen. Gezien de aard van de interventie kon de studie niet anders dan open-label uitgevoerd worden. De beoordeling van ernstige cardiovasculaire uitkomsten gebeurde wel door effectbeoordelaars die blind waren voor de toewijzing aan de studiegroepen. Op basis van

interimgegevens (25 tot 32% toename van het cardiovasculaire risico voor elke toename van 10 apneus/hypopneus per uur) werd het benodigde aantal deelnemers gereduceerd van 5 000 naar 2 500 patiënten om met voldoende power na 4,5 jaar een verschil van 25% in de samengestelde uitkomstmaat tussen beide onderzoeksgroepen te kunnen aantonen. De studie-uitval was beperkt en gelijk verdeeld tussen beide groepen. De onderzoekers gebruikten een intention-to-treat-analyse. Het studieprotocol bevatte enkele relevante sensitiviteitsanalyses, alsook een methode die de invloed van therapietrouw op de resultaten kan nagaan.

### Interpretatie van de resultaten

Deze secundaire preventiestudie bij volwassenen met cardiovasculaire ziekte en obstructief slaapapnoesyndroom kon niet aantonen dat het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen afneemt bij patiënten die behandeld worden met CPAP + usual care versus alleen usual care. Ook wanneer men therapietrouw in rekening bracht, bleek CPAP geen invloed te hebben op de primaire samengestelde uitkomstmaat. Theoretisch is het mogelijk dat voor deze propensity-score-matching de studie onvoldoende power had (n=561 patiënten in beide groepen) om een statistisch significant resultaat aan te tonen, maar het kleine verschil in absolute cijfers tussen beide groepen (15,3% versus 17,5%) doet vermoeden dat de kans op een klinisch relevant effect in een grotere studie weinig waarschijnlijk is. In een andere recente unicenter RCT met 224 patiënten met OSAS, die recent een revascularisatieprocedure wegens coronaire hartziekte ondergingen, kon met CPAP versus controle evenmin een verschil in een samengesteld cardiovasculair eindpunt (herhaling van revascularisatie, myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire mortaliteit) na meer dan 2 jaar follow-up aangetoond worden (11). In deze studie kon men met een **Cox regressieanalyse** een statistisch significant effect aantonen wanneer patiënten CPAP gemiddeld  $\geq 4$  uur per nacht gebruikten in vergelijking met een gebruik van  $< 4$  uur of geen gebruik. Gezien het brede betrouwbaarheidsinterval van dit resultaat moeten we voorzichtig zijn om hieruit conclusies te trekken. Bovendien waarschuwen de onderzoekers zelf voor een mogelijke selectiebias. Een andere RCT met 140 patiënten met een recent ischemisch CVA toonde wel een statistisch significante winst in cardiovasculaire mortaliteit maar niet voor een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit na 2 jaar follow-up (12). Een recente meta-analyse voegde alle RCT's samen die voor de behandeling van OSAS het effect van CPAP versus controle op cardiovasculaire uitkomstmaten vergeleek, zowel bij personen met als zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, en kon geen verschil in cardiovasculaire gebeurtenissen aantonen (8).

Zoals in eerder onderzoek (5,13,14) zag men ook hier met CPAP versus controle een sterkere daling van symptomen van slaperigheid overdag en een verbetering van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en stemming.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie kon niet aantonen dat CPAP het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen doet dalen bij patiënten met OSAS en een coronaire of cerebrovasculaire voorgeschiedenis.

## Voor de praktijk

Een behandeling met nasale continue, positieve druk in de luchtwegen (nasale CPAP) is op heden de eerstelijnsbehandeling van klinisch significant obstructief slaapapnoesyndroom (15). Om in aanmerking te kunnen komen voor een terugbetaling van nCPAP moet de diagnose van OSAS met een eerste polysomnografisch onderzoek bevestigd worden (**obstructieve apneu-hypopneu index (OAH)**  $\geq 15,00$ /uur) en moet het positieve effect op ademhaling en slaapkwaliteit met een tweede polysomnografisch onderzoek aangetoond zijn (16). Er wordt geen rekening gehouden met de aanwezigheid van comorbiditeit, zoals cardiovasculaire ziekte. Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie levert geen argumenten aan om de aanbevelingen over OSAS en de huidige terugbetalingsmodaliteiten van het RIZIV aan te passen.

## Referenties

1. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:720-8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783
2. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91799-G
3. Lee CH, Sethi R, Li R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2016;133:2008-17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392
4. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:131-7.
5. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening of obstructive sleep apnea in adults. evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017;317:415-33. DOI: 10.1001/jama.2016.19635
6. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, 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;156:115-22. DOI: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006
7. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7
8. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, 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;318:156-66. DOI: 10.1001/jama.2017.7967
9. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, et al. A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care. *Thorax* 2011;66:213-9. DOI: 10.1136/thx.2010.152801
10. Gantner D, Ge JY, Li LH, et al. Diagnostic accuracy of a questionnaire and simple home monitoring device in detecting obstructive sleep apnoea in a Chinese population at high cardiovascular risk. *Respirology* 2010;15:952-60. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01797.x
11. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:613-20. DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC
12. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res* 2015;24:47-53. DOI: 10.1111/jsr.12181
13. Pevernagie D, Poelman T. Met CPAP minder slaperig bij milde vorm van slaapapneesyndroom? *Minerva* 2007;6(7):108-9.
14. Marshall NS, Barnes M, Travier N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:430-4. DOI: 10.1136/thx.2005.050583
15. Obstructief slaapapneesyndroom bij de volwassene. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 19/10/2015. Laatste review: 19/10/2015.
16. RIZIV. Obstructief slaapapneesyndroom: tegemoetkoming in de kosten van een thuisbehandeling met een nCPAP-toestel of met een mandibulair repositieapparaat. *Gezondheidszorg: kost en terugbetaling*. Laatste aangepast op 31 januari 2017.