

## **Abschlussbericht**

### **Forschungsprojekt:**

Eine randomisierte kontrollierte Studie zur Untersuchung der Effektivität einer nicht-invasiven Beatmung mit Auto-BiPAP bei Patienten mit akutem Schlaganfall und Schlafapnoe-Syndrom

**Projekt:** 4/13

**Laufzeit:** 01.05.2013 – 31.05.2017

Priv.-Doz. Dr. Kristian Barlinn, Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dr. Jessica Barlinn (Kepplinger)

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,  
Technische Universität Dresden

## **1. Forschungsvorhaben**

Das Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms ist mit einer frühen neurologischen Verschlechterung, einem ungünstigen klinischen Ergebnis sowie erhöhter Mortalität bei Patienten mit einem Schlaganfall vergesellschaftet. Die Anwendung einer Überdruck-Maskenbeatmung mit CPAP oder BiPAP kann bei Schlaganfallpatienten mit Schlafapnoe-Syndrom das klinische Langzeitergebnis verbessern und das Risiko erneuter Schlaganfälle reduzieren. In den bisherigen Studien erfolgte der Beginn einer Maskenbeatmung jedoch außerhalb der Akutphase (d.h. Wochen bis Monate nach Schlaganfall) und zielte vielmehr auf einen sekundärpräventiven Effekt (d.h. Vermeidung des Auftretens erneuter Schlaganfälle) ab. Hinsichtlich der Wirksamkeit einer Überdruck-Maskenbeatmung in der Akutphase eines Schlaganfalls sind bisherige wissenschaftlichen Daten unzureichend, wenngleich es neben nachgewiesener Sicherheit und Verträglichkeit auch diskrete Hinweise auf einen Nutzen gibt. Insbesondere scheinen hierbei Geräte mit einer automatischen bedarfsgerechten Anpassung von je zwei unterschiedlichen (Therapie-)Druckstufen, sogenannte Auto-BiPAP Geräte, den herkömmlichen Geräten hinsichtlich Verträglichkeit überlegen zu sein.

Das primäre Ziel dieses Projektes war es daher, die Effektivität einer innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn begonnenen Überdruck-Maskenbeatmung mit Auto-BIPAP bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall und vermutlichem Schlafapnoe-Syndrom zu untersuchen. Insbesondere sollte hierbei der Hypothese nachgegangen werden, dass eine frühe Maskenbeatmung bei diesen Patienten das neurologische Ergebnis im Vergleich zu nicht-behandelten Patienten verbessert.

## **2. Planung und Ablauf des Forschungsvorhabens**

Bei dem vorgelegten Projekt handelte es sich um eine internationale multizentrische, kontrollierte, randomisierte, Parallelgruppen – Studie, welche von der Neurologischen Universitätsklinik Dresden initiiert wurde. Entsprechend vorausgegangener Fallzahlplanung sollten an den teilnehmenden Studienzentren in Deutschland (Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Dresden, Technische Universität Dresden), in der Tschechischen Republik (*International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno*), in Österreich (*Allgemeines Krankenhaus Linz*) und in den USA (*Department of*

*Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis*) 60 Patienten (30 Patienten mit Maskenbeatmung = aktive Gruppe, 30 Patienten ohne Maskenbeatmung = Kontrollgruppe) in die Studie eingeschlossen und jeweils über 3 Monate nachbeobachtet werden.

Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall (mit Symptombeginn < 24 Stunden) und klinisch vermutetem Schlafapnoe-Syndrom sowie einer signifikanten extra- oder intrakraniellen Gefäßobstruktion (hochgradige Stenose bzw. Verschluss). Nach Studieneinschluss erfolgte die Randomisierung zur aktiven Gruppe (Auto-BiPAP) oder Kontrollgruppe (keine Maskenbeatmung). Der Beginn einer Maskenbeatmung mit Auto-BiPAP erfolgte per Studienprotokoll innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn und wurde über 48 Stunden während des Tag- und Nachtschlafes durchgeführt.

Die primäre Zielgröße (neurologische Verbesserung) sowie Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand klinischer Parameter in regelmäßigen Abständen dokumentiert. Im Anschluss erfolgte bei allen Patienten die Durchführung einer kardiorespiratorischen Polygraphie zur Quantifizierung des Schlafapnoe-Syndroms. Sowohl bei Entlassung als auch telefonisch nach 3 Monaten erfolgte die Erhebung klinischer Scores und Rezidivereignisse.

### **3. Wissenschaftliche Ergebnisse des Projekts**

#### *3.1 Studienpopulation*

Die Rekrutierung von Patienten gestaltete sich insgesamt an allen vier Studienzentren schwierig, sodass im Juli 2017 seitens der Studienleiter die Entscheidung zur vorzeitigen Beendigung der Studie getroffen wurde. Ein wesentliches Einschlusskriterium dieser Studie umfasste das Vorliegen eines relevanten intra- oder extrakraniellen Strömungshindernisses, wodurch viele Patienten in der Akutphase einer konkurrierenden Therapieform (z.B. endovaskuläre Therapie) zugeführt wurden und damit als potenzielle Studienkandidaten nicht mehr zur Verfügung standen.

Insgesamt wurden während des o.g. Zeitraums 25 Patienten an der Neurologischen Universitätsklinik Dresden (n=23) und der Universitätsklinik in Brno (n=2) in die Studie eingeschlossen. Ein Patient musste nach Randomisierung aufgrund eines großen Infarktolumens und einer schweren Schluckstörung noch vor Beginn studienassoziierter Maßnahmen von der

Studie ausgeschlossen werden, sodass in der Summe 24 Patienten für die finale Analyse berücksichtigt wurden. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

<b>Variable</b>	<b>Auto-BiPAP (n=14)</b>	<b>Kontrolle (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter, MW±SD	65,1±8,5	70,6±7,8	0,12
Männlich, n (%)	9 (64,3)	9 (90)	0,34
Body-Mass-Index, MW±SD	28,4 ±5,1	25,8 ±3,7	0,19
Anamnese für Risikofaktoren, n (%)			
Arterielle Hypertonie	14 (100)	9 (90)	0,42
Dyslipidämie	5 (35,7)	4 (40)	1,0
Diabetes mellitus	5 (35,7)	4 (40)	1,0
Nikotingebrauch	2 (14,3)	3 (30)	0,62
Koronare Herzkrankheit	3 (21,4)	3 (30)	0,67
Vorhofflimmern	3 (21,4)	2 (20)	1,0
Herzinsuffizienz	2 (14,3)	1 (10)	1,0
Schlafapnoe-Syndrom	0 (0)	1 (10)	0,42
NIHSS, median (IQR)	12,5 (14)	12,5 (11)	0,72
Intrakranieller Gefäßverschluss, n (%)			
Mediaverschluss	11 (78,6)	8 (80)	1,0
Anteriorverschluss	1 (7,1)	0	1,0
Posteriorverschluss	2 (14,3)	0	0,49
Karotis-T-Verschluss	3 (21,4)	3 (30)	0,67
Extrakranieller Gefäßverschluss, n (%)			
Symptomatische hochgradige Karotisstenose, n (%)	2 (20)	1 (7,1)	0,55
Symptomatische hochgradige intrakranielle Stenose, n (%)	1 (10)	1 (7,1)	1,0
Intravenöse Lysetherapie, n (%)	7 (50)	3 (30)	0,42
Endovaskuläre Therapie, n (%)	0 (0)	0 (0)	--

**Tabelle 1.** Patientencharakteristika

### 3.2 BiPAP-Adhärenz in der aktiven Gruppe

Als BiPAP-Adhärenz war die Toleranz einer kontinuierlichen nicht-invasiven Beatmung über mindestens 4 Stunden während des Schlafes definiert. Die BiPAP-Adhärenz lag bei 9/14 (64,3%) Patienten vor. Vier von 14 (28,6%) Patienten lehnten die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit bzw. lokalen Beschwerden ab. Bei einem Patienten (7,1%) gelang eine kontinuierliche nicht-invasive Beatmung aufgrund eines fortwährenden Agitationszustandes nicht.

Die durchschnittliche Nutzungsdauer des Auto-BiPAP Gerätes betrug  $13,17 \pm 11,08$  Stunden.

### 3.3 Häufigkeit von schlafbezogenen Atmungsstörungen

Entsprechend Studienprotokoll war es vorgesehen, dass alle Patienten zum Zeitpunkt  $72 \pm 24$  Stunden nach Behandlungsbeginn eine kardiorespiratorische Polygraphie erhalten, um das Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung zu bestätigen oder auszuschließen. Bei 4 von 14 (28,6%) Patienten konnte eine Polygraphie nicht durchgeführt werden, da bei diesen Patienten eine relevante klinische Verschlechterung eintrat. Nicht auswertbar waren die Ergebnisse der Polygraphie bei einem Patienten. Die Ergebnisse der Polygraphie bei den verbleibenden 19 Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Variable	Auto-BiPAP (n=11)	Kontrolle (n=8)	p-Wert
Apnoe-Hypopnoe-Index, median (IQR)	7,2 (15,8)	13,1 (17,3)	0,16
Schlafbezogene Atmungsstörung, n (%)	7 (63,6)	7 (87,5)	0,34
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	7 (63,6)	6 (75,5)	
Zentrales Schlafapnoesyndrom	0 (0)	0 (0)	
Gemischtes Schlafapnoesyndrom	0 (0)	1 (12,5)	

**Tabelle 2.** Ergebnisse der kardiorespiratorischen Polygraphie

### 3.4 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der klinischen Prüfung umfasste die Verbesserung des neurologischen Defizits zum Zeitpunkt 72 Stunden nach Randomisierung im Vergleich zum Aufnahmebefund. In der Aktivgruppe beobachteten wir eine mediane Verbesserung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores um 2 (Interquartilbereich, 7) Punkte und in der Kontrollgruppe um 0,5 (Interquartilbereich, 3) Punkte (p=0.69).

### 3.5 Sekundäre klinische und funktionelle Endpunkte

Weitere sekundäre klinische und funktionelle Endpunkte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Variable	Auto-BiPAP (n=14)	Kontrolle (n=10)	p-Wert
Frühe neurologische Verbesserung, Abnahme NIHSS $\geq 4$ , n (%)			
24 h	0 (0)	0 (0)	--
48 h	3 (21,4)	1 (10)	0,62
72 h	3 (21,4)	2 (20)	1,0
Frühe neurologische Verschlechterung, Zunahme NIHSS $\geq 4$ , n (%)			
24 h	1 (7,1)	0 (0)	1.0
48 h	3 (21,4)	0 (0)	0,24
72 h	4 (30,8)*	1 (10)	0,34
Gutes funktionelles outcome 3 Monate, mRS $\leq 2$ , n (%)	3 (21,4)	3 (30)	0,67
Tod 3 Monate, n (%)	2 (14,3)	2 (20)	1.0
Rezidivschlaganfall 3 Monate, n (%)	0 (0)	2 (20)	0,16

**Tabelle 3.** Klinisches und funktionelles outcome. \*Prozentangabe bezieht sich auf 13 Patienten, da ein Patient zu diesem Zeitpunkt verstorben war. NIHSS steht für National Institutes of Health Stroke Scale; mRS für modified Rankin Scale

### 3.6 Unerwünschte Ereignisse - Sicherheit

Insgesamt mussten wir bei drei Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*serious adverse event*, SAE) verzeichnen. Bei einem Patienten, der allerdings in der Kontrollgruppe behandelt wurde, kam es zu einer Aspirationspneumonie. Ein weiterer Patient, der zwar in die aktive Gruppe randomisiert wurde, die Beatmung aber nur für insgesamt 12 Minuten tolerierte, erlitt einen Verschluss der A. cerebri media und wurde einer endovaskulären Therapie zugeführt. Bei einem Patienten, der im Studienzentrum Brno eingeschlossen wurde, kam es zwei Tage nach Einschluss in die Studie zu einem Myokardinfarkt mit Todesfolge. Die zuvor gemäß Studienprotokoll initiierte Auto BiPAP-Therapie wurde aufgrund von Agitation und Intoleranz nur über 5 Stunden durchgeführt. Die Beurteilung des *Data Safety Monitoring Boards* konnte keinen sicheren Zusammenhang mit der durchgeführten Studienprozedur erkennen, sodass keine Modifikation am Studienprotokoll erfolgte.

Insgesamt kann anhand unserer Ergebnisse von einer Sicherheit der nicht-invasiven Beatmungstherapie mittels Auto-BiPAP in der der Akutphase des Schlaganfalls ausgegangen werden.

## 4. Abschließende Beurteilung des Projekts, Ausblick und Publikation

Im Rahmen des vorgelegten Projekts wurde eine nicht-invasive Beatmungstherapie bei Schlaganfallpatienten in der Akutphase durchgeführt, wobei der innovative Charakter die rasche Initiierung der Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn ohne vorangehende Diagnostik einer vorliegenden Schlafapnoe sowie die Anwendung eines Auto-BiPAP Geräts war. Eine kompromittierte zerebrale Durchblutung im Infarktareal im Rahmen des Schlaganfalls kann sich bei Vorliegen einer Schlafapnoe noch weiter verstärken und zu einem im Vergleich zu Patienten ohne Vorliegen einer Schlafapnoe nachteiligem klinischen Verlauf führen. Das neurologische Ergebnis sollte durch die eingesetzte Maskenbeatmung verbessert werden.

Leider musste die Studie aufgrund schlechter Rekrutierung vor Erreichen der geplanten Patientenzahl beendet werden. Ursächlich waren hierfür zu einem gewissen Maß konkurrierende Akuttherapien bei unserem Patientenkollektiv. Andererseits konnte in den Kooperationskliniken nicht das avisierte Mindestmaß an Rekrutierung erfolgen.

Unter Berücksichtigung der eingeschränkten statistischen Aussagekraft aufgrund der geringen Patientenzahl, weisen die Ergebnisse nicht auf einen Vorteil der nicht-invasiven Beatmungstherapie in der Akutphase des Schlaganfalls. Die Patientencharakteristika waren über die aktive Gruppe und die Kontrollgruppe gleichmäßig verteilt. Ebenso war das Vorliegen einer Schlafapnoe nach erfolgter kardiorespiratorischer Polygraphie in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Mit 64% in der aktiven Gruppe und 88% in der Kontrollgruppe liegt die Prävalenz der Schlafapnoe in dem zu erwartenden Bereich bei Schlaganfallpatienten. Die Fähigkeit eine nicht-invasive Beatmungstherapie zu tolerieren war bei unseren Patienten mit 64% nicht zufriedenstellend. Die Akutphase des Schlaganfalls mit vorliegenden neurologischen Defiziten ist bezüglich Compliance für diese Therapieform eine herausfordernde Situation. Letztlich betrug die mittlere Nutzungsdauer 13 Stunden, sodass ein möglicher Therapieeffekt auch hier zu erwarten gewesen wäre.

Die als primärer Endpunkt definierte neurologische Verbesserung zum Zeitpunkt 72 Stunden nach Randomisierung war zwar absolut deutlicher in der aktiven Gruppe als in der Kontrollgruppe (Verbesserung um 2 Punkte vs. 0,5 Punkte am NIHSS), kann aber aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht hinsichtlich eines signifikanten Effektes interpretiert werden. Auch sekundäre Endpunkte hinsichtlich outcome blieben ohne eindeutiges Ergebnis.

Unsere Studie zeigt die Schwierigkeit dieser Thematik hinsichtlich Patientenrekrutierung und Patientencompliance einer nicht-invasiven Beatmungstherapie in der Akutphase eines Schlaganfalls auf. Leider konnte die wissenschaftliche Fragestellung nicht zufriedenstellend geklärt werden.

Die Ergebnisse dieses geförderten Projekts werden zur Publikation in einem internationalen Journal eingereicht.