

Health Technology Assessment

Schriftenreihe des Deutschen Instituts für
Medizinische Dokumentation und Information
im Auftrag des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung

Reihenherausgeber:

Friedrich Wilhelm Schwartz

Ansgar Gerhardus

Johannes Köbberling

Heiner Raspe

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Band 25

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom

Systematische Übersichten zur Diagnostik,
Therapie und Kosten-Effektivität

Herausgeber:

PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH¹, Dr. med. Ursula von der Leyen, MPH³,
Dr. rer. nat. Horst Schmitt², Ch.-Markos Dintsios³, Prof. Dr. Stefan Felder⁴,
Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz³, Dr. med. Stefan Teske, MPH³

¹ AOK-Bundesverband
Dependance Berlin

² AOK Sachsen-Anhalt
Stabsstelle Change Management

³ Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung
Medizinische Hochschule Hannover

⁴ Universität Magdeburg
Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie



Asgard-Verlag · Sankt Augustin

In der Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung werden Forschungsergebnisse, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt der jeweiligen Autorin bzw. dem jeweiligen Autor.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten.

© 2003 by Asgard-Verlag Dr. Werner Hippe GmbH,

Einsteinstraße 10 · 53757 Sankt Augustin

Telefon (0 22 41) 31 64-0

Telefax (0 22 41) 31 64 36

Internet: www.asgard.de

E-Mail: Info@asgard.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme.

Titel-Nummer 270025

ISBN 3-537-27025-9

Druck: ICS Kommunikations-Service GmbH, Bergisch Gladbach

Gedruckt auf säurefreiem, alterungsbeständigem und chlorfreiem Papier.

Inhaltsverzeichnis

A Abstracts	1
A.1 Abstract: Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms	1
A.2 Abstract: CPAP-Therapie des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms	3
A.3 Abstract: Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe: Ein gesundheitsökonomisches HTA	5
B Executive Summary	10
Teil I: Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms	19
I C Hauptdokument.....	19
I C.1 Policy Question	19
I C.2 Hintergrund / Einführung	21
I C.2.1 Allgemeines	21
I C.2.2 Beschreibung der Zielkondition.....	23
I C.2.3 Diagnostische Ansätze	25
I C.2.4 Diagnostische Verfahren	27
I C.2.4.1 Anamnese.....	27
I C.2.4.2 Fragebögen	29
I C.2.4.2.1 ESS (Epworth Sleepness Scale)	29
I C.2.4.2.2 Berliner Fragebögen	30
I C.2.4.2.3 Andere Fragebögen.....	31
I C.2.4.3 Klinische Untersuchung und Routinediagnostik.....	32
I C.2.4.3.1 Anamnese und klinische Untersuchungen.....	32
I C.2.4.3.2 Multipler Schlaflatenz-Test.....	33
I C.2.4.4 Technische Verfahren.....	34
I C.2.4.4.1 Ambulante Diagnosegeräte	34
I C.2.4.4.1.1 Level IV-Geräte.....	34
I C.2.4.4.1.2 Level III-Geräte	36
I C.2.4.4.2 Polysomnographieeinheiten.....	37
I C.3 Forschungsfragen	43
I C.4 Methodik	44
I C.4.1 Zielpopulation / Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien	44
I C.4.2 Quellen und Recherchen	45
I C.4.3 Bewertung und Klassifikation der identifizierten Studien	46
I C.4.4 Datensynthese.....	48

I C.5 Ergebnisse	53
I C.5.1 Systematische Reviews	53
I C.5.2 Bewertung und Klassifikation der identifizierten Studien	56
I C.5.3 Ergebnisse der Vergleiche	57
I C.5.3.1 Tragbare Geräte	58
I C.5.3.2 Oximetrie	67
I C.5.3.3 Teilkanal-PSG	72
I C.5.3.4 Teilzeit-PSG	74
I C.5.3.5 Volumen-Flusskurven	77
I C.5.3.6 Atemvolumen/Atemdruck	79
I C.5.3.7 Klinischer Eindruck	80
I C.5.3.8 Fragebogen	82
I C.5.3.9 Vorhersagemodelle	84
I C.5.3.10 Herzschlagvariabilität	88
I C.6 Diskussion	91
I C.6.1 Methodische Aspekte	92
I C.6.2 Tragbare Geräte	94
I C.6.3 Oximetrie	95
I C.6.4 Sonstige Vergleiche	95
I C.7 Schlussfolgerungen	98
I C.8 Literaturverzeichnis	101
Teil 2: CPAP-Therapie des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms	114
II C Hauptdokument	114
II C.1 Policy Question	114
II C.2 Hintergrund / Einführung	115
II C.2.1 Beschreibung der Zielkondition	115
II C.2.2 Beschreibung der therapeutischen Alternativen zur OSAS-Behandlung	121
II C.2.2.1 Verhaltensmodifikationen	126
II C.2.2.2 Schlafpositionstraining	126
II C.2.2.3 Medikamentöse Therapie	127
II C.2.2.4 Intraorale Schienen	127
II C.2.2.5 Elektrische Stimulation muskulärer Anteile des Pharynx	129
II C.2.2.6 Chirurgische Verfahren	130
II C.2.2.7 Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP):	134
II C.3 Forschungsfragen	140
II C.4 Methoden	141

II C.4.1 Zielpopulation	141
II C.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	141
II C.4.3 Informationsquellen und Recherchen	141
II C.5 Ergebnisse	143
II C.5.1 HTA-Reports.....	143
II C.5.2 Randomisierte kontrollierte Studien	153
II C.5.2.1 CPAP-Behandlung versus Plazebo	154
II C.5.2.2 CPAP versus Plazebo: Wirksamkeit auf den Blutdruck	176
II C.5.2.3 CPAP versus intraoraler Schiene	180
II C.5.2.4 CPAP versus konservativer Therapie	186
II C.5.2.5 CPAP versus Schlafpositionstraining.....	190
II C.5.2.6 CPAP versus chirurgischer Intervention (UPPP)	192
II C.5.2.7 CPAP-Therapietreue	196
II C.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	201
II C.6 Diskussion.....	207
II C.6.1 Methodische Schwächen der eingeschlossenen Studien	207
II C.6.1.1 Definition des OSAS	207
II C.6.1.2. Plazebo-Effekte	208
II C.6.1.3 Fallzahlen und Powerberechnungen	209
II C.6.1.4 Subgruppenanalysen.....	210
II C.6.1.5 Intention-to-treat	210
II C.6.1.6 Studiendauer	212
II C.6.1.7 Wash-in/out Phasen	212
II C.6.2 Diskussion der Ergebnisse	213
II C.6.2.1 Objektive Outcomes	213
II C.6.2.2 Subjektive Outcomes.....	215
II C.6.2.3 Einfluss auf Herz-Kreislauf-Parameter.....	216
II C.7 Literaturverzeichnis	219
Teil 3: Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe: Ein gesundheitsökonomisches HTA	237
III C Hauptdokument.....	237
III C.1 Policy Question	237
III C.2 Einführung und Hintergrund der Untersuchung.....	239
III C.2.1 Medizinischer Hintergrund	239
III C.2.2 Beschreibung der Technik: Diagnose	240
III C.2.3 Ambulante vs. stationäre Diagnostik.....	245
III C.2.4 Beschreibung der Technik: Therapie	247

III C.3 Fragen der Evaluation.....	253
III C.4 Methodik des Assessments	256
III C.4.1 Datenbank-Recherchen.....	256
III C.4.2 Einige ergänzende Monographien.....	259
III C.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	260
III C.4.4 Kontakt zu Experten	261
III C.4.5 Daten aus dem ambulanten und stationären Sektor.....	263
III C.4.6 Sonstige Informationen aus dem Internet	264
III C.4.7 Grundsätze der gesundheitsökonomischen Evaluation	264
III C.4.8 Leitfaden für die vorliegende Kostenevaluation	267
III C.5 Ergebnisse	269
III C.5.1 Relevante Literatur	269
III C.5.2 Studien zur Diagnose der Schlaf-Apnoe.....	269
III C.5.3 Studien zur Therapie der Schlaf-Apnoe.....	274
III C.5.4 Studien zu weiteren Aspekten	276
III C.5.5 HTA-Reports zur Schlaf-Apnoe	281
III C.5.6 Ergänzende Daten für Deutschland.....	283
III C.6 Schlussfolgerungen.....	299
III C.7 Literaturverzeichnis	304
Allgemeine Literatur.....	304
Eingeschlossene HTA-Reports.....	306
Eingeschlossene Studien	306
Glossar	308
Anhang Teil I.....	310
Literaturrecherche	310
NUB-Richtlinien, Auszug	313
Anhang Teil II.....	315
Literaturrecherche	315
Eigenschaften der eingeschlossenen RCTs.....	321
Evidenzgrade.....	341
Anhang Teil III.....	342
Literaturrecherche	342

Tabellenverzeichnis

Tabellen Teil I

Tabelle 1: Definitionen.....	24
Tabelle 2: Diagnostische Ansätze	26
Tabelle 3: Anamnestische Häufigkeit von Symptomen beim Schlaf-Apnoe-Syndrom	28
Tabelle 4: Einschlafneigung bei Schlaf-Apnoe-Patienten.....	29
Tabelle 5: Diagnosegeräte	34
Tabelle 6: Mehrkanalgeräte.....	36
Tabelle 7: Qualitätskriterien.....	47
Tabelle 8: Schritte zur Durchführung von Meta-Analysen diagnostischer Testverfahren	49
Tabelle 9: Ergebnisse der systematischen Übersicht von Ross et al. 1999	55
Tabelle 10: Klassifikation der Studien „diagnostische Genauigkeit“	56
Tabelle 11: Übersicht über die Vergleiche und eingeschlossenen Studien	58
Tabelle 12: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die tragbare Geräte mit PSG vergleichen	58
Tabelle 13: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die tragbare Geräte mit PSG vergleichen	61
Tabelle 14: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die tragbare Geräte mit PSG vergleichen	62
Tabelle 15: Ergebnisse der Metaanalysen tragbarer Geräte.....	63
Tabelle 16: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Oximetrie mit PSG vergleichen.....	67
Tabelle 17: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Oximetrie mit PSG vergleichen	69

Tabelle 18: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Oximetrie mit PSG vergleichen.....	70
Tabelle 19: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Teilkanal-PSG mit PSG vergleichen	72
Tabelle 20: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Teilkanal-PSG mit PSG vergleichen	72
Tabelle 21: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Teilkanal-PSG mit PSG vergleichen.....	73
Tabelle 22: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Teilzeit-PSG mit PSG vergleichen	74
Tabelle 23: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Teilzeit-PSG mit PSG vergleichen	74
Tabelle 24: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Teilzeit-PSG mit PSG vergleichen.....	75
Tabelle 25: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Volumen-Flusskurven mit PSG vergleichen.....	77
Tabelle 26: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Volumen-Flusskurven mit PSG vergleichen.....	77
Tabelle 27: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Volumen-Flusskurven mit PSG vergleichen.....	79
Tabelle 28: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Atemdruck/Atemvolumen mit PSG vergleichen	79
Tabelle 29: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Atemdruck/Atemvolumen mit PSG vergleichen	79
Tabelle 30: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die den klinischen Eindruck mit PSG vergleichen	80
Tabelle 31: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die den klinischen Eindruck mit PSG vergleichen.....	80
Tabelle 32: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die den klinischen Eindruck mit PSG vergleichen	82
Tabelle 33: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Fragebögen mit PSG vergleichen.....	82
Tabelle 34: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Fragebögen mit PSG vergleichen.....	82

Tabelle 35: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Fragebögen mit PSG vergleichen.....	84
Tabelle 36: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Modelle zur Vorhersagbarkeit mit PSG vergleichen.....	85
Tabelle 37: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Modelle zur Vorhersagbarkeit mit PSG vergleichen	85
Tabelle 38: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Modelle zur Vorhersagbarkeit mit PSG vergleichen.....	88
Tabelle 39: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die die Herzschlagvariabilität mit PSG vergleichen	88
Tabelle 40: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die die Herzschlagvariabilität mit PSG vergleichen	89
Tabelle 41: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die die Herzschlagvariabilität mit PSG vergleichen	89
Tabelle 42: Korrelation und Übereinstimmung in Studien zur diagnostischen Genauigkeit verschiedener Methoden zur Diagnostik des OSAS im Vergleich zu PSG	93

Tabellen Teil II

Tabelle 43: Ergebnisse der Epworth Sleepiness Scale (ESS) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung	124
Tabelle 44: Wirksamkeit intraoraler Schienen zur Therapie des OSAS	128
Tabelle 45: Metaanalyse zur Therapietreue bei CPAP-Behandlung beim OSAS	150
Tabelle 46: Metaanalyse zu Nebenwirkungen bei CPAP-Behandlung beim OSAS	151
Tabelle 47: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter HADS depression score	163
Tabelle 48: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter HADS anxiety score	164
Tabelle 49: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter GHQ	164

Tabelle 50: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter PASAT	164
Tabelle 51: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter Trail B	165
Tabelle 52: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter MSLT	175
Tabelle 53: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter MWT	175
Tabelle 54: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter ESS	176
Tabelle 55: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter AHI	184
Tabelle 56: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter AI	184
Tabelle 57: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter Schlafeffizienz	184
Tabelle 58: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter minimale gemessene Sauerstoffsättigung während des Schlafes.....	185
Tabelle 59: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter NREM.....	185
Tabelle 60: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter REM	185
Tabelle 61: Prozentsatz der Patienten, die Verbesserungen gemäß Kriterium A innerhalb einer Therapieform bei Nachuntersuchung zeigten	195
Tabelle 62: Prozentsatz der Patienten, die Verbesserungen gemäß Kriterium B innerhalb einer Therapieform bei Nachuntersuchung zeigten	195
Tabelle 63: Übersichtstabelle zu den Ergebnissen aus RCTs an Patienten mit mildem OSAS	202
Tabelle 64: Übersichtstabelle zu den Ergebnissen aus RCTs an Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS	203
Tabelle 65: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf den MWT bzw. MSLT gemessen haben.....	204
Tabelle 66: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf die ESS gemessen haben.	204

Tabelle 67: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf Sauerstoffentsättigungen gemessen haben.	205
Tabelle 68: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf AHI und Schlafarchitektur gemessen haben.	205
Tabelle 69: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf AHI und Schlafarchitektur gemessen haben.	205
Tabelle 70: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf NHP und SF-36 gemessen haben.....	206
Tabelle 71: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf HADS gemessen haben.	206

Tabellen Teil III

Tabelle 72: Vierstufendiagnostik der NUB Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe.....	246
Tabelle 73: Zugrundegelegte Übersichtswerke	259
Tabelle 74: Kostenanalytische Studien zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms	273
Tabelle 75: Durchschnittliche Tage an Krankenhausaufenthalten pro Kopf und Jahr.....	279
Tabelle 76: Gesamtkosten im ambulanten Bereich für die NUB-Stufen 1-3 (GKV)	286
Tabelle 77: Kosten der Diagnostik (in DM) nach NUB-Stufen 1-4 (GKV) in 1997	287
Tabelle 78: Verweildauern nach Fällen	294
Tabelle 79: Verweildauern nach Personen.....	295
Tabelle 80: Kosten im stationären Bereich (GKV) in 1997 (in DM)	296
Tabelle 81: Geschätzte Gesamtkosten der Schlaf-Apnoe in 1997 (in DM)	298

Abbildungsverzeichnis

Abbildungen Teil I

Abbildung 1: Tragbare Geräte, $A(H)I \geq 5$	64
Abbildung 2: Tragbare Geräte, $A(H)I \geq 10$	65
Abbildung 3: Tragbare Geräte, $A(H)I \geq 15$	66
Abbildung 4: Tragbare Geräte, $A(H)I \geq 20$	67
Abbildung 5: Oximetrie	71

Abbildungen Teil III

Abbildung 6: Abrechnungshäufigkeit NUB-Stufe 3: ambulante Polygraphie.....	285
Abbildung 7: Entwicklung der Anzahl der Schlaflabore in Deutschland.....	288
Abbildung 8: Relative Häufigkeit des Alters von Schlaf-Apnoe-Patienten.	292

Abkürzungsverzeichnis

AfaS	Arbeitsgemeinschaft für angewandte Schlafmedizin
AG	Atemgeräusch
AHI	Apnoe/Hypopnoe Index
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research (jetzt: AHRQ)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AI	Apnoe Index
ASDA	American Sleep Disorder Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CBA	Cost-benefit analysis
CCD	Charge-coupled device
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CEA	Cost-effectiveness analysis
CMA	Cost-minimisation analysis
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	Cost-utilisation analysis
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DPSG	Day Polysomnography (Polysomnographie am Tage)

EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Data BASE
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESRS	European Sleep Research Society
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FEM	Fixed Effects Model (bei Metaanalysen)
FN	False Negative, falsch negativ
FP	False Positive, falsch positiv
FÜR	False Positive Rate, „1 – Spezifität“
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HSTAT	Health Services / Health Technology Assessment Text
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
M	Männlich
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MWT	Maintenance of Wakefulness Test

NAF	Thermistor für oronasalen Luftfluss
NHS	National Health Service
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstruktive Schlaf-Apnoe
OSAS	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
POM	Pulsoximetrie
PSG	Polysomnographie
QALY	Quality-adjusted life-year
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Random Effects Model (bei Metaanalysen)
REM	Rapid Eye Movements (bei Schlafstadien)
ROC	Receiver Operating Characteristics Kurve
SAHS	Schlaf-Apnoe-Hypopnoe-Syndrom
SAS	Schlaf-Apnoe-Syndrom
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SCSB	Static Charge Sensitive Bed
TN	True Negative, richtig negativ
TP	True Positive, richtig positiv
TPR	True Positive Rate, Sensitivität
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
W	Weiblich
z.B.	Zum Beispiel

Abstract (english)

M Perleth, U von der Leyen, H Schmitt, CM Dintsios, S Felder, FW Schwartz, S Teske

Background: The topic sleep apnea syndrome was selected because of the potential burden to public health and rapidly increasing costs for diagnosis and therapy in German health care. Though there are controversies whether and to what extent there is a need for treating sleep apnea at all, in clinical practice a variety of diagnostic procedures and treatments are used, some of them of doubtful usefulness.

The report comprises three systematic reviews: diagnostic methods, therapeutic procedures, and an economic evaluation.

Results of the review of diagnostic methods for sleep apnea syndrome: Epidemiologic studies suggest a prevalence of 2-4% within western populations. According to these estimates, 2-3 million persons in Germany are probably affected. One of the prevailing problems in Germany is that patients with symptoms suggesting sleep apnea syndrome are often referred directly to a sleep laboratory for diagnostic workup, disregarding a step-wise procedure agreed upon in German guidelines. The lead question of this part of the report was to analyse whether this step-wise diagnostic workup is still justifiable and which diagnostic procedures are the most accurate.

Relevant biomedical databases as well as registers of clinical studies, specialised HTA databases and grey literature were searched to identify diagnostic studies and systematic reviews. Eligible studies had to be prospective direct comparisons of the gold standard (polysomnography) with an alternative device with at least 10 patients in the study. Studies were quality rated and data were extracted in evidence tables. Where appropriate, meta analyses were performed.

One HTA report that contained a systematic review of the literature was identified. In addition, 46 primary studies were included. The following diagnostic technologies were investigated:

- Polysomnography with mobile devices
- Oximetry
- Polysomnography with reduced number of channels
- Part-time Polysomnography

- Volume-Flow-Curves
- Breath volume / pressure
- Questionnaires
- Prediction models
- Clinical impression
- Analysis of heart rate variability

Since only studies regarding diagnostic accuracy were identified, no conclusions concerning long-term outcomes or quality of life can be drawn.

Medical history and clinical examination are not sufficient as a „screening“ test to detect sleep apnea syndrome, although experienced physicians may be correctly identify patients with the syndrome. However, only with additional diagnostic devices the sensitivity is sufficient to accurately diagnose sleep apnea syndrome.

In our analysis, portable devices that use more than one channel, including oximetry, seem to be the most sensitive of all available devices (except polysomnography). Thus, these devices are appropriate for use in case-finding of patients suspect of having sleep apnea syndrome. Oximetry alone is not a sufficient method to diagnose sleep apnea syndrome. Multi-channel portable devices are also sufficiently specific to use them in severe cases as an alternative to polysomnography for confirmation of sleep apnea syndrome. It can be concluded that multi-channel portable devices should be used to screen patients with symptoms suggesting sleep apnea syndrome and refer them in case of a positive test to polysomnography for differential diagnosis and initiation of therapy. However, carefully designed multicenter trials that focus on patient relevant outcomes should be conducted to validate this approach.

Results of the review of therapeutic methods for sleep apnea syndrome: Continuous positive airway pressure (CPAP) is the therapy of choice for the obstructive sleep apnea syndrome. This form of ventilation stabilises the airway and reduces the risk of collapse in the soft gum. Until the mid of the 1990s a number of studies on the efficacy of CPAP therapy had been published, however, randomised controlled trials have been rare. The discussion focuses on the question whether a specific effect of CPAP on day-sleepiness, mood, quality of life and cardiovascular functions can be confirmed.

This part of the HTA report aims at analysing the results of randomised controlled trials (RCTs) and systematic reviews published since 1994. The studies were analysed

with regard to grades of severity of sleep apnea and types of outcomes. Studies were identified by means of a systematic literature search in all relevant biomedical and HTA databases. Supplements of journals and journals not indexed in databases were searched by hand. The studies were evaluated in a descriptive and quantitative way. Data were extracted in evidence tables.

In total, 8 HTA reports and 44 RCTs were identified of which 2 HTA reports and 20 RCTs were included in the report. 9 RCTs entered the metaanalysis.

Patients with mild sleep apnea syndrome (Apopnea-Hypopnea-Index<20) showed significant improvement of the AHI, subjective day-sleepiness and oxygen saturation under CPAP therapy. However, there was no measurable effect of CPAP on objective day-sleepiness, blood pressure, mood or sleep architecture. Patients with moderate to severe sleep apnea syndrome showed significant improvements on both subjectively and objectively measured efficacy parameters except for blood pressure and sleep architecture.

Available data suggest even an effect of subtherapeutic CPAP on both intervention and control groups (placebo effect) on a number of subjective and objective outcomes.

The results of the metaanalyses are in concordance with the results of two systematic reviews that concluded a positive effect of CPAP on symptoms of sleep apnea syndrom that affect daily living (e.g. day-sleepiness) but not on long-term cardiovascular outcomes.

Results of the economic evaluation: Sleep apnea is a complex disease. Its prevalence is high among men between 45 and 60 years of age. The disease shows many different characteristics and does not always require therapy. Costly medical equipment is needed for diagnosis and treatment. A fixed payment for the diagnosis and treatment of this particular sleep disorder does not exist for in-patient care. Over the last years the number of private ambulatory sleep centres, demanding accreditation by the statutory health insurance, has substantially increased.

This report investigates different aspects of sleep apnea from a medical and economical perspective. Besides investigating the cost and benefits of diagnosis and treatment, we have also studied the consequences of the existing reimbursement scheme.

We initially gathered information from medical databases using the internet. Then we consulted experts and collected data on the number of cases of sleep apnea in in- and out-patient care, allowing us to assess the current situation in Germany.

Literature regarding the economical aspect of sleep apnea is scarce. Existing studies often display a weak methodological approach.

Of the several techniques available for the diagnosis of sleep apnea, polysomnography is the most accurate and the most expensive. Other studies have confirmed the efficiency of the step-by-step diagnostic strategy used in Germany. By applying diagnostic techniques in successive order beginning with the most economical, the cost of diagnosis can be significantly reduced without adverse effects on the patients' quality of life. Using social insurance data we show that step 3, the ambulatory screening of patients with portable devices (partial channel polysomnography, oximetry) was applied 145,000 times in 1997. Between 25 and 40% of patients moved on to step 4, in-patient polysomnography. The estimated per capita cost of pre-diagnostic techniques (step 1 to step 3) are DM 166. Polysomnography (step 4) costs about DM 1200 per case. The total medical cost of diagnosing sleep apnea in Germany amounts to DM 87.45 Mio per year, with an increasing trend.

According to published literature the „nasal continuous positive air pressure“ (nCPAP) is the gold standard in the therapy of sleep apnea. The adjustment of this device on average requires a two-night residence in a sleep centre. According to experts, about half of all patients are tested positively at step 4. These patients undergo nCPAP treatment. We estimate that the therapy of sleep apnea costs DM 11,200 on average per case. In 1997, the total cost of diagnosis and treatment of sleep apnea in Germany amounted to DM 345 Mio.

The study of in-patient data reveals long hospital stays in the therapy of sleep apnea. We interpret this observation as a consequence of the absence of diagnosis-related payments. The current reimbursement scheme, applying a flat rate per diem, does not enable hospitals to cover the cost of short-term treatment. For this reason patients stay too long and treatment capacities are not available for patients on the waiting list.

The number of sleep centres has sharply increased. Between July 1995 and July 1999 the number rose from 53 to 170 centres, an annual growth rate of almost 50%. Although there are visible regional differences in supply and demand, there appear to be sufficient capacities for the diagnosis and therapy of sleep apnea. In the long run we expect the demand to decrease, since the current demand partly reflects an excess in prevalence over incidence.

The ambulatory treatment of sleep apnea - under the current reimbursement scheme - is cheaper than treatment in hospitals. From an economic perspective, the production losses due to absence from work of patients spending unnecessary time in in-patient care have to be considered. The introduction of diagnosis-related payments would increase the flexibility of in-patient care and probably lead to both shorter hospital stays and shorter waiting periods. Since there is no medical legitimation for dis-

criminating against the diagnosis and treatment of sleep apnea in an ambulatory setting, the current preference of in-patient care does not appear to be justified.

A Abstracts

A.1 Abstract: Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms

M Perleth, CM Dintsios, S Teske

Fragestellung: Das Schlaf-Apnoe-Syndrom gehört zu der Gruppe der Hypersomnien, die mit exzessiver Tagesschläfrigkeit und Schlafattacken einhergehen. Zielführendes Symptom ist obstruktives Schnarchen, das zu einem rezidivierenden, partiellen oder kompletten Kollaps der oberen Atemwege führt. Nach epidemiologischen Untersuchungen wird von einer Prävalenz von ca. 2 – 4 % der Bevölkerung ausgegangen. In Deutschland sind somit etwa 2 – 3 Millionen Menschen betroffen. Trotz bestehender Prinzipien der Stufendiagnostik gelangt der Patient häufig direkt in ein Schlaflabor mit der Möglichkeit zur Polysomnographie.

Methodik: Es wurden die Datenbanken Medline (ab 1980), Embase (ab 1989), Health-Star (ab 1975), Dissertation Abstracts, SciSearch, Biosis, SOMED, Pascal (jeweils ab 1990) zur Literaturbeschaffung benutzt. Die Cochrane Library und Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, England) wurden genutzt zur Identifikation von systematischen Reviews und randomisierten Studien (RCT-Register). Ebenso wurden die INAHTA Projektdatenbank, Catalog Online und HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text) auf HTA-Reports hin überprüft, die Bezug zu Erkrankungen mit Schlafstörung zum Gegenstand haben. Die Aktualisierung der Literaturrecherche wurde durch die Online-Dienste Reuters Health Online, Pre-Medline und durch Current Contents vorgenommen. Die Erfassung „grauer Literatur“ erfolgte durch Befragung von Kooperationspartnern und Fachgesellschaften hinsichtlich unveröffentlichter Protokolle oder Studien. Durch „Handsuche“ wurden Artikel aus Supplements und nicht Datenbank gelisteten Zeitschriften gesichtet. Weitere Literaturstellen ergaben sich aus Referenzlisten bestellter Artikel. Die Informationssynthese erfolgte beschreibend und in tabellarischer Darstellung. Wo angebracht, wurden Metaanalysen durchgeführt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Es konnte ein HTA-Report der AHRQ identifiziert werden, der eine systematische Übersicht der Literatur zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe gibt. Zeitgleich zur Erstellung dieses HTA-Reports wurde ein HTA-Report zur Therapie der Schlaf-Apnoe erstellt, dessen Ergebnisse Berücksichtigung

fanden. Aufgrund der Datenlage wurden Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt, sondern ausschließlich Primär-Studien einbezogen.

Nach Auswertung der Dokumente wurden folgende diagnostische Methoden identifiziert, die für die Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms von Nutzen erscheinen:

- Polysomnographie mit tragbaren Geräten
- Oximetrie
- Teilzeit Polysomnographie
- Modelle der Vorhersagbarkeit
- Volumen-Flusskurven
- Klinischer Eindruck
- Polysomnographie mit verringerter Anzahl von Kanälen
- Fragebögen
- Modelle zur Herzschlagvariabilität

In den NUB-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist eine Stufendiagnostik zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe empfohlen. Die dort vorgeschlagene Kaskade von Anamnese, klinischen Assessment über Screeningverfahren und Polysomnographie zur Diagnose der Schlaf-Apnoe kann in ihrer Angemessenheit durch die hier vorliegenden Auswertungen der Studien nur bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der Verfahren eingeschätzt werden. Studien zum Nutzen der diagnostischen Verfahren im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes konnten nicht identifiziert werden.

Alleine aufgrund von Anamnese und klinischem Assessment sind keine ausreichenden Sensitivitäten zum „Screening“ der Schlaf-Apnoe zu erreichen, obwohl sehr erfahrene Ärzte anhand von "Basisdaten" viele Fälle korrekt identifizieren können. Erst durch zusätzliche Untersuchungsmethoden, z.B. mittels portabler Messgeräte wird eine Sensitivität erreicht, die ausreichend zum „Screening“ der Schlaf-Apnoe ist. Dies legt nahe, die NUB-Stufen 1 und 2 nicht getrennt zu betrachten.

Insbesondere portable Messinstrumente, die zur Messung mehrere Kanäle und immer einen oximetrischen Kanal verwenden, zeigen in den Studien relativ hohe Sensitivitäten. Dadurch sind diese Geräte potenziell für das case-finding der Schlaf-Apnoe geeignet. Die alleinige Oximetrie ist nicht zur Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms geeignet. Zusätzlich zeigen diese Geräte in den Studien auch eine relativ hohe Spezifität, welche diese Messinstrumente potenziell geeignet erscheinen lassen zur Bes-

tätigung der Schlaf-Apnoe herangezogen zu werden. In Fällen mittelschwerer oder schwerer Schlaf-Apnoe wäre damit eine Alternative zur Polysomnographie mit diesen Geräten gegeben. Die Studienergebnisse legen auch nahe, nicht im Hinblick auf die Diagnostik zwischen den NUB-Stufen 3 und 4 zu unterscheiden, vielmehr sollte die (ambulante) Diagnostik mit portablen Geräten Patienten identifizieren, die dann im Rahmen einer Polysomnographie differentiell diagnostiziert und auf eine Therapie eingestellt werden. Prospektive Multizenterstudien mit der Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten zur Validierung der Ergebnisse sind allerdings zur Bestätigung dieser Ergebnisse notwendig.

A.2 Abstract: CPAP-Therapie des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms

U von der Leyen, M Perleth, FW Schwartz

Fragestellung: Die kontinuierliche nasale Atemwegs-Überdruckbeatmung (CPAP) ist die Therapie der Wahl bei dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS). Diese kontinuierliche oder intermittierende Beatmungsform wirkt über die pneumatische Schienung der oberen Luftwege und verhindert eine Kollapsneigung im Bereich des weichen Gaumens bei OSAS-Patienten. Bis Mitte der 90er Jahre sind zahlreiche Studien zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie veröffentlicht worden, allerdings waren kaum randomisierte kontrollierte Studien darunter. Im Zentrum der Diskussion steht die Frage nach einer spezifischen Wirkung der CPAP-Therapie auf Tagesschläfrigkeit, Stimmungslage und gesundheitliche Lebensqualität, sowie kardiovaskuläre Parameter. Ziel dieses HTA-Reports ist es, die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, von HTA-Reports und systematischen Reviews, die seit 1994 veröffentlicht wurden, auszuwerten. Hierbei interessieren insbesondere die Fragen ob es Hinweise auf verschiedene Schweregrade des OSAS gibt, bei denen der Einsatz von CPAP gerechtfertigt ist und bei welchen Ergebnisparametern die Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS Patienten durch valide und reliable Daten belegt ist.

Methodik: In einer systematischen Literaturrecherche wurden systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur CPAP-Therapie des OSAS identifiziert. Es wurden die Datenbanken Medline, Health-Star, Embase, die Cochrane Library und DARE (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, England), sowie HTA-spezifische Datenbanken systematisch auf HTA-Reports und systematische Übersichtsarbeiten hin überprüft, die die CPAP-Therapie des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom zum Gegenstand haben. Durch "Handsuche" wurden Artikel

aus Supplements und nicht Datenbank-gelisteten Zeitschriften gesichtet. Weitere Literaturstellen ergaben sich aus Referenzlisten bestellter Artikel. Die Informationssynthese erfolgt beschreibend und in tabellarischer Darstellung, sowie quantitativ.

Ergebnisse: Es konnten insgesamt 8 HTA Reports oder systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden, von denen 2 den Einschlusskriterien genügten. Von insgesamt 44 RCTs entsprachen 20 den Einschlusskriterien, davon konnten 9 in eine Metaanalyse eingeschlossen werden.

Bei Patienten mit mildem OSAS (AHI<20) zeigen sich unter CPAP-Therapie signifikante Verbesserungen des Apnoehypopnoe-Indexes (AHI), der subjektiven Tagesschläfrigkeit und der Sauerstoffsättigung.

Kein spezifischer Effekt der CPAP-Therapie konnte für diese Gruppe bei objektiv gemessener Tagesschläfrigkeit, Blutdruck, Stimmungslage und Schlafarchitektur nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS zeigen sich unter CPAP-Therapie signifikante Verbesserungen des AHI, der Sauerstoffsättigung, der Tagesschläfrigkeit (objektiv und subjektiv gemessen) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Kein spezifischer Effekt der CPAP-Therapie bei moderatem bzw. schwerem OSAS konnte bisher auf die Schlafarchitektur und den Blutdruck nachgewiesen werden.

Nach Analyse des vorliegenden Datenmaterials zeigte sich, dass bereits bei dem als Kontrolle verwendeten subtherapeutischen CPAP eine Plazebowirkung auf Interventions- und Kontrollgruppen ausging. Dies wurde nicht nur bei den subjektiv gemessenen Parametern, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Tagesschläfrigkeit deutlich, sondern auch bei physiologischen Parametern, wie der Messung des Blutdrucks bei unkontrollierter Tagesaktivität mit der Methode der Praxis-Blutdruckmessung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Übereinstimmung mit den zwei systematischen Reviews der Cochrane Collaboration und des Australian Health Technology Advisory Committee ein nachweisbarer Effekt der CPAP-Behandlung bei der Bekämpfung einer ausgeprägten, den Lebensalltag behindernden Tagesschläfrigkeit durch das OSAS gegeben ist, während dies aufgrund des vorliegenden Datenmaterials bisher nicht für langfristige kardiovaskuläre Konsequenzen gesagt werden kann.

Die noch unbefriedigende Datenlage zur Objektivierung der Therapie des OSAS ist neben ausstehenden Studien auch auf mangelhafte Kenntnis komplexer Pathomechanismen zwischen Apnoe, Hypertonie und sympathischer Nervenaktivität zurückzuführen. Für die Zukunft sind auf diesem Feld wichtige Forschungsergebnisse zu erwarten.

A.3 Abstract: Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe: Ein gesundheitsökonomisches HTA

S Felder, H Schmitt

Fragestellung: Das Schlaf-Apnoe-Syndrom ist in den letzten Jahren ins Blickfeld von Öffentlichkeit, Gesundheitspolitik und Schlafwissenschaft gerückt. Der Literatur zufolge sind etwa 2% der erwachsenen Frauen und etwa 4% der erwachsenen Männer betroffen. Für Personen im Alter von 50 bis 79 Jahren ist die Prävalenz noch um ein mehrfaches höher. Diese Erkrankung hat damit einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Gesundheitssystem.

Es stellt sich für eine gesundheitsökonomische Analyse daher im wesentlichen die Frage nach den Kosten und Nutzen der Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe. Dabei ist natürlich auch der Interaktion, Motivation und Interessenlage aller involvierten Institutionen Rechnung zu tragen. Weiter wird die gesundheitsökonomische Analyse die medizinische Effektivität der eingesetzten Methoden mit einbeziehen.

Ergänzend zu den Fragen nach der medizinischen Effektivität soll sich dieser Bericht den folgenden Themen widmen:

1. Welche epidemiologische Daten (Prävalenz, Inzidenz) gibt es, die eine Schätzung von potentiellen Patientenzahlen erlauben?
2. Welche Kosten entstehen wo und wie durch die Diagnose und Therapie des Schlaf-Apnoe-Syndroms?
3. Gibt es Alternativen zur Polysomnographie oder zur nCPAP-Therapie und könnten durch deren Einsatz Kosten vermieden werden?

Methodik: Im Rahmen dieser Untersuchung wurde nach Veröffentlichungen in verschiedenen Datenbanken via Internet recherchiert. Im einzelnen waren dies die Datenbanken DARE, NHSEED, HTA, CDSR, HEALTHSTAR und EMBASE. Die Abfragen sind detailliert beschrieben und reproduzierbar. Nach inhaltlichen und formalen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Trefferlisten anschließend bewertet und die relevanten Arbeiten herausgefiltert.

Zur Datengewinnung wurden außerdem Kontakte zu Experten hergestellt. Dies sind Schlafzentren bzw. Schlaflabore, Fachgesellschaften (DGSM), Gesetzliche Krankenkassen und Krankenversicherer, Kassenärztliche Vereinigung, Medizinischer Dienst der Krankenkassen und Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Einfache Läufe mit Suchmaschinen im Internet lieferten ergänzende Informationen, etwa über Selbsthilfegruppen oder Listen mit Schlafzentren.

Ergebnisse: Dezidierte Studien zur Kosteneffektivität sind praktisch nicht vorhanden. Die vorliegenden Studien weisen erhebliche methodische Schwächen und Mängel auf. Brauchbare Analysen von indirekten Kosten fehlen gänzlich.

Es mangelt speziell an Studien über den Spontanverlauf der Krankheit, wodurch eine Bewertung der Kosten bei Nichtbehandlung nicht möglich ist.

Trotz dieser Mängel lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

Diagnose der Schlaf-Apnoe: Verschiedene Studien haben die Polysomnographie mit alternativen Diagnoseformen hinsichtlich ihrer Kosten-Nutzen-Wirkungen untersucht. Nur eine Studie analysiert dabei auch die Verbesserung der Lebensqualität, die durch die Behandlung erzielt wird. In den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung erweist sich der in QALYs gemessene Nutzen bezüglich der verschiedenen Diagnoseformen praktisch als konstant. Bei allen Studien ergibt sich aber für relevante Prävalenzraten, dass bei der Polysomnographie die Kosten pro Fall am höchsten sind. Diese Evidenz spricht für die in Deutschland vorgeschriebene Stufendiagnostik.

Therapie der Schlaf-Apnoe: Die wenigen Studien, die vorliegen, weisen das nCPAP als das Instrument der Wahl zur Behandlung der Schlaf-Apnoe aus. Zum selben Schluss kommen auch die vorliegenden HTAs aus Frankreich und Australien. Der französische HTA-Report stellt zudem fest, dass eine chirurgische Behandlung sowohl aus medizinischer als auch ökonomischer Perspektive keine Alternative zum nCPAP darstellt. Die chirurgische Nachbehandlung erweist sich jedoch in einigen Fällen als sinnvoll.

Eine Reihe von Studien weist nach, dass Schlaf-Apnoiker einen deutlich höheren Bedarf an medizinischer Versorgung und dadurch höhere Ausgaben haben, als zufällig ausgewählte Bürger. Keine Studie hat jedoch untersucht, ob eine Behandlung der Schlaf-Apnoe andere Behandlungen erübrigt oder gar Kosten einspart.

Die aus der Literatur bekannten Verteilungen der Prävalenz der Schlaf-Apnoe über das Alter bestätigt sich auch bei den uns zur Verfügung stehenden Angaben aus Schleswig-Holstein und Sachsen-Anhalt (Anzahl Fälle: 2 663). Junge Personen unter 25 und Personen über 75 sind von der Schlaf-Apnoe praktisch nicht betroffen. Im Alter von Mitte 50 ist die Prävalenz am höchsten. Die Zahl der behandelten Fälle ist zudem bei Männern im Vergleich zu den Frauen um das 3,3-fache höher.

In der Literatur fehlen verlässliche Angaben über die Gesamtprävalenz der Schlaf-Apnoe. Für Deutschland können wir die Zahl der behandelten Fälle ungefähr abschätzen. Nach den Angaben der KBV traten 1997 in der Vordiagnostik (NUB-Stufe 3) knapp 145 000 Fälle auf. Nach Meinung von Experten werden etwa 25% bis 40%

der Patienten der Polysomnographie (NUB-Stufe 4) zugewiesen. Daraus ergeben sich im Erwartungswert 50 000 Fälle von kardiorespiratorischen polysomnographischen Erstuntersuchungen pro Jahr.

Aus den KBV-Daten der ambulanten Versorgung einerseits und den Krankenkassendaten für stationäre Versorgung und Hilfsmittel andererseits lassen sich die Gesamtkosten der Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe mit ca. 764 Mio. DM abschätzen.

In diesen Kosten sind die Aufwendungen der Patienten (Fahrtkosten, Zeitkosten etc.) sowie die Kosten des Arbeitsausfalls nicht enthalten. Letztere dürften besonders ins Gewicht fallen, da von der Schlaf-Apnoe mehrheitlich Männer im fortgeschrittenen Berufsalter betroffen sind.

Bei GKV-Patienten wird die NUB-Stufe 4 (Diagnostik) sowie die Therapie der Schlaf-Apnoe grundsätzlich nur im stationären Bereich erfolgen. Im Einzelfall übernehmen die Kassen die Behandlung in ambulanten Schlaflaboren - Einrichtungen, die vor allem Privatpatienten versorgen. Im stationären Bereich wird die Diagnose und die Einstellung des Therapiegerätes über den Pflegesatz abgerechnet. Experten sind sich darin einig, dass ein bis zwei Nächte ausreichen, um die NUB-Stufe 4 sowie die Einstellung des Therapiegeräts durchzuführen. Andererseits decken zwei Tagespflegesätze die der Einrichtung entstehenden Kosten nicht. Dies dürfte erklären, weshalb nach unseren Erhebungen die Verweildauer im stationären Bereich im Durchschnitt weit über zwei Nächten liegt.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse aus der Literatur und den Auswertungen der vorliegenden empirischen Daten aus Deutschland und die sich daraus ergebenden Folgerungen fassen wir in vier Thesen zusammen.

1. Über die Prävalenz und Inzidenz der Schlaf-Apnoe gibt es keine epidemiologisch fundierten Studien. Aufgrund der weichen Indikation ist auch nicht davon auszugehen, dass in nächster Zeit verlässliche Zahlen vorliegen werden. Andererseits gibt es in Deutschland eine medizinische Fachgesellschaft für „Schlafmedizin“ (DGSM), die eine hohe Prävalenz (ca. 1%) postuliert, und es bestehen stationäre und ambulante Einrichtungen zur Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe.
2. Mit der Akkreditierung von Einrichtungen und den Richtlinien zur Stufendiagnostik (NUB-Stufen) sind Voraussetzungen für eine gute Qualität in der Diagnose und Behandlung der Schlaf-Apnoe geschaffen. Ob in der ambulanten Vordiagnostik die Stufendiagnostik stets entsprechend den Vorgaben umgesetzt wird, ist unklar. Einige Punkte deuten darauf hin, dass Patienten teilweise auch zur stationären Aufnahme überwiesen werden, ohne dass zuvor alle Stufen der ambulanten Diagnostik durchlaufen worden sind. Nicht untersucht

ist weiter, ob die Vergütungsstruktur im ambulanten Bereich hinreichende Anreize für den Einsatz der kostengünstigeren Verfahren (z.B. die Polygraphie) bietet.

3. Aus medizinischer Sicht lässt sich der für GKV-Patienten fehlende Zugang zu ambulanten Einrichtungen nicht rechtfertigen. Aus gesundheitsökonomischer Sicht besteht in dieser Frage ein Zielkonflikt. Zum einen dürften die volkswirtschaftlichen Kosten der Versorgung über den stationären Bereich aufgrund der langen Verweildauern und Wartelisten hoch sein. Andererseits wäre eine Öffnung der ambulanten Versorgung für GKV-Patienten mit der Gefahr verbunden, dass zu viele Kapazitäten aufgebaut und dadurch die medizinischen Kosten der Schlaf-Apnoe stark zunehmen könnten. Dieser Gefahr könnte allerdings mit einem Ausbau der Vertragsfreiheit für die Krankenkassen einerseits und durch angemessene Zuzahlungsregelungen für die Patienten andererseits begegnet werden. Beides würde jedoch Anpassungen in den gesetzlichen Rahmenbedingungen erfordern.
4. Unabhängig von der Frage der Öffnung des ambulanten Bereichs für GKV-Patienten sind Anpassungen in der Vergütung der stationären Behandlung angezeigt. Die zu hohen Verweildauern und zu langen Wartelisten ließen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit reduzieren, wenn für die Polysomnographie eine eigene Fallpauschale eingerichtet würde. Von einer solchen Maßnahme wären deutliche volkswirtschaftliche Kostenersparnisse zu erwarten.

B Executive Summary

M Perleth, U von der Leyen, H Schmitt, CM Dintsios, S Felder, FW Schwartz, S Teske

Einleitung: Im Rahmen des Projektes „Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung ‚Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien‘ in der Bundesrepublik“ sollte die Übertragbarkeit von im Ausland erarbeiteten Verfahrensbewertungen auf bundesdeutsche Verhältnisse anhand von Beispielthemen überprüft werden.

Das Thema „Schlaf-Apnoe-Syndrom“ bot sich wegen der möglicherweise hohen Prävalenz und der seit Jahren steigenden Therapiekosten sowohl aus medizinischer wie auch aus ökonomischer Sicht an.

Die Krankheit ist sehr unterschiedlich ausgeprägt und daher nur zum Teil behandlungsbedürftig. Sowohl endgültige Diagnose als auch relevante Therapie verlangen nach apparatemedizinischem Einsatz und sind dementsprechend teuer. Fallpauschalen für die Diagnose und Behandlung der Schlaf-Apnoe existieren derzeit für die Abrechnung im stationären Bereich noch nicht. Es drängen seit einigen Jahren privatwirtschaftlich organisierte ambulante Schlafzentren, die nach Anerkennung verlangen, auf den schlafmedizinischen Versorgungsmarkt.

Eine Reihe von diagnostischen Methoden und Therapieverfahren stehen für das Schlaf-Apnoe-Syndrom zur Verfügung. Zu den diagnostischen Verfahren gehören Anamnese, klinische Untersuchung, tragbare und stationäre Geräte zur schlafmedizinischen Diagnostik sowie computerbasierte Auswertungsmethoden. Die kontinuierliche nasale Atemwegs-Überdruckbeatmung (CPAP) ist seit zwei Dekaden die Therapie der Wahl bei dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS). Diese kontinuierliche oder intermittierende Beatmungsform wirkt über die pneumatische Schienung der oberen Luftwege und verhindert eine Kollapsneigung im Bereich des weichen Gaumens bei OSAS-Patienten. Der vorliegende Bericht untersucht die verschiedenen Aspekte der Krankheit aus klinischer und gesundheitsökonomischer Sicht.

Fragestellungen: Es ergeben sich im Rahmen dieser Arbeit folgende Detailfragestellungen:

Epidemiologie

1. Wie ist die medizinische Definition des Vorliegens oder der Behandlungsbedürftigkeit eines Schlaf-Apnoe-Syndroms (bei Erwachsenen) einzuschätzen? Ist sie willkürlich gewählt oder aus medizinischer und vor allen Dingen praktischer Hinsicht gerechtfertigt? Können die skizzierten Überlegungen so angestellt werden, dass sich daraus eine Schätzfunktion für die Anzahl der betroffenen Patienten ableiten lässt?
2. Inwieweit lassen sich die fehlenden Informationen über Prävalenz- und Inzidenzraten durch die Auswertung von retrospektivem Datenmaterial (etwa der Kostenträger) ergänzen? Stimmen die so gewonnenen Zahlenangaben mit denen in der Literatur bzw. mit denen aus dem Ausland bekannten überein oder sind sie vergleichbar?
3. Lässt sich quantifizieren, welche der betroffenen erwachsenen Personen mittels nCPAP behandelt werden sollten und welche alternativen Therapien für die anderen Patientengruppen durchzuführen sind?

Diagnostik

4. Wie ist die diagnostische Wertigkeit von Studien einzuschätzen, die alternative diagnostische Verfahren mit dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms untersuchen.
5. In wieweit lassen sich die Ergebnisse der Studien auf Alltagsbedingungen im ambulanten Setting transferieren?
6. Welcher Forschungsbedarf lässt sich für alternative diagnostische Verfahren neben dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms identifizieren?
7. Welche Schlussfolgerungen können bezüglich der Durchführbarkeit von alternativen diagnostischen Verfahren neben dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms gezogen werden?

Therapie

8. Welche spezifische Wirkung hat die CPAP-Therapie auf Tagesschläfrigkeit, Stimmungslage und gesundheitliche Lebensqualität, sowie kardiovaskuläre Parameter, z.B. Hypertonie.
9. Welche Patientengruppe profitiert von der CPAP-Therapie? Gibt es Hinweise auf verschiedene Schweregrade des OSAS, bei denen der Einsatz von CPAP gerechtfertigt ist?

10. Bei welchen Ergebnisparametern ist die Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS Patienten durch valide und reliable Daten belegt?
11. Gibt es valide und reliable Daten zur Therapietreue (Compliance) bei CPAP-Anwendung?

Ökonomie

12. Was ist der Status quo der medizinischen Versorgung des Schlaf-Apnoe-Patienten in der Praxis? Wie ist das Zusammenspiel zwischen Hausarzt, ambulant niedergelassenem Facharzt und stationärer Versorgung? Wie ist dabei die Übereinstimmung mit Empfehlungen von Fachgesellschaften und Instanzen der Gesundheitsversorgung?
13. Welche Rolle spielt dabei die Entscheidung, ob die NUB-Stufe 4 stationär oder teilstationär durchgeführt wird?
14. Welche Strukturen und Mechanismen haben sich durch die Entwicklung der Schlafmedizin zur Sicherung der Qualität bezüglich Diagnostik und Therapie herausgebildet?
15. Welche Kosten entstehen dabei durch welche Maßnahmen? Für welche der angewandten Techniken gibt es medizinisch effektive Alternativen, die kostengünstiger sind?
16. Wie werden die Kosten vergütet bzw. erstattet? Welche Eigeninteressen spielen bei beteiligten Ärzten oder Patienten eine Rolle?
17. Wie ist die Dynamik der hier beschriebenen Systeme? Welchen Einfluss hätte die Ausweitung oder Einschränkung oder Beibehaltung der vorhandenen Kapazitäten (Schlaflaborbetten)? Welche Auswirkungen hätte etwa die vertragsärztliche Zulassung von teilstationären Schlafzentren?
18. Ist angesichts der mangelnden medizinischen Evidenz die Diagnostik und Behandlung von Schlaf-Apnoe-Patienten aus gesundheitsökonomischer Sicht vertretbar und sinnvoll?

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom kann auch bei Kindern auftreten. Um eine Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten konzentriert sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf das Schlaf-Apnoe-Syndrom beim Erwachsenen.

Methodik: Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Health-Star, Embase, der Cochrane Library und DARE (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, England), der INAHTA Projektdatenbank, HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text), ANAES (Agence nationale d'Accredi-

tation d'Evaluation en Sante), dem AHTAC (Australian Health Technology Advisory Committee) und der AHQR (Agency for Health Care, Quality and Research) durchgeführt. Durch "Handsuche" wurden Artikel aus Supplements und nicht Datenbankgelisteten Zeitschriften gesichtet. Weitere Literaturstellen ergaben sich aus Referenzlisten bestellter Artikel.

Die Literatursuche zielte in Abhängigkeit von der Fragestellung auf verschiedene Publikationstypen ab: Systematische Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews), sonstige Übersichtsarbeiten, kontrollierte Studien, sonstige klinische Studien, Leitlinien, HTA-Reports mit Themenbezug zum Schlaf-Apnoe-Syndrom, ökonomische Evaluationen.

Nach Sichtung der Titel und ggf. Abstracts wurden themenbezogene Veröffentlichungen in eine Literaturdatenbank (Reference Manager Version 8.5) importiert. Artikel, die schließlich bestellt wurden, mussten, soweit dies aus dem Titel und dem Abstract bereits erkennbar, die Einschlusskriterien erfüllen. Die genauen Suchroutinen sind im Anhang für jeden Berichtsteil separat dokumentiert.

Ergebnisse:

Diagnostik

Es konnte ein HTA-Report der AHRQ identifiziert werden, der eine systematische Übersicht der Literatur zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe gibt. Zeitgleich zur Erstellung dieses HTA-Reports wurde ein HTA-Report zur Therapie der Schlaf-Apnoe erstellt, dessen Ergebnisse Berücksichtigung fanden. Aufgrund der Datenlage wurden Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt, sondern ausschließlich Primärstudien einbezogen.

Nach Auswertung der Dokumente wurden folgende diagnostische Methoden identifiziert, die für die Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms von Nutzen erscheinen:

- Polysomnographie mit tragbaren Geräten
- Oximetrie
- Teilzeit Polysomnographie
- Modelle der Vorhersagbarkeit
- Volumen-Flusskurven
- Klinischer Eindruck
- Polysomnographie mit verringerter Anzahl von Kanälen

- Fragebögen
- Modelle zur Herzschlagvariabilität

Therapie

Es konnten insgesamt 8 HTA Reports oder systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden, von denen 2 den Einschlusskriterien genügten. Von insgesamt 44 RCTs entsprachen 20 den Einschlusskriterien, davon konnten 9 in eine Metaanalyse eingeschlossen werden.

Bei Patienten mit mildem OSAS (AHI<20) zeigen sich unter CPAP-Therapie signifikante Verbesserungen des Apnoehypopnoe-Indexes (AHI), der subjektiven Tagesschläfrigkeit und der Sauerstoffsättigung.

Bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS zeigen sich unter CPAP-Therapie signifikante Verbesserungen des AHI, der Sauerstoffsättigung, der Tagesschläfrigkeit (objektiv und subjektiv gemessen) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Kein spezifischer Effekt der CPAP-Therapie konnte bisher auf die Schlafarchitektur und den Blutdruck nachgewiesen werden.

Schlüsselt man die Ergebnisse nach Symptomen auf, so stellt sich folgendes Bild dar.

- Das Leitsymptom des OSAS, die Tagesschläfrigkeit wird objektiv gemessen durch den Multiple Sleep Latency Test (MSLT) bzw. den Maintenance of Wakefulness Test (MWT). Bei moderatem bis schwerem OSAS ist der positive Effekt von CPAP auf Tagesschläfrigkeit eindeutig. Bei mildem OSAS konnte ein eindeutiger Effekt von CPAP auf MSLT oder MWT nicht nachgewiesen werden. Das subjektive Maß der Tagesschläfrigkeit, gemessen mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS), wird durch CPAP-Therapie eindeutig gemildert. Bei Studien, in denen subtherapeutisch eingestelltes CPAP als Kontrolle eingesetzt wurde, zeigte sich, dass ein Teil dieses Effektes durch die Plazebo-Wirkung des CPAP-Gerätes hervorgerufen wird. Die tatsächliche Wirkung der Therapie unterscheidet sich in ihrer Größe allerdings signifikant von der Plazebo-Wirkung.
- Die Sauerstoffsättigung, die Anzahl der nächtlichen Sauerstoffentsättigungen über 4% und die minimal gemessene Sauerstoffsättigung während des Schlafes verbessern sich eindeutig unter CPAP-Therapie.
- CPAP ist eine effektive Behandlung zur Reduktion der Apnoen und Hypopnoen bei OSAS Patienten.
- Entgegen Ergebnissen nicht-randomisierter und unkontrollierter Studien ließ sich in den vorliegenden RCTs bisher kein signifikanter CPAP-Effekt auf die

Schlafqualität und Schlafarchitektur nachweisen. Bei Plazebo-CPAP kontrollierten Studien zeigt sich ein deutlicher Plazebo-Effekt des CPAP-Gerätes auf die Schlafarchitektur.

- Die CPAP-Therapie hat einen teilweise positiven Einfluss auf subjektive Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Während das Nottingham Health Profile (NHP) bei moderatem bis schwerem OSAS eine positive CPAP-Wirkung zeigt, sind die Dimension Energie und Vitalität des SF-36 auch bei mildem OSAS verbessert. Bei Plazebo-CPAP kontrollierten RCTs war ein deutlicher Plazebo-Effekt des CPAP-Gerätes auf Ergebnisse des SF-36 nachweisbar.

CPAP-Therapieeffekte auf den Blutdruck sind aus dem vorliegenden Datenmaterial bisher nicht eindeutig nachweisbar.

Ökonomie

Die gesundheitsökonomische Literatur zur Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe ist vergleichsweise dünn. Die vorliegenden Studien weisen z.T. erhebliche methodische Schwächen auf.

Zur Diagnose der Schlaf-Apnoe gibt es alternative Verfahren, wobei das zuverlässigste, die Polysomnographie, gleichzeitig das teuerste Verfahren ist. Die vorliegenden Studien bestätigen, dass durch eine Stufendiagnostik, wie sie in Deutschland vorgeschrieben ist, die Kosten signifikant reduziert werden können ohne gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten zu vermindern. Nach Daten der KBV wurde im Jahre 1997 die Stufe 3, das ambulante Screening des Patienten (Polygraphie), knapp 145 000 mal durchgeführt. Zwischen 25 und 40% der Patienten erreichen danach die Stufe 4, die stationäre Polysomnographie. Die geschätzten Pro-Kopf-Kosten der Vordiagnostik, d.h. der Stufen 1 bis 3, betragen knapp 166,- DM. Die Polysomnographie (Stufe 4) kostet in Deutschland schätzungsweise 1 200,- DM pro Fall. Die medizinischen Kosten der Gesamtdiagnostik betragen nach unserer Schätzung jährlich (mit steigender Tendenz) 87,45 Mio. DM (Mittelwert).

Der Literatur zur Folge ist die Atemmaske, welche während des Schlafes einen konstanten Beatmungsdruck aufbaut (nCPAP), das Instrument der Wahl bei der Therapie der Schlaf-Apnoe. Die Einstellung dieses Therapiegerätes erfordert im Durchschnitt einen zweinächtlichen Aufenthalt in einem Schlaflabor. Gemäß Aussagen von Experten werden durch die Polysomnographie ungefähr die Hälfte der Patienten positiv diagnostiziert und folglich mit dem nCPAP-Gerät behandelt. Nach unseren Schätzungen kostet die Therapie der Schlaf-Apnoe in den ersten beiden Jahren (nach Diagnosestellung) im Durchschnitt 11 200,- DM pro Fall. Als Schätzwert für die Gesamtkosten für Diagnose und Therapie ergibt sich für 1997 eine Summe von 345 Mio. DM.

Die Auswertung von stationären Daten weist bei der Therapie auf sehr hohe Verweildauern hin. Nach unserer Einschätzung hängt diese Beobachtung mit fehlenden spezifischen Fallpauschalen und Sonderentgelten zusammen. Die derzeit gültige Regelung, dass die Behandlung aufgrund von Pflegesätzen abgerechnet wird, ist nur bei genügend hoher Verweildauer kostendeckend. Die aus medizinischer Sicht erforderliche Aufnahmezeit scheint geringer zu sein, als die zur Deckung der Kosten benötigte Verweildauer.

Die Zahl der Schlaflabore nimmt stark zu; zwischen Juli 1995 und Juli 1999 von 53 auf 170 Einrichtungen, was einer jährlichen Wachstumsrate von beinahe 50% entspricht. Wenn es auch regionale Unterschiede in der Versorgung gibt, so ist davon auszugehen, dass die Laborbettenzahl zur Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe ausreicht, den Bedarf zu decken. Für die langfristige Planung gilt es zudem zu beachten, dass nach Abbau eines möglicherweise noch bestehenden Überhanges prävalenter Fälle der Bedarf zurückgehen wird.

Die ambulante Therapie der Schlaf-Apnoe ist im Vergleich zur stationären bei der heutigen Vergütungsstruktur billiger. Aus volkswirtschaftlicher Sicht fallen zusätzlich die hohen Arbeitsausfälle ins Gewicht, die mit der stationären Behandlung verbunden sind. Eine Einführung von Fallpauschalen würde die Flexibilität im stationären Bereich erhöhen und mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Reduktion der Wartezeiten führen. Da aus medizinischer Sicht in der Regel nichts gegen eine ambulante Therapie der Schlaf-Apnoe spricht, lässt sich die bestehende Bevorzugung des stationären Bereichs nicht rechtfertigen.

Schlussfolgerungen:

Diagnostik:

In den NUB-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist eine Stufendiagnostik zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe empfohlen. Die dort vorgeschlagene Kaskade von Anamnese, klinischen Assessment über Screeningverfahren und Polysomnographie zur Diagnose der Schlaf-Apnoe kann in ihrer Angemessenheit durch die hier vorliegenden Auswertungen der Studien nur bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der Verfahren eingeschätzt werden. Studien zum Nutzen der diagnostischen Verfahren im Hinblick auf patientenrelevante Outcomes konnten nicht identifiziert werden.

Allein aufgrund von Anamnese und klinischem Assessment sind keine ausreichenden Sensitivitäten zum „Screening“ der Schlaf-Apnoe zu erreichen, obwohl sehr erfahrene Ärzte anhand von "Basisdaten" viele Fälle korrekt identifizieren können. Erst durch zusätzliche Untersuchungsmethoden, z.B. mittels portabler Messgeräte wird

eine Sensitivität erreicht, die ausreichend zum „Screening“ der Schlaf-Apnoe ist. Dies legt nahe, die NUB-Stufen 1 und 2 nicht getrennt zu betrachten.

Die in den Studien vorgestellten Verfahren zeigen zum Teil gute Ansätze, die einen Einsatz als „Screeningmethode“ möglich erscheinen lassen. Insbesondere portable Messinstrumente, die zur Messung mehrere Kanäle und immer einen oximetrischen Kanal verwenden, zeigen in den Studien relativ hohe Sensitivitäten. Die alleinige Oximetrie ist nicht zur Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms geeignet. Zusätzlich zeigen diese Geräte in den Studien auch relativ hohe Spezifitäten, welche diese Messinstrumente potenziell geeignet erscheinen, lassen zur Bestätigung der Schlaf-Apnoe herangezogen zu werden. In Fällen mittelschwerer oder schwerer Schlaf-Apnoe wäre damit eine Alternative zur Polysomnographie mit diesen Geräten gegeben. Die Studienergebnisse legen auch nahe, nicht im Hinblick auf die Diagnostik zwischen den NUB-Stufen 3 und 4 zu unterscheiden, vielmehr sollte die (ambulante) Diagnostik mit portablen Geräten Patienten identifizieren, die dann im Rahmen einer Polysomnographie differentiell diagnostiziert und auf eine Therapie eingestellt werden. Prospektive Multicenterstudien mit der Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten zur Validierung der Ergebnisse sind allerdings zur Bestätigung dieser Ergebnisse notwendig.

Therapie

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Übereinstimmung mit den zwei systematischen Reviews der Cochrane Collaboration und des Australian Health Technology Advisory Committee ein nachweisbarer Effekt der CPAP-Behandlung bei der Bekämpfung einer ausgeprägten, den Lebensalltag behindernden Tagesschläfrigkeit durch das OSAS gegeben ist, während dies aufgrund des vorliegenden Datenmaterials bisher nicht für langfristige kardiovaskuläre Konsequenzen behauptet werden kann.

Die noch unbefriedigende Datenlage zur Objektivierung der Therapie des OSAS ist neben ausstehenden Studien auch auf mangelhafte Kenntnis komplexer Pathomechanismen zwischen Apnoe, Hypertonie und sympathischer Nervenaktivität zurückzuführen. Für die Zukunft sind auf diesem Feld wichtige Forschungsergebnisse zu erwarten.

Ökonomie

Die Ergebnisse aus der Literatur und den Auswertungen der vorliegenden empirischen Daten aus Deutschland und die sich daraus ergebenden Folgerungen fassen wir in vier Thesen zusammen.

1. Über die Prävalenz und Inzidenz der Schlaf-Apnoe gibt es keine epidemiologisch fundierten Studien. Aufgrund der weichen Indikation ist auch nicht davon

auszugehen, dass in nächster Zeit verlässliche Zahlen vorliegen werden. Andererseits gibt es in Deutschland eine medizinische Fachgesellschaft für „Schlafmedizin“ (DGSM), die eine hohe Prävalenz (ca. 1%) postuliert, und es bestehen stationäre und ambulante Einrichtungen zur Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe.

2. Mit der Akkreditierung von Einrichtungen und den Richtlinien zur Stufendiagnostik (NUB-Stufen) sind Voraussetzungen für eine gute Qualität in der Diagnose und Behandlung der Schlaf-Apnoe geschaffen. Ob in der ambulanten Vordiagnostik die Stufendiagnostik stets entsprechend den Vorgaben umgesetzt wird, ist unklar. Einige Punkte deuten darauf hin, dass Patienten teilweise auch zur stationären Aufnahme überwiesen werden, ohne dass zuvor alle Stufen der ambulanten Diagnostik durchlaufen worden sind. Nicht untersucht ist weiter, ob die Vergütungsstruktur im ambulanten Bereich hinreichende Anreize für den Einsatz der kostengünstigeren Verfahren (z.B. die Polygraphie) bietet.
3. Aus medizinischer Sicht lässt sich der für GKV-Patienten fehlende Zugang zu ambulanten Einrichtungen nicht rechtfertigen. Aus gesundheitsökonomischer Sicht besteht in dieser Frage ein Zielkonflikt. Zum einen dürften die volkswirtschaftlichen Kosten der Versorgung über den stationären Bereich aufgrund der langen Verweildauern und Wartelisten hoch sein. Andererseits wäre eine Öffnung der ambulanten Versorgung für GKV-Patienten mit der Gefahr verbunden, dass zu viele Kapazitäten aufgebaut und dadurch die medizinischen Kosten der Schlaf-Apnoe stark zunehmen könnten. Dieser Gefahr könnte allerdings mit einem Ausbau der Vertragsfreiheit für die Krankenkassen einerseits und durch angemessene Zuzahlungsregelungen für die Patienten andererseits begegnet werden. Beides würde jedoch Anpassungen in den gesetzlichen Rahmenbedingungen erfordern.
4. Unabhängig von der Frage der Öffnung des ambulanten Bereichs für GKV-Patienten sind Anpassungen in der Vergütung der stationären Behandlung angezeigt. Die zu hohen Verweildauern und zu langen Wartelisten ließen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit reduzieren, wenn für die Polysomnographie eine eigene Fallpauschale eingerichtet würde. Von einer solchen Maßnahme wären deutliche volkswirtschaftliche Kostenersparnisse zu erwarten.

Teil I: Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms

M Perleth, CM Dintsios, S Teske

I C Hauptdokument

I C.1 Policy Question

Unter Schlaf-Apnoe versteht man im Schlaf auftretende Atempausen von mindestens 10 Sekunden Dauer. Dabei werden erst mehr als fünf Pausen pro Stunde Schlaf als pathologisch angesehen (Hein et al. 1994). Die häufigste Form der Atempause ist die obstruktive Apnoe. Die Ursache liegt hierbei in einem Kollaps der Atemwege im Bereich des weichen Gaumens oder des Zungengrundes. Normalerweise werden die oberen Atemwege durch den Tonus der dilatierenden Pharynxmuskulatur offengehalten. Bei Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) kommt es infolge eines Tonusverlustes zum Kollaps und somit zu einer extrathorakalen Obstruktion (Lauber et al. 1994). Die Prävalenz des Schlaf-Apnoe-Syndroms wird mit 2-4% eingeschätzt und läge damit im Bereich der Häufigkeit von Diabetes und anderer sogenannter Volkskrankheiten. Dabei sollen etwa 1-2% der Frauen und 3-4% der Männer betroffen sein (Ohayon et al. 1997, Young et al. 1993, 2002). Die Prävalenz für Personen im Alter von 50 bis 79 Jahren ist möglicherweise deutlich höher (Bresnitz et al. 1994, Young et al. 2002).

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom als klinische Entität ist in ausgeprägten Fällen meistens problemlos wahrnehmbar, in weniger ausgeprägten Fällen jedoch häufig schwierig zu erkennen. Die Einschränkungen der Lebensqualität sind auch bei mäßig ausgeprägter Schlaf-Apnoe oft nicht unerheblich. Die auffälligsten direkten medizinischen Konsequenzen sind exzessive Schläfrigkeit (Hypersomnie) während des Tages mit Antriebsverlust und eingeschränkter Konzentration. Die Folgen sind Einschränkungen und verminderte Leistungsfähigkeit im familiären Leben, in der Freizeit und am Arbeitsplatz. Erheblicher volkswirtschaftlicher Schaden entsteht durch Frühberentung, Unfälle bei der Bedienung von Maschinen und durch Autounfälle (Horne et al. 1995, Findley et al. 1995, Hortsman et al. 2000). Medizinische Langzeitschäden am kardiovaskulären und respiratorischem System werden kontrovers beurteilt (siehe den Abschnitt „Therapie“ in diesem HTA). Die Therapie ist recht aufwändig. Ein Cochrane Review konnte keine methodisch einwandfreien Studien identifizieren, die eine effektive chirurgische Therapie belegen (Bridgman et al. 2002). Die Methode der

Wahl bleibt daher die Continuous Positive Air Pressure (CPAP) Therapie (Sullivan et al. 1981, White et al. 2002).

Zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe werden verschiedene Methoden beschrieben. Als Goldstandard galt bisher die sogenannte Polysomnographie, die während einer vollständigen nächtlichen Schlafphase in speziell eingerichteten Schlaflabors durchgeführt wird. Diese definitive Diagnostik ist jedoch zeit-, personal- und kostenintensiv, so dass eine Suche nach alternativen diagnostischen Methoden geboten erscheint. Diese Diskussion ist auch vor dem Hintergrund der vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen erlassenen Richtlinien zur Stufendiagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms (Dt. Ärzteblatt 39, 1991) zu sehen, die verpflichtend für den ambulanten Sektor sind und den Stand der Wissenschaft berücksichtigen müssen. In den Richtlinien über die Einführung Neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Richtlinien) ist eine Vierstufendiagnostik der Schlaf-Apnoe vorgesehen. Erst die vierte Stufe beinhaltet die stationär bzw. ambulant durchzuführende Polysomnographie explizit bei Unklarheit über das Krankheitsbild. Im vorliegenden Bericht soll die diagnostische Wertigkeit alternativer diagnostischer Verfahren zur Polysomnographie für die Diagnostik des OSAS analysiert und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Alltagsbedingungen im ambulanten Setting untersucht werden. Des Weiteren soll der nötige Forschungsbedarf zur Entwicklung alternativer diagnostischer Verfahren identifiziert werden und schließlich sollen Schlussfolgerungen zur Durchführbarkeit der vorgestellten alternativen diagnostischen Verfahren neben dem Goldstandard der Polysomnographie abgeleitet werden.

I C.2 Hintergrund / Einführung

I C.2.1 Allgemeines

Schlafstörungen

Schlafstörungen existieren in verschiedener Form und Ausprägung. Die European Sleep Research Society (ESRS; www.esrs.org) und die American Sleep Disorders Association (ASDA; www.asda.org) klassifizieren etwa 80 Schlafstörungen in vier Gruppen. Die Gruppe der Dyssomnien ist im wesentlichen in intrinsische und extrinsische Störungen unterteilt. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom wird zu den intrinsischen Dyssomnien gezählt. Zeitpunkt, Dauer und Qualität des Schlafes sind bei Dyssomnien beeinträchtigt. Die anderen drei Gruppen setzen sich aus Parasomnien (Ereignisse an der Schwelle zwischen Wachzustand und Schlafen, darunter auch Formen inkompletten Erwachens wie Schlafwandeln), Schlafstörungen nach organischer oder psychiatrischer Grunderkrankung und aus Schlafstörungen unterschiedlicher Genese (Menopause, neurogene Tachypnoe, fragmentarischer Myoklonus usw.) zusammen (International Classification of Sleep Disorders 1990).

Schlaf-Apnoe-Syndrom

Eine Atemstörung in der Form, dass der Atemfluss völlig zum Stillstand kommt, bezeichnet man als *Apnoe*. Ist die Atmung insuffizient, so spricht man von *Hypopnoe*. Unter Schlaf-Apnoe versteht man im Schlaf auftretende Atempausen von über 10 sec Dauer. Als pathologisch werden dabei erst mehr als fünf Pausen pro Stunde Schlaf oder 35 Pausen pro Nacht in Verbindung mit gestörtem Schlaf angesehen (Hein et al. 1994). Die häufigste Form der Atempause ist die obstruktive Apnoe. Die Ursache können partielle oder komplette Verlegungen (Obstruktion) der oberen Atemwege sein. Der Atemantrieb bleibt dabei erhalten (im Gegensatz zur zentralen Schlaf-Apnoe). Beim obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) können bis zu einhundertmal pro Stunde Unterbrechungen des Atemflusses auftreten. Auch beim Gesunden werden Apnoen vermehrt in der Einschlafphase und im REM-Schlaf beobachtet. Der Schlaf-Apnoe-Patient ist daher durch die Häufigkeit der Apnoephasen gekennzeichnet.

Die Ausprägung der Schlaf-Apnoe bestimmt sich üblicherweise durch den Apnoehypopnoe Index (AHI), ein Maß für die Häufigkeit respiratorischer Ereignisse pro Stun-

de, der Tiefe der Sauerstoffsättigungsabfälle und der Veränderung der Schlafarchitektur (Büchner 1998). Für die Apnoe und die Hypopnoe gibt es eine Vielzahl von Definitionen. Bei einer Umfrage unter 35 Schlaflaboren erhielt Kendrick (1993) 35 verschiedene Hypopnoedefinitionen. In ihren Grundzügen lassen sich jedoch folgende Definitionen herauskristallisieren:

Apnoe

Als Apnoe bezeichnet man einen kompletten Atemstillstand für mindestens zehn Sekunden. Man unterscheidet drei verschiedene Formen der Apnoe, die *zentrale*, *obstruktive* und *gemischte*. Der völlige Stillstand der Atembewegungen wird dabei als zentral bezeichnet; wohingegen bei der obstruktiven Form die Atemmuskulatur im Bereich der unteren Brustkorböffnung aktiv bleibt, und die verschlossenen Atemwege liegen außerhalb des Brustkorbs. Wird die obstruktive Form der Schlaf-Apnoe durch eine kurze, zentrale Apnoephase eingeleitet, so bezeichnet dies die gemischte Form. Üblicherweise kommen bei jedem Patienten alle drei Formen vor, wobei ein Typ jedoch dominiert; selten der zentrale.

Hypopnoe

Unter einer Hypopnoe versteht man eine Verminderung des Atemstromes um mindestens 50%.

Durch Schlaf-Apnoe werden Symptome wie lautes Schnarchen, unruhiger Schlaf, ausgeprägte Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, intellektueller Abbau, Libidoverlust, psychische und hormonelle Störungen sowie eine Vielzahl klinischer Befunde, wie arterielle und pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale und Polyglobulie hervorgerufen (Konietzko et al. 1998).

In Folge der Verlegung der oberen Atemwege führen fortgesetzte Atemexkursionen zu nicht unerheblichen intrathorakalen Druckschwankungen mit Werten bis zu -90 mm Hg. Das Sistieren des Atemflusses führt ferner zu einer alveolären Hypoventilation mit konsekutiver Hypoxämie und Hyperkapnie. Im Anschluss daran findet meist eine zentralvenöse Weckreaktion (Arousal) statt. Diese Weckreaktion wird durch den erhöhten intrathorakalen Druck ausgelöst. Wenn die Druckerhöhung nicht zum Arousal führt, wird sie durch eine Hyperkapnie ausgelöst. Eine Hypoxämie führt erst zum Arousal, wenn eine lebensbedrohlicher Zustand droht. In der polysomnographischen Überwachung zeigen sich neben einem auffälligen Elektroenzephalogramm (EEG) vermehrt obstruktive Apnoephasen während des Schlafes mit Aufwachreaktionen, bradytachykardialen Arrhythmien und Sauerstoffentsättigungen in Verbindung mit den Apnoeepisoden. Es kann auch zu sogenannten vegetativen Arousals ohne EEG-Veränderungen kommen.

Stadieneinteilung

Die Einteilung der Schweregrade der Schlaf-Apnoe erfolgt in Studien in der Regel nach der Zahl der stündlich auftretenden Apnoeepisoden. Dabei wurde allerdings keine einheitliche Definition festgelegt. Tendenziell wird von einer Schlaf-Apnoe ab fünf bis zehn Apnoeepisoden pro Stunde ausgegangen. Eine schwere Form der Apnoe wird ab dreißig bis vierzig Apnoeepisoden pro Stunde angenommen (Tabelle 1). Die Einteilung nach der Zahl der Apnoeepisoden ist allerdings unbefriedigend, da nur eine schwache Korrelation zur Krankheitsschwere besteht.

In der Praxis wird oft eine eher beschreibenden Form der Stadieneinteilung mit Unterscheidung in latente, leichte, mittelschwere und schwere Form vorgenommen (Konietzko et al. 1998). Bei der latenten Form der Schlaf-Apnoe liegen die oben beschriebenen Symptome nur sporadisch vor und sind vor allem nach abendlichem Alkoholkonsum, hypnoaktiver Medikation oder bei nasaler Obstruktion durch z.B. Schnupfen auslösbar. Die leichte Form der Schlaf-Apnoe fällt durch Einschlaf tendenz schon bei geringer psychophysischer Beanspruchung wie längeres Autofahren, Lesen oder Fernsehen auf. Eine mittelschwere Form der Schlaf-Apnoe zeigt regelmäßige Einschlaf tendenz tagsüber, Abnahme des intellektuellen Leistungsvermögens mit Konzentrationsabnahme und Gedächtnisschwäche, depressive Verstimmungen, morgendliche Mundtrockenheit und morgendliche Kopfschmerzen, sowie verringerte Libido bis zur Impotenz. Bei der schweren Form der Schlaf-Apnoe können zusätzlich manifeste und chronisch respiratorische Insuffizienz mit Hypoxämie und Hyperkapnie, Polyglobulie sowie dekompensiertem chronischem Cor pulmonale und arterielle Hypertonie auftreten. In Tabelle 1 werden Definitionen und Schweregrade zusammengefasst.

I C.2.2 Beschreibung der Zielkondition

Die Pathophysiologie des Schlaf-Apnoe-Syndroms sowie die therapeutischen Ansätze werden im Teil II (Therapie des Schlaf-Apnoe-Syndroms) ausführlich diskutiert.

Epidemiologie

Abschätzungen zur Prävalenz des Schlaf-Apnoe-Syndroms haben heute meist technische Hilfsmittel (z.B. polysomnographische Untersuchungen) zur Grundlage. Zum polysomnographischen Befund muss auch eine klinische Symptomatik mit Tagesmüdigkeit und imperativem Schlafdrang hinzutreten. Entscheidenden Einfluss auf den Wert der Schätzung hat die Definition der Erkrankung, die insbesondere für die Schwellenwerte von AI und AHI bedauerlicherweise nicht einheitlich ist.

Tabelle 1: Definitionen

<i>Apnoe</i>	<i>Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI)</i>
<p>Sistieren des Atemflusses über 10 Sekunden. <i>-obstruktiv</i> (als Folge einer Pharynxobstruktion) Die thorako-abdominalen Atemexkursionen sind erhalten, jedoch häufig paradox. <i>-zentral</i> (Atemregulation gestört) Keine Atemexkursion mehr, d.h. auch Sistieren des Efforts <i>-gemischt</i> zentrale Apnoe gefolgt von einer obstruktiven Apnoe (ansteigende Amplitude der Exkursionen)</p>	<p>Mittlere Anzahl Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Der Schweregrad der schlafbezogenen Atmungsstörung wird am AHI beurteilt: < 5 normal 6-20 leichtes OSAS mittelschweres OSAS > 40 schweres OSAS (OSAS: Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom)</p>
<i>Hypopnoe</i>	<i>Arousal</i>
<p>Abnahme des Atemflusses um 50%, einhergehend mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um 4%</p>	<p>Weckreaktion mit abruptem Wechsel der EEG-Frequenz aus einem Schlafstadium heraus über mind. 3 bis max. 15 sec. Länger dauernde Phasen werden als Wachzustand gezählt.</p>

(Quelle: Ullmer & Solèr 2000)

Aktuelle Schätzungen der Prävalenz liegen zwischen 1% und 4% (1-2% der Frauen und 3-4% der Männer) (Ohayon et al. 1997, Young et al. 1993 & 2002, Bearpark et al. 1993, Ferini-Strambi et al. 1993, Lavie 1983). Untersuchungen zur Prävalenz des Schlaf-Apnoe-Syndroms, die sich aber ausschließlich auf den polysomnographischen Befund stützen, zeigen eine deutlich höhere Prävalenz von pathologischen AHI-Befunden bei beiden Geschlechtern (Orth et al. 2000).

Diese Prävalenzschätzungen sind jedoch vorsichtig zu werten. So wurden die häufig zitierten Prävalenzangaben von Young et al. (1993) an einer relativ kleinen Kohorte amerikanischer Angestellter ermittelt und extrapoliert. Die so ermittelte Schätzung einer Prävalenz von 3% bei nicht habituell schnarchenden Männern zwischen 30 und 60 Jahren beruht auf der Analyse von 4 (!) Personen mit einem AHI >15 in diesem Stratum. In einem kürzlich publizierten Review präsentiert Young neuere Ergebnisse aus epidemiologischen Studien, die eine große Varianz der Prävalenz des Schlaf-Apnoe-Syndroms zeigen. Bei einer AHI-Schwelle >15 und einer Diagnostik mittels Polysomnographie werden Werte von 7-14% bei Männern und 2-7% bei Frauen angegeben. Die Prävalenzangaben anderer Studien variieren von 1-14%. Es ist allerdings zu beachten, dass diese Angaben an Hochrisikopopulationen gewonnen wurden, da der mittlere BMI zwischen 25 und 28 lag. Ob diese Angaben zudem auf Deutschland übertragbar sind, ist unklar. In der Studie von Ohayon et al. (1997) wur-

de auf der Basis von Telefoninterviews an einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe in England eine Prävalenz von 1,5% bei Frauen (95%-CI 0,8-2,2) und von 3,5% (95%-CI 2,4-4,6) bei Männern in der Altersgruppe 35-64 Jahre ermittelt. Allerdings basieren diese Schätzungen auf Selbstauskünften der Symptome Schnarchen, Atempausen und Tagesmüdigkeit, eine Validierung wurde nicht vorgenommen, auch eine Einteilung in Schweregrade war nicht möglich. Somit ist auch diese Schätzung mit erheblicher Unsicherheit bezüglich behaftet. Nach Kenntnis der Autoren liegen zuverlässige Prävalenzschätzungen für Deutschland derzeit nicht vor.

Bei vergleichbarem Body-Mass-Index (BMI) weisen Männer einen höheren AHI auf. Ursache dafür könnte die unterschiedliche Fettverteilung bei Männern und Frauen sein. Während Frauen dazu neigen, Fett in den unteren Partien des Körpers einzulagern, neigen Männer dazu, Fett in den oberen Partien des Körpers mit größerem Halsumfang und dickerer subscapulärer Hautfalte einzulagern (Milman et al. 1995). Bei normalgewichtigen Personen werden im Geschlechtervergleich keine Unterschiede im AHI gefunden (Catterall et al. 1985). Geschlechterspezifische Unterschiede im „Schnarchverhalten“ liegen nicht vor (Metes et al. 1991). Allerdings spielen Schamgefühl und ästhetische Aspekte eine Rolle bei der Wahrnehmung einer Erkrankung durch Patienten und behandelnde Ärzte in einer Gesellschaft, in der „Schnarchen“ kein weibliches Attribut darstellt und von Frauen eher verschwiegen wird (Orth et al. 2000).

Der entscheidende Grund dafür, dass die Diagnose eines Schlaf-Apnoe-Syndroms bei Frauen unterdurchschnittlich häufig gestellt wird, könnte auch durch ein im Geschlechtervergleich unterschiedliches klinisches Erscheinungsbild in der Symptomatik erklärt werden. Frauen mit Schlaf-Apnoe-Syndrom berichten häufiger als Männer über Beschwerden wie Einschlafstörungen, morgendliche Kopfschmerzen und Müdigkeit, die eher zu Insomnien passen. Dagegen klagen Frauen mit Schlaf-Apnoe-Syndrom nur seltener über Apnoen, Schnarchen oder unruhigen Schlaf (Ambrogetti et al. 1991, Kapsimalis & Kryger 2002).

I C.2.3 Diagnostische Ansätze

Im folgenden Kapitel werden bisher entwickelte diagnostische Verfahren unter Darstellung der Methodik, technischer Faktoren, Effektivität, Nebenwirkungen und ihres derzeitigen Anwendungsstatus beschrieben. Unter Nebenwirkungen sind zum einen Größen aufgeführt, die unmittelbaren Einfluss auf ein Individuum haben können, wie z.B. die Strahlenbelastung bei Röntgenaufnahmen, zum anderen aber auch indirekte Effekte, wie beispielsweise eine unnötig aufwändige Therapie bei falsch positiven Ergebnissen.

Die üblicherweise angewandten Verfahren bei der Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms können in klinische und technische Verfahren eingeteilt werden (Schäfer 1996). Folgt man einer genaueren Unterteilung, sind die klinischen Verfahren in anamnestische Methoden und klinische Untersuchungen zu unterteilen und die technischen Verfahren in allgemeine und in spezifische apparative Untersuchungen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnostische Ansätze

Klinische Verfahren	Technische Verfahren
Anamnestische Methoden	Spezifische apparative Untersuchungen
- Klinischer Eindruck durch Anamnese - Anamnese mit standardisierten Fragebögen	- Polysomnographien (ganze Nacht, Teilzeit, nachts oder tagsüber) - Polysomnographie mit reduzierter Anzahl an Kanälen - Polygraphie
Klinische Untersuchungen	Allgemeine apparative Untersuchungen
- Klinischer Eindruck durch Beobachtung - Klinische Symptome	- Oximetrie - Messung anderer körperlicher Funktionen (RR)

Die diagnostischen Ansätze können dem Stufenplan der NUB Richtlinien folgend auch nach dem Kriterium der sektoralen Anwendung in ambulante und stationäre Verfahren eingeteilt werden. Zu den ersten gehören Anamnese, Fragebögen, klinische Untersuchungen und das vordiagnostische Screening mit Verwendung ambulanter polygraphischer Diagnoserecorder. Zu den stationären Verfahren dagegen gehört die Polysomnographie. Es muss allerdings erwähnt werden, dass der Stufenplan bei seiner Einführung nicht auf der Basis wissenschaftlicher Evidenz sondern organisationspolitischer Erwägungen entwickelt wurde.

Den Goldstandard zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms stellt die Polysomnographie über eine komplette Nacht dar (Thurnheer 2000, Schäfer 1996). Nicht nur aus Kostengründen, sondern auch aus Effizienzgründen sind dieser Diagnostik bereits erste Stufen vorgeordnet. So hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen 1990 für Deutschland Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe in den NUB-Richtlinien erlassen, die 1991 in Kraft getreten sind (s. Anhang). Nach diesen Richtlinien findet die Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms in vier Stufen statt:

1. Anamnese / Fragebogen
2. Klinisches Assessment
3. kontinuierliche Registrierung von Atmung, Sauerstoffgehalt des Blutes, Herzfrequenz und der Körperlage während einer mindestens sechsständigen Schlafphase

4. Polysomnographie

Im folgenden werden die diesen Phasen zugrundeliegenden Untersuchungsmethoden dargestellt.

I C.2.4 Diagnostische Verfahren

I C.2.4.1 Anamnese

Methodenbeschreibung

In der Anamnese werden internistische, neurologische, psychiatrische und medikamentöse Ursachen einer Tagesschläfrigkeit sowie das Schlaf-Wach-Verhalten eruiert. Gerade Angaben über Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, (fremdanamnestisch) lautes Schnarchen und Atemstillstände während des Schlafes, Erwachen mit Atemnot, sowie Impotenz und Bluthochdruck können deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer schlafbezogenen Atemstörung geben. Komplettiert werden diese Angaben durch Angaben zu Berufsleben (z.B. Schichtdienst), Konsum von Tabak, Alkohol und koffeinhaltige Getränke, Medikation sowie weiteren Angaben zur Schlafhygiene und über Schlafgewohnheiten, -neigung, -störungen, Fragmentierung des Schlafes und Müdigkeit insbesondere am Tage.

Auch fremdanamnestische Hinweise z.B. durch den Lebenspartner sind sehr hilfreich. Das Auftreten dieser Symptome führt in vielen Fällen zu Problemen im Privatleben und am Arbeitsplatz. Bei Patienten mit Schlaf-Apnoe wird außerdem eine erhöhte Unfall- und Erwerbsunfähigkeitsrate beobachtet. Es wird empfohlen, die anamnestische Abklärung zu standardisieren. Meier-Ewert (1989) bietet ein entsprechendes Schema an. Allerdings verzeichnete Partinen (1988) nur eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 80% bei der Überprüfung der Schnarchanamnese mittels Geräuschaufzeichnung. Ein vielfach verwendeter Bogen findet sich etwa im Anhang B der Monographie von Konietzko & Teschler (1998, S.226f). Der im Schlaflabor der Universität Marburg verwendete Anamnesefragebogen ist im Anhang dieses Berichts dokumentiert.

Tabelle 3: Anamnestische Häufigkeit von Symptomen beim Schlaf-Apnoe-Syndrom

Lautes Schnarchen	94-99%
Tagesmüdigkeit	72-86%
Unruhiger Schlaf	92-97%
Intellektueller Abbau	49-83%
Persönlichkeitsänderungen	28-51%
Libidoverlust	31-47%
Morgendliche Kopfschmerzen	24-39%
Enuresis	3-30%
Morgendliche Übelkeit	2-9%

Quelle: Konietzko et al. 1998

Effektivität

Leider besteht keine starke Korrelation zwischen der Ausprägung der oben genannten anamnestischen Hinweise (Viner et al. 1991; Schäfer 1996), beispielsweise zwischen Körpergewicht und Schweregrad einer schlafabhängigen Atmungsstörung (unbenommen dabei ist allerdings die Tatsache, dass 80-90% der Patienten mit OSAS adipös sind) und der Ausprägung des Schlaf-Apnoe-Syndroms. Auch können Angaben zum Schnarchverhalten von dem betreffenden Patienten und auch von den Angehörigen falsch eingeschätzt werden. Denkbar ist auch ein Verschweigen z.B. des Schnarchens insbesondere bei Frauen aus Scham (Wiggins et al. 1990; Bassetti & Gugger 2000), da Schnarchen in unserer Gesellschaft bei Frauen sozial wenig akzeptiert scheint.

Status

Die Anamnese ist integrierter Bestandteil jedweden ärztlichen Handelns und befindet sich auch in den NUB-Richtlinien auf Stufe 1 der diagnostischen Kaskade zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms. Um die Qualität der Aussagen der Anamnese zu verbessern, kamen vereinzelt standardisierte Fragebögen zum Einsatz, deren Ergebnisse den Verdacht eines Schlaf-Apnoe-Syndroms verstärken können.

I C.2.4.2 Fragebögen

Die subjektive Einschlafneigung lässt sich durch eine gezielte Befragung beurteilen. Der Patient soll hierbei selbst die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens in alltäglichen Situationen abschätzen (Thurnheer 2000). Roth et. al (1989) geben folgende Einschlafneigung bei Schlaf-Apnoe-Patienten in verschiedenen Alltagssituationen an (Tabelle 4)

Tabelle 4: *Einschlafneigung bei Schlaf-Apnoe-Patienten*

Fernsehen	91%
Lesen	85%
Autofahren als Bei- bzw. Mitfahrer	71%
Kirche	57%
Besuch bei Freunden und Verwandten	54%
Autofahren (selbst)*	50%
bei der Arbeit*	43%

* als gravierend einzuschätzen, sollte unverzüglich diagnostisch abgeklärt werden

I C.2.4.2.1 ESS (Epworth Sleepiness Scale)

Methodenbeschreibung

Im Jahre 1991 stellte Johns die Epworth Sleepiness Scale (ESS) vor (Johns et al. 1991). Die ESS ist ein Werkzeug zum Erkennen von Tagesschläfrigkeit und beruht auf dem Konzept der subjektiv empfundenen und quantifizierten Einschlafneigung. Durch das Feststellen von Tagesschläfrigkeit wird versucht, indirekt Rückschlüsse auf das Vorliegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms zu ziehen. Für acht typischerweise schlafinduzierende Lebenssituationen auf einer Likert-Skala von 0 für „niemals“ bis 3 für „hoch“ wird ermittelt, ob Schläfrigkeit in sitzenden Situationen in Frage kommt. Insgesamt können zwischen 0 bis 24 erreicht werden. Sowohl sehr hohe Werte wie auch sehr niedrige (z.B. bei Insomnien) können auf das Vorliegen einer Schlafstörung hinweisen. Patienten mit einem klinisch relevanten Schlaf-Apnoe-Syndrom haben in der Regel einen ESS-Score von mehr als 10 Punkten. Zusätzlich besteht eine schwache Korrelation zwischen dem ESS-Score und dem AHI. Der aus der ESS gewonnene Score scheint sich auch als Verlaufsparemeter zu eignen (Thurnheer 2000).

Effektivität

Die ESS ist ein Instrument zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit. Da viele Erkrankungen eine Tagesschläfrigkeit verursachen können und interindividuell große Unterschiede in der persönlich empfundenen Schläfrigkeit bestehen, ist die ESS sehr unspezifisch. Die Aufwendungen für den Test sind sehr gering. Er ist in etwa fünf Minuten ausgefüllt. Die Kosten für diesen Test sind entsprechend niedrig.

Status

Der Test wird als verbreiteter standardisierter Fragebogen im Sinne eines kostengünstigen Diagnostikums von einigen Fachärzten zur Unterstützung der Anamnese eingesetzt. Es existiert eine validierte deutsche Übersetzung des ESS (Bloch et al. 1999). Leider liegen keine die Einschlusskriterien erfüllenden Studien zu diesem Test vor. Allerdings erfolgt der Einsatz des Testes häufig im Rahmen von Therapiestudien (siehe auch den Berichtsteil zur Therapie des Schlaf-Apnoe-Syndroms).

I C.2.4.2.2 Berliner Fragebogen

Methodenbeschreibung

Der Berliner Fragebogen ist das Ergebnis einer Konferenz von Schlafspezialisten und Allgemeinmedizinern im April 1996 in Berlin. Er konzentriert sich mit seinem limitierten Fragenset auf einige bekannte Risikofaktoren des Schlaf-Apnoe-Syndroms (Redline & Strohl 1998). Dazu gehören fünf Fragen zum Schnarchen, vier zur Tagesschläfrigkeit, eine zum Bluthochdruck und allgemeine Fragen zu Geschlecht, Herkunft, Alter, Größe, Gewicht und Nackenumfang. Zusätzlich wurde bei der oben genannten Konferenz ein Plan zur Eingruppierung in Risikostufen entwickelt, wonach die Befragten aufgrund ihrer Angaben zu drei Symptomkategorien in Niedrig- und Hochrisikopatienten eingeteilt werden. In Kategorie 1 wird Hochrisiko als über mehr als drei Tage in der Woche persistierende Symptomatik in zwei oder mehr Fragen zum Schnarchen definiert, in Kategorie 2 als persistierende Symptomatik der Tagesschläfrigkeit und in Kategorie 3 als Vorhandensein einer Bluthochdruckanamnese oder eines BMI über 30 kg/m². In die Hochrisikogruppe für Schlaf-Apnoe gelangen Patienten, die mindestens für zwei der drei Symptomkategorien die entsprechenden Risikokriterien erfüllen (Netzer et al. 1999).

Effektivität

Der Berliner Fragebogen ist ein Instrument zur Unterstützung der Anamnese, um Hinweise auf das Vorliegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms zu erhalten. Da große interindividuelle Unterschiede in der persönlich empfundenen Schläfrigkeit und beim Schnarchen bestehen, reduziert dies die Aussagefähigkeit des Berliner Fragebogens. Die Aufwendungen für den Test sind sehr gering, die Kosten somit fast zu vernachlässigen.

Status

Der Test wird als kostengünstiges unterstützendes Instrument zur anamnestischen Diagnosestellung vereinzelt von einigen Ärzten eingesetzt. Leider lagen keine die Einschlusskriterien erfüllende Studien zu diesem Test vor.

I C.2.4.2.3 Andere Fragebögen

Methodenbeschreibung

Von verschiedenen Autoren werden selbst entworfene Fragebögen vorgestellt (Siegrist et al. 1987, Peter et al. 1991, Schäfer & Heinrich 1996, El-Solh et al. 1999). Dabei bedienen sich die Autoren zur Erfassung der Beschwerdeskala standardisierter Fragebögen, die eine Abschätzung des Vorhandenseins und Schweregrades einer schlafbezogenen Atemstörung sowie eine Quantifizierung der Folgen dieser Störung ermöglichen sollen. Unter anderem werden mehrere Punkte umfassende Likert-Skalen bei den Antwortalternativen eingesetzt. Zusätzlich werden demographische Daten (Alter, Geschlecht), anthropomorphische Größen (Nackenumfang, Größe, Gewicht) und gesundheitliche Informationen (Bluthochdruck, Alkoholkonsum) sowie weitere anamnestische Details zum Schnarchverhalten erfasst. Die gewonnenen Antworten werden meistens mittels einfacher mathematischer Operationen ausgewertet. Anhand der Ergebnisse wird der Versuch unternommen, eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms zu leisten.

Effektivität

Wie für die vorangegangenen Fragebögen gilt auch hier die Einschränkung der interindividuell unterschiedlich empfundenen Schlafneigung, die den Einsatz solcher diagnostischer Instrumente sehr unspezifisch gestaltet. Die Aufwendungen und Kosten für diese Tests sind eher gering.

Status

Entsprechende Tests werden als kostengünstiges Diagnoseinstrument vereinzelt von einigen Ärzten zur Unterstützung der Anamnese und als Screeninginstrument eingesetzt. Es liegen allerdings nur spärlich Studien mit ausreichendem Qualitätsstandard vor.

I C.2.4.3 Klinische Untersuchung und Routinediagnostik

I C.2.4.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Methodenbeschreibung

Erhärtet sich der Verdacht auf Schlaf-Apnoe durch die Anamnese bzw. Auswertung der eingesetzten Fragebögen, wird anschließend eine klinische Untersuchung vorgenommen. Dies entspricht der zweiten Stufe in der Vierstufendiagnostik der NUB-Richtlinien zur Diagnostik und Therapie des Schlaf-Apnoe-Syndroms. Zunächst wird eine internistische Diagnostik zur Untersuchung der kardiopulmonalen Funktion durchgeführt. Die kardiopulmonale Basisuntersuchung beinhaltet Thoraxröntgenbild, EKG, Belastungs-EKG mit Blutdruckmessung, Lungenfunktionstest inklusive Spirometrie, Flussvolumenkurve, Blutgasanalyse sowie Ganzkörperplethysmographie. In Abhängigkeit vom klinischen Befund können ergänzende Untersuchungen wie Langzeit-EKG, 24h-Blutdruckmonitoring, Echokardiographie und Angiographie veranlasst werden (Konietzko et al. 1998). Gerade durch häufige Apnoephasen und damit verbundener Hypoxämie sind neben Herzrhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie und wegen mangelnder Sauerstoffversorgung ischämische Areale insbesondere am Herzen oder im Gehirn bekannt bzw. denkbar (Schäfer et al. 1996). Ebenso werden auch internistische Erkrankungen abgeklärt, die Einfluss auf das Schlafverhalten haben können. Dazu zählen Adipositas, Hypothyreose, Akromegalie, Marfan-Syndrom und Infektionen der Atemwege.

Eine anatomische Atemwegsobstruktion muss in jedem Fall ausgeschlossen werden (Thurnheer 2000). Der Patientenanteil mit vorwiegend im Bereich der oberen Luftwege manifestierten und fassbaren anatomischen Veränderungen ist unklar, Langewin gibt 20% an (Langewin et al. 1992). Zu diesem Zweck werden folgende Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchung der oberen Luftwege umfasst eine Inspektion von Nase, Epi-, Oro- und Hypopharynx. Dabei wird insbesondere auf Tumoren, Fremdkörper und Veränderungen der Nase (z.B. Septumdeviation, Schiefstand, Hyperplasie der Nasenmuschel, Polypen, Ödem, einseitige Choanalatresie) geachtet. Zur Begutachtung des Epi- und Nasopharynx wird eine starre Optik verwandt und

dabei vor allem Größe und Form von Zunge und Tonsillen sowie des weichen Gaumens inspiziert. Bei schlechten Sichtverhältnissen kann zur besseren Beurteilung im Hals-Nasen-Ohren-Bereich eine nasopharyngeale Endoskopie notwendig sein. Auch die akustische Rhinometrie kann weitere Informationen zu Form und Abmessungen in Nasen-Rachen-Raum liefern. Wichtig ist auch die Beurteilung der Bissart (Dysgnathie) und des Halsumfangs. Die meisten dieser aufgeführten Punkte können durch einfache Inspektion beurteilt werden. Mitunter sind weitere klinische Untersuchungsmethoden bei unklaren primären klinischen Befunden notwendig.

Die Kernspintomographie, die Computertomographie und die laterale Kephalometrie bieten nähere Informationen über die Situation zu den Weichteilgrenzen und den knöchernen Strukturen.

Nebenwirkungen

Bei der inspektiven klinischen Diagnostik sind keine Nebenwirkungen zu erwarten. Die radiologischen Verfahren dagegen führen zu einer entsprechenden Strahlungsbelastung.

Status

Auch die klinische Untersuchung einschließlich EKG gehört wie die Anamnese zur medizinischen Routine. Die radiologische Diagnostik ist vor allem dann gut vertretbar, wenn vor einem geplanten operativen Eingriff die anatomische Orientierung notwendig wird. Weitere invasive oder radiologische Verfahren werden in der Regel nicht benötigt.

I C.2.4.3.2 Multipler Schlaflatenz-Test / Maintenance of Wakefulness Test

Methodenbeschreibung

Der Multiple Schlaflatenz-Test wird häufig in der Routinediagnostik angewendet. Er besteht aus einer Serie von Messungen des Intervalls zwischen der Bereitschaft zum Einschlafen und dem Schlafbeginn. Dazu werden im Rhythmus von zwei Stunden am Tage ein Elektroenzephalogramm (EEG) und ein Elektromyogramm (EMG) registriert. Bei der Untersuchung soll der Proband einschlafen und wird nach spätestens 30 Minuten wieder geweckt (Schäfer 1996). Neben dem Multiplen Schlaflatenz-Test kann der Schlafdruck auch durch den Maintenance of Wakefulness Test (MWT) gemessen werden. Bei diesem Test wird abweichend zum Multiplen Schlaflatenz-Test der Proband aufgefordert, nicht einzuschlafen (Konietzko et al. 1998).

Effektivität

Die Tests sollen eine Hilfe zur Beurteilung des Schlafdruckes im Verlauf des Tages darstellen. Dieser soll (umgekehrt) proportional zur Einschlaf latenz sein. Außerdem soll der Test ein Maß zur Beurteilung der exzessiven Tagesmüdigkeit darstellen. Bisher werden die Tests angewandt, um dem Untersucher weitere Hinweise zur Diagnosefindung zu geben.

I C.2.4.4 Technische Verfahren

Der einzige sichere Weg der Diagnosefindung bei Verdacht auf Vorliegen einer schlafbezogenen Erkrankung ist eine Untersuchung des Patienten während er schläft. Dazu wird die Polysomnographie über eine Nacht eingesetzt. Aus Effizienz- und Kostengründen wird häufig ein ambulantes Verfahren vorgeschoben, welches den Verdacht des Schlaf-Apnoe-Syndroms erhärten soll. Die entsprechend durchgeführten Polygrafien beruhen in der Regel auf der Untersuchung nur eingeschränkter Kanäle und / oder Zeit im Vergleich zur Polysomnographie (Level III). Diese Untersuchungen können stationär, ambulant oder im Haus des Patienten erfolgen.

I C.2.4.4.1 Ambulante Diagnosegeräte

Die American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society definiert 4 verschiedene Level von Diagnosegeräten. (Ferber et al. 1994)

Tabelle 5: Diagnosegeräte

Ebene der Stufendiagnostik	Diagnosegerät
Level I	komplette stationäre Polysomnographie
Level II	vergleichbar Level I aber tragbare Polysomnographieeinheiten
Level III	Geräte ohne Kanäle für EEG (Elektroenzephalogramm, EOG (Elektrookulogramm) und EMG (Elektromyographie), erlauben somit lediglich kardiorespiratorische Schlafstudien = Polygraphie
Level IV	messen lediglich 1 oder 2 Biosignale, wie etwa die Pulsoximetrie

I C.2.4.4.1.1 Level IV Geräte (entspricht Stufe 3 der NUB-Richtlinien)

a) Pulsoximetrie

Apparate zur Messung der Oximetrie sind sehr verbreitet. Üblicherweise werden Geräte eingesetzt, die mittels eines photometrischen Sensors die Oxigenierung des Blutes an der Fingerbeere oder am Ohr, selten an der Haut an anderer Stelle,

messen. Dem Prinzip der Messung liegt das unterschiedliche Resorptionsverhalten oxigenierten zu nicht oxigenierten Hämoglobins zugrunde. Gleichzeitig wird die Pulsfrequenz gemessen (Konietzko et al. 1998).

Effektivität

Da eine Sauerstoffsättigung häufig mit einer Apnoephase verbunden ist, scheint die Oximetrie ein geeignetes Verfahren zum Screening des Schlaf-Apnoe-Syndroms darzustellen. Gegenüber einer Polysomnographie ist sie aber eingeschränkter, da ihr weitere Kanäle zum Ausschluss von einigen kardialen und pulmonalen Erkrankungen sowie reinen obstruktiven Schnarchens fehlen, die ebenfalls zur Sauerstoffsättigung führen können (Schäfer 1996). Eine weitere Einschränkung der Ergebnisse der Pulsoximetrie liegt in den Divergenzen der Erfassung der Sauerstoffsättigung wegen unterschiedlicher Sensoren und unterschiedlicher Algorithmen zur Berechnung der Sauerstoffsättigung der verschiedenen Hersteller. Selbst Sensoren desselben Herstellers zeigen durchaus deutliche Unterschiede in den Ergebnissen (West 1987).

Status

Bei der diagnostischen Kaskade zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms stellt die Oximetrie die Stufe 3 als Screeningverfahren dar. Unterschiedliche Geräte werden angeboten, die auch große Preisdifferenzen untereinander aufweisen. Die Oximetrie ist in der Lage Sauerstoffsättigungen aufzudecken. Allerdings können Ursachen der Sauerstoffsättigung durch die Oximetrie nicht ermittelt werden. Bei jüngeren Patienten ohne Herz-Kreislaufkrankung kann es trotz Apnoe zum Ausbleiben von Sättigungsabfällen in der Oximetrie kommen, was falsch-negative Befunde in dieser Patientengruppe nach sich zieht.

b) Atemflussmessung

Bei der Atemflussmessung wird in wissenschaftlichen Studien mittels eines Pneumotachographen sowohl das inspiratorische wie auch das expiratorische Atemzugvolumen gemessen. Anhand des Verhältnisses von Inspiration zu Expiration und der Volumenflusskurve werden Zeichen der Obstruktion festgehalten (Konietzko et al. 1998). In der Praxis wird ein Thermistor oder die Staudruckmessung (*nasal prongs*) zur semiquantitativen Messung eingesetzt.

Effektivität

Eine Veränderung des Atemzugvolumens scheint offensichtlich bei Vorliegen einer Apnoephase. Fraglich dabei ist, wie sicher dies technisch gemessen werden kann. Gegenüber einer Polysomnographie fehlen wie bei der Pulsoximetrie weitere Kanäle zum Ausschluss von einigen kardialen und pulmonalen Erkrankungen

und es liegen Einschränkungen der Technik sowie unterschiedliche Algorithmen zur Berechnung der Atemzugvolumina vor.

Status

Das Verfahren wird in der Regel bis jetzt parallel zur konventionellen Polysomnographie eingesetzt. Zu Screeningzwecken wird es nur vereinzelt und meist zu Forschungszwecken verwendet.

I C.2.4.4.1.2 Level III Geräte

Methodenbeschreibung

Verschiedene Geräte beschränken sich auf die Messung mehrerer Kanäle vor allem kardiorespiratorischer Güte ohne Berücksichtigung von EEG, EOG und EMG (Polysomnographie). In der unten aufgeführten Tabelle sind die Kanäle aufgelistet, die von den am häufigsten angewandten Geräten benutzt werden (Verse et al. 1999).

Tabelle 6: Mehrkanalgeräte

Gerät	Kanäle
MESAM 4	SaO ₂ , PF, AG, Körperlage
Edentrace 2700	NAF, Atembewegungen, SaO ₂ , PF
Edentrace 4700	NAF, Atembewegungen, SaO ₂ , PF, Körperlage
Medilog	Atembewegungen, Körperlage, Beinbewegungen
Vitalog PMS-8	Atembewegungen, NAF, SaO ₂ , PF, Körperlage
SCSB und POM	Atembewegungen, SaO ₂
SCSB und POM und NAF	Atembewegungen, SaO ₂ , NAF
SOMNOcheck	NAF, SaO ₂ , PF, Körperlage
APNOESCREEN	NAF, AG, SaO ₂ , PF, Körperlage
Sleep-Doc-Porti	NAF, SaO ₂ , PF, Körperlage

POM Pulsoximeter, NAF Thermistor für oronasalen Luftfluss, SaO₂ kapilläre Sauerstoffsättigung, PF Pulsfrequenz, AG Atemgeräusch

Effektivität

Es werden mehrere Parameter erfasst, die direkt oder indirekt durch Apnoephasen beeinflusst bzw. moduliert werden. Meist sind die Geräte zudem noch leicht und transportabel. Somit können sie bequem auch im "heimischen Bett" des Patienten zur Anwendung gelangen. Dadurch wird die Beeinflussung durch eine "unnatürliche" bzw. fremde Umgebung vermieden und es ist somit ein valides Ergebnis zu erwarten. Nachteilig ist die fehlende Erfassung von zusätzlichen schlafbezogenen Parametern, die jedoch nur zum Ausschluss einiger weniger schlafabhängiger Erkrankungen oder Situationen benötigt werden, die nicht im Zusammenhang mit einem Schlaf-

Apnoe-Syndrom stehen. Beim Einsatz der Geräte ist auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu achten. Beim Vitalog zum Beispiel kann der Geräuschkanal individuell kalibriert werden. Bei Verwendung dieser Kalibriermethode wären jedoch keine Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Messungen eines oder mehrerer Patienten gegeben. Insbesondere bei der Durchführung und Beurteilung von Studien mit diesem Gerät sind solche "Kalibrierkapazitäten" zu berücksichtigen.

Status

Unterschiedliche Klasse-III-Geräte kommen bei der diagnostischen Kaskade zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms in der Stufe 3 als Screeningverfahren häufig zur Anwendung. Anhand der Ergebnisse kann nicht selten ohne zusätzliche Polysomnographie die Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms gestellt werden. Das wird vor allem dann notwendig, wenn ein Schlaf-Apnoe-Syndrom nicht die Ursache der Symptomatik darstellt. Die Überprüfung der diagnostischen Wertigkeit der Level-III-Verfahren im Vergleich zur Polysomnographie und damit des möglichen Substitutionspotenzials für das Schlaf-Apnoe-Syndroms ist Gegenstand dieser Analyse.

I C.2.4.4.2 Polysomnographieeinheiten (entspricht Stufe 4 der NUB-Richtlinien)

Methodenbeschreibung

Die Polysomnographie wird durch Polysomnographieeinheiten erfasst, die üblicherweise an einem Ort, z.B. in einem Schlaflabor, aufgestellt sind. Die Polysomnographie (PSG) erlaubt die zeitgleiche Erfassung einer Vielzahl von Parametern zum Schlaf (Fischer et al. 1994). Möglich, aber nur selten zur Anwendung gelangend sind auch tragbare Polysomnographieeinheiten. Durch die gleichzeitige Betrachtung dieser Parameter verschafft diese Technik dem Untersucher die Möglichkeit, spezifische Veränderungen oder Auffälligkeiten physiologischer Parameter mit spezifischen Konditionen, die durch andere Parameter definiert sind, in Verbindung zu setzen. Diese Methode erlaubt eine genaue Einschätzung des Schlafes und einer entsprechenden schlafbezogenen Erkrankung. Richtlinien z. B. von der American Electroencephalographic Society (1994) legen die Grundlagen der Interpretation und Qualifikation der Polysomnographie fest.

Die polysomnographischen Kanäle lassen sich in drei Kategorien gliedern (Schäfer 1996):

- Ableitungen zur Bestimmung der Schlafstadien
- Atemableitungen

- andere Ableitungen

Signalerfassung

Polygraphen sind klassische Mehrkanalschreiber, bei denen alle Signale der Messkanäle simultan (in der Regel digital) aufgezeichnet werden. Teilweise kann auf eine teilweise computerisierte Datenauswertung zurückgegriffen werden.

Elektroenzephalogramm (EEG)

Das EEG stellt die wichtigste Variable zur richtigen Einschätzung des Schlafes dar. Um grundsätzliche Aussagen zum Schlaf zu treffen, würde ein einziger Kanal genügen. Mindestens zwei (empfohlen sechs) Kanäle sind allerdings notwendig, um ein breites Spektrum an EEG charakteristischen Informationen zu erhalten (z.B. epileptiforme Aktivitäten, Asymmetrien). Die Standardgeschwindigkeit zur Aufzeichnung der Daten beträgt 10 mm/s. Höhere Geschwindigkeiten bis zu 30 mm/s können zu einer genaueren Interpretation hilfreich sein.

Elektrookulogramm (EOG)

Das EOG registriert mit mindestens zwei Kanälen Augenmuskelbewegungen und damit den Schlafbeginn, bei dem das Auge rollende Bewegungen vornimmt wenn der Übergang in die Phase 1 stattfindet. Noch wichtiger scheint das Erkennen von REM-Phasen (rapid eye movement) während des Schlafes.

Submentale Elektromyographie (EMG)

Die submentale EMG wird zur Bestimmung des Muskeltonus durchgeführt, der typischerweise während des REM-Schlafes abnimmt. Bewegungen des Patienten werden über zusätzliche Elektroden an beiden Beinen registriert und liefern hierdurch zusätzliche Hinweise auf Artefakte anderer Kanäle.

Elektrokardiographie (EKG)

Das EKG liefert Informationen über Rhythmusstörungen. Ein Kanal ist ausreichend für das Polysomnographie-Monitoring. Die Verstärkereinstellungen sollten eine zuverlässige Reproduzierbarkeit von Aktivitäten zwischen fünf und sieben Hertz ermöglichen.

Atmung (Messung der Atmungsbemühungen und des Luftflusses)

Die Überwachung der Atmung während der PSG ist zum Aufspüren von Apnoen und Hypopnoen wichtig. Es müssen mindestens drei Parameter erfasst werden. Zum einen werden der Luftaustausch durch Mund und Nase, zum anderen die Ateman-

strengungen, kenntlich gemacht durch die Bewegungen von Bauch und Thorax, und zum dritten der Grad der Sauerstoffsättigung des Blutes erfasst. Dazu stehen verschiedene Erfassungsmethoden zur Verfügung.

Messung von:

- Atemflussmessung an Nase und Mund mit Thermistoren (qualitativ)
- Staudruckmessung (*nasal prongs*) zur semiquantitativen Messung
- Atemflussmessung mit Mikrofonen (v.a. in Screeninggeräten) (qualitativ)
- Messung des Atemzugvolumens mit Pneumotachograph (quantitativ)
- Atemflussmessung durch expiratorischen CO₂-Gehalt mit Infrarotanalysator
- Atemdruckmessung mit Drucksensoren im Schlauch
- Atemexkursion mit Induktionsplethysmograph (Respirace) mit getrennten Aufnehmern für Thorax- und Abdominalbewegungen und damit zusätzlich Atemzugvolumen bestimmbar
- Atemexkursion mit Respiband (Dehnungsband) oder Magnetometer
- Atmungsanstrengungen mit Ösophagusballonsonde zur Messung der intrathorakalen Druckschwankungen
- Atmungsanstrengungen mit Elektromyogramm der Interkostalmuskulatur (Forschung)
- Oxigenierung meist mit Pulsoximetern
- Oxigenierung mit blutiger Messung (Forschung)

Bei der Messung des Atemflusses ist es wichtig, dass diese sowohl am Mund als auch an der Nase stattfindet, da der Gasaustausch auch durch Kombinationen der Atemöffnungen möglich ist. Drei unterschiedliche Arten der Apnoe können durch die Messungen identifiziert werden (Konietzko et al. 1998):

- Zentrale Apnoe: fehlende Atemexkursionen und fehlender Atemfluss mit Sauerstoffsättigungsabfall
- Obstruktive Apnoe: Atemexkursionen vorhanden (typischerweise in paradoxer Richtung) bei fehlendem Atemfluss mit Sauerstoffsättigungsabfall, Phasenverschiebung zwischen den Atemexkursionen

- Mischtyp: Apnoeepisode beginnt mit einer zentralen Phase und geht dann in eine obstruktive Phase über

In der Regel wird eine Apnoe bei Vorliegen einer Atempause über mindestens zehn Sekunden definiert.

Auch können Phasen der eingeschränkten Atemtätigkeiten identifiziert werden:

- Zentrale Hypopnoe: verringerte Atemexkursionen und verringerter Atemfluss mit Sauerstoffsättigungsabfall
- Obstruktive Hypopnoe: Atemexkursionen vorhanden (typischerweise in paradoxer Richtung) bei verringertem Atemfluss mit Sauerstoffsättigungsabfall

Sowohl Apnoephasen wie auch Hypopnoephasen können Aufwachreaktionen (*arousal*) auslösen. Zur Identifikation dieser sind jedoch andere Parameter wie z.B. EEG, EMG und EOG notwendig. Dadurch kann ein Schlafprofil erstellt werden, bei dem die Auffälligkeiten aufgetragen und in Korrelation zueinander gestellt werden können.

Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung des Blutes ist ein wichtiger Parameter, der bei der PSG gewonnen wird. Üblicherweise wird dieser Parameter mittels nichtinvasiver Diagnostik, z.B. der Pulsoximetrie gewonnen. Dabei können jedoch technisch bedingt insbesondere bei Rauchern Fehler in der Bestimmung des Wertes bei Vorhandensein von Kohlenmonoxid auftreten. Obwohl die meisten Schlaflabore die Pulsoximetrie anwenden, kann ebenso die transkutane Messung zur Verwendung gelangen, ein Verfahren, das zur Überwachung Frühgeborener häufig eingesetzt wird. Bei dieser Methode wird mittels einer direkt auf die Haut aufgetragenen auf 43-45°C erhitzten Sauerstoffelektrode der abgegebene PO_2 bestimmt.

Kapnographie (Messung des ausgeschiedenen Kohlendioxid)

Die Kapnographie ist ein Verfahren, das zur unterstützenden Diagnostik verwendet werden kann. Zum einen beweist der Nachweis an- und abschwellender Kohlendioxidkonzentrationen in den Alveolen den funktionierenden Atemgasaustausch. Außerdem gibt dieser Wert Hinweise auf eine Obstruktion bei erhöhter Konzentration von Kohlendioxid während einer Apnoephase und fallenden Werten nach den ersten erfolgreichen Atembewegungen. Üblicherweise werden an beiden Nasenlöchern und dem Mund Aufnahmesensoren angebracht. Das Verfahren ist allerdings artefaktanfällig.

Messung von Körper- / Extremitäten-Bewegung

- Bestimmung von Körperlage, Körperbewegung, Arm- und Beinbewegungen mit zwei- oder mehrachsigen Aufnehmern

- Bestimmung mit SCSB (Static Charge Sensitive Bed), einer dünnen Matratze unter normalem Bett, die die von Körperbewegung und Herztätigkeit induzierten Ladungsverteilungen als Potentialdifferenz registriert und mittels Computer ausgewertet. Mit entsprechenden Filtern können Körper- und Atembewegungen sowie Herzaktionen voneinander getrennt werden (Salmi et al. 1986).

Die Bewegungen können durch eine Videobeobachtung registriert werden. Das ist allerdings nur zuverlässig bei heftigen Bewegungen möglich oder wenn der Patient ohne Decke schläft. Es kann auch ein EMG mit Elektroden an beiden tibialen Muskeln durchgeführt werden. Zumindest sollte aber eine Elektrode an einer Seite angebracht werden. Eine weitere Methode (Aktigraphie) stellt die Messung mittels Beschleunigungsmesser (Akzelerometer) dar. Die wenig aufwändige Methode erfasst die Aktivitätsmuster des Schlafes mit einem kleinem Gerät, das am Handgelenk getragen wird und Bewegungen registriert (Bassetti & Gugger 2000). In der praktischen Apnoediagnostik ist der Stellenwert der Aktigraphie gering.

Audio- / Videoüberwachung und Verhaltensbeobachtung

Videoaufzeichnung (Lage und Bewegungsverhalten, Artefaktkontrolle) mit Infrarotkamera oder Restlichtverstärker oder mit grüner Lampe kombiniert mit einer empfindlichen CCD (ein lichtsensitiver integrierter Schaltkreis, der Daten für ein Bild elektronisch speichert und wiedergibt)-Chipkamera

Videoaufzeichnungen kombiniert zusätzlich mit der Beobachtung durch medizinisches Hilfspersonal sind notwendig, insbesondere um komplexe Bewegungen oder Anfälle zu erkennen und ggf. entsprechend einzuschreiten. Im übrigen dient die Videoaufzeichnung dem Nachweis parasomnischer Störungen.

Zeit

Über alle Aufzeichnungen wird die Zeit mitaufgezeichnet, um die verschiedenen Messergebnisse in Relation zueinander bringen zu können.

Optionale und Spezialmessungen

Speiseröhrensäurewertmessung

- Bei Patienten (besonders bei Kindern) mit Verdacht auf erwürgten Mageninhalt wegen einer Obstruktiven Apnoe. pH-Wert-Schwankungen kommen auch ohne Schlaf-Apnoe vor, insbesondere im REM-Schlaf kann es zum Reflux kommen.

NPT (*nocturnal penile tumescence*) als eine mögliche Methode zur Abklärung der Impotenz.

Feststellungen der Kerntemperatur mittels eines Thermometers rektal oder einer geschluckten Kapsel können bei einem Schlaf-Wach-Phasen-Zeitplan hilfreich sein.

Effektivität

Die Polysomnographie stellt den Goldstandard zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms dar. Es werden eine Vielzahl von Parametern erfasst. Durch die gleichzeitige Betrachtung aller erfassten Parameter ist der Facharzt in der Lage, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Da alle vorliegenden Informationen durch objektive Messergebnisse verifiziert werden, können keine Fehldiagnosen durch Falschinformationen auftreten. Auch technisch bedingte Fehler werden durch die fachärztliche Auswertung der Daten erkannt.

Status

Die Polysomnographie ist die vierte und letzte Stufe der Kaskade zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms. Sie dient zur eindeutigen, aber auch aufwändigen Identifizierung des Schlaf-Apnoe-Syndroms.

I C.2.4.4.3 Oszilloresistometrie

Eine neue aber noch nicht weit eingesetzte diagnostische Methode beim obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom ist die aus der Lungenfunktionsdiagnostik bekannte Oszilloresistometrie (Ficker 2000), die die Verwendung einer Nasenmaske analog zur nasalen CPAP-Therapie während der Schlafdiagnostik erfordert. Sie misst die Atemwegswiderstände, wobei zur Ermittlung der respiratorischen Impedanz dem Atemstrom ein zusätzlicher oszillierender Gasstrom überlagert wird. Beim Vergleich mit der konventionellen Polysomnographie zeigt die einfachere Oszilloresistometrie eine hohe Korrelation der erkannten obstruktiven Ereignisse zum Goldstandard. Weitere Studien zur Bewertung dieser Technologie stehen noch aus.

I C.3 Forschungsfragen

Ziel dieser Arbeit soll eine umfassende Bewertung zum Goldstandard der Polysomnographie alternativer Verfahren zur Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms sein. Als Grundlage muss zunächst eine ausreichende Sensitivität und Spezifität unter kontrollierten Bedingungen nachgewiesen werden. Erst nach ausreichendem Nachweis der experimentellen Testgüte sind die Fragen nach Sensitivität und Spezifität unter Alltagsbedingungen, Akzeptanz bei Untersuchern und Untersuchten und Kosten-Wirksamkeitsbedingungen, sowie rechtliche und soziale Folgen sinnvoll.

Für die Bewertung der alternativen diagnostischen Verfahren zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms liegen klare Vorschläge zur Beurteilung der Qualität vor (Kent und Larson 1992).

Es ergeben sich im Rahmen dieser Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Analyse der diagnostischen Wertigkeit von Studien, die alternative diagnostische Verfahren mit dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms untersuchen.
2. Inwieweit lassen sich die Ergebnisse der Studien auf Alltagsbedingungen im ambulanten Setting übertragen?
3. Welcher Forschungsbedarf lässt sich für alternative diagnostische Verfahren neben dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms identifizieren?
4. Welche Schlussfolgerungen können bezüglich der Durchführbarkeit von alternativen diagnostischen Verfahren neben dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms gezogen werden?

I C.4 Methodik

I C.4.1 Zielpopulation / Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien

Die vorliegende Arbeit untersucht die verschiedenen Verfahren zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms. Andere schlafbezogene Störungen können nicht berücksichtigt werden. Um eine Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten konzentriert sich diese Ausarbeitung ausschließlich auf das Schlaf-Apnoe-Syndrom beim Erwachsenen. Studien, die sich mit dem Schlaf-Apnoe-Syndrom auch bei Kindern befassen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Zielpopulation dieser Übersichtsarbeit sind Patienten, die zur Diagnostik eines Schlaf-Apnoe-Syndroms ambulant oder stationär vorstellig wurden. Dies schließt Patienten ein, die sowohl einen niedergelassenen Allgemeinmediziner, als auch einen niedergelassenen Facharzt aufgesucht haben. Ebenfalls eingeschlossen sind die Patienten, die entsprechende Polikliniken oder Schlafzentren von Krankenhäusern aufgesucht haben, oder dorthin überwiesen wurden. Studien mit Patienten, die auch andere Formen von Schlafstörungen untersuchen, wurden ausgeschlossen.

Artikel, die schließlich ausgewertet wurden, mussten folgende Kriterien erfüllen:

Vergleichsstudie mindestens eines alternativen diagnostischen Verfahrens zur Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms im Vergleich zum Goldstandard der Polysomnographie „PSG“ („full-night-PSG“)

Prospektives Studiendesign (bei Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit)

Fallzahl mindestens zehn Personen

Eindeutige Definition des Schlaf-Apnoe-Syndroms

Als Ausschlusskriterien wurden formuliert:

- Fallzahl unter zehn Personen
- kein Vergleich mit dem Goldstandard der Polysomnographie „PSG“ („full-night-PSG“)
- retrospektives Design bei Studien zur diagnostischen Genauigkeit
- Studien, die sich ausschließlich auf Kinder oder Jugendliche beziehen

- Studien, deren Ergebnisse anhand der vorliegenden Informationen nicht extrahierbar oder nachvollziehbar waren

Aus einigen Studien konnten die Ergebnisse insbesondere zur Sensitivität und Spezifität anhand der vorliegenden Informationen nicht extrahiert oder nachvollzogen werden. In diesen Fällen wurden die Autoren um die fehlenden Informationen gebeten. Nur in den Fällen, in denen diese Informationen nicht mehr beschafft werden konnten, wurden die entsprechenden Studien ausgeschlossen.

In dieser Übersichtsarbeit werden lediglich die eingeschlossenen Studien detailliert besprochen. Ausgeschlossene Studien sind im Literaturverzeichnis und mit dem Ausschlussgrund im Anhang aufgelistet.

I C.4.2 Quellen und Recherchen

Literatur

Die Literatursuche zielte auf folgende Publikationstypen ab: Systematische Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews), sonstige Übersichtsarbeiten, diagnostische Studien, sonstige klinische Studien, Leitlinien, HTA-Reports mit Themenbezug zum Schlaf-Apnoe-Syndrom.

1. Datenbanken

Folgende Datenbanken wurden zur Literaturbeschaffung durchsucht: Medline (ab 1980), Embase (ab 1989), Health-Star (ab 1975), Dissertation Abstracts, Sci-Search, Biosis, SOMED, Pascal (jeweils ab 1990). Die Cochrane Library und DARE-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, England) wurden zur Identifikation von systematischen Reviews und randomisierten Studien (RCT-Register) genutzt. Ebenso wurden die INAHTA Projektdatenbank, Catalog Online und HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text) auf relevante HTA-Reports hin durchsucht. Die Aktualisierung der Literaturrecherche wurde durch die Online-Dienste Reuters Health Online, Pre-Medline und durch Current Contents vorgenommen. Die genauen Suchroutinen sind im Anhang dokumentiert.

2. Fachgesellschaften

Leitlinien und Angemessenheits-Kriterien (Appropriateness Criteria) deutscher und ausländischer Fachgesellschaften (AWMF, CMA, ACR, RCR) wurden, soweit veröffentlicht, gezielt auf Erkrankungen mit Schlafstörung hin durchsucht. Die Er-

fassung "grauer Literatur" erfolgte durch Befragung der unten aufgeführten Kooperationspartner hinsichtlich unveröffentlichter Protokolle oder Studien.

3. Durch "Handsuche" wurden Artikel aus Supplements und nicht datenbankgelisteten Zeitschriften gesichtet.
4. Weitere Literaturstellen ergaben sich aus Referenzlisten bestellter Artikel.

Nach Sichtung der Titel und ggf. Abstracts wurden themenbezogene Veröffentlichungen in eine Literaturlatenbank (Reference Manager Version 8.5) importiert. Artikel, die schließlich bestellt wurden, mussten, soweit dies aus dem Titel und dem Abstract bereits erkennbar, die Einschlusskriterien erfüllen.

I C.4.3 Bewertung und Klassifikation der identifizierten Studien

Diagnostische Studien können auf vielfache Art und Weise hinsichtlich ihrer Qualität und ihrer Generalisierbarkeit beurteilt werden. Entsprechende Literatur liegt neben einem Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. von 1989, die eine phasenweise Evaluation diagnostischer Tests fordert, von mehreren Arbeitsgruppen und Autoren (vgl. Köbberling et al. 1989) vor. Leider scheitert jedoch die Beurteilung diagnostischer Studien oft an der Anwendbarkeit der Modelle. Auch das Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. von 1989, zeigt in den einzelnen Phasen, insbesondere unter Berücksichtigung der Generalisierbarkeit, Schwächen.

Ein Ansatz von Kent und Larson (1992) schlägt ebenfalls, wie das Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. von 1989 vier Ebenen zur Einteilung der methodischen Qualität diagnostischer Studien in Verbindung mit ihrer Generalisierbarkeit vor und nimmt damit die Diskussion der Vorjahre erweiternd wieder auf:

- A Studien, die auf ein breites Spektrum von Patienten angewandt werden können und die keine gravierenden methodischen Fehler enthalten.
- B Nur eingeschränkt generalisierbare Studien (z.B. aufgrund einer zu kleinen Anzahl von Patienten), die zwar methodische Mängel aufweisen können; diese sind jedoch beschrieben und können hinsichtlich ihrer Bedeutung auf die Schlussfolgerungen abgeschätzt werden.
- C Studien mit gravierenden methodischen Mängeln, einer geringen Zahl von Teilnehmern oder mangelhafter Berichtsqualität.

D Studien mit unzureichender methodischer Qualität oder nicht durch Daten belegte Aussagen.

Weitere Qualitätskriterien, die die Studienqualität betreffen, sind unabhängig von den oben genannten vier Ebenen u.a. die Anwendung verschiedener Methoden zur Reduktion von Bias z.B. durch Verblindung der Testergebnisse vor der Auswertung, Beschreibung der Methodik, die eine Replikation der Studie erlauben würde und Spektrum des untersuchten Probandenkollektivs.

Neben den vier Ebenen der methodischen Qualität werden von Kent und Larson fünf von sechs Evaluationsphasen beschrieben (Tabelle 7), in die in Kombination miteinander die diagnostischen Studien eingeordnet werden können. Angaben zur technischen Durchführbarkeit wurden im Rahmen dieser Übersicht nicht erfasst, da diese Studien in der Regel nicht relevante klinische Ergebnisparameter berichten.

Tabelle 7: Ebenen der Qualität und Aussagekraft diagnostischer Studien

Ebene	Charakteristika
Technische Qualität	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstration der Korrelation der Diagnose (pathologisch gesichert) mit dem Testergebnis • Untersuchung der Inter- und Intra-Rater-Reliabilität • Eindeutige Auswertungskriterien für den Test müssen vorliegen
Diagnostische Genauigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von Sensitivität und Spezifität an ausreichend großen Stichproben • Repräsentation eines möglichst breiten Spektrums von Patienten / Krankheitsstadien • Etablierung von Referenzwerten
Diagnostischer Wirkungsgrad	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von zwei Tests bei einem Patienten in zeitlich naher Abfolge und zufälliger Reihenfolge • Verblindete Auswertung der Testreihe • Vergleich mit Goldstandard
Therapeutischer Wirkungsgrad	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstration therapeutischer Konsequenzen im Vergleich mit Hilfe klinischer Studien (vorzugsweise RCTs) • Verwendung explizierter Kriterien zur Demonstration des therapeutischen Impact
Auswirkungen auf den Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstration der Auswirkungen auf den Patienten in Bezug auf die Endpunkte, wie z.B. funktioneller Status und Zufriedenheit • Verwendung explizierter Kriterien zur Demonstration der Auswirkung auf den Patienten

I C.4.4 Datensynthese

Anhand einer Vierfeldertafel wurden die Daten aller eingeschlossenen Artikel in standardisierter Form extrahiert:

		Krankheit	
		vorhanden	nicht vorhanden
Test	Positiv	TP	FP
	Negativ	FN	TN
		TPR	FPR

TP = richtig positiv

FN = falsch negativ

FP = falsch positiv

TN = richtig negativ

True positive rate TPR = Sensitivität = $TP / (TP + FN)$

False positive rate FPR = $1 - \text{Spezifität} = FPR = FP / (FP + TN)$

Bei Unklarheiten wurden die Daten von einem zweiten Reviewer ausgewertet und bei Diskrepanzen in gemeinsamer Diskussion des Sachverhalts geklärt.

Für zwei Verfahren (tragbare Geräte und Oximetrie) wurden Meta-Analysen durchgeführt, wobei die Leitlinien für die Evaluation diagnostischer Verfahren (Irwig et al. 1994) beachtet wurden. Diese empfehlen ein schrittweises Vorgehen, ohne sich jedoch auf ein spezielles statistisches Verfahren festzulegen (Tabelle 8).

In der Literatur werden verschiedene Ansätze für Meta-Analysen diagnostischer Studien diskutiert. Generell wird zwischen Fixed-Effects- und Random-Effects-Modellen unterschieden. Letztere beruhen auf der Annahme, dass es keinen festen Erwartungswert der Effekte für alle Studien gibt, sondern dass die Erwartungswerte der einzelnen Studieneffekte einer Zufallsverteilung um einen mittleren Wert unterliegen. (Rutter et al. 1995)

Die Ergebnisse von diagnostischen Einzelstudien zeigen oft eine Heterogenität innerhalb der Studien und auch zwischen den Studien. Ursachen von Studienheterogenität sind u. a. unterschiedliches Studiendesign, verschiedene Grenzwerte für positive Testresultate, Unterschiede in der technischen Ausrüstung und verschiedene Patientenpopulationen (Rutter et al. 1995). Die Heterogenität innerhalb von Studien ist allerdings nicht Bestandteil der Auswertung in dieser Arbeit, da diese in der Regel schlecht dokumentiert ist und keine Auswertungsstandards existieren.

Die Interstudien-Heterogenität ist allerdings ein noch ungelöstes Problem. Fixed-Effects-Modelle (wie auch das hier angewandte von Moses et al. 1993) können Unterschiede zwischen den Studien als Ko-Variablen berücksichtigen, was aber dazu führt, dass (möglicherweise irrtümlich) alle Unterschiede zwischen den Studien den selektierten Ko-Variablen zugeschrieben werden. Random-Effects-Modelle berücksichtigen die Heterogenität zwischen Studien zwar stärker, machen aber auch mehr Annahmen hinsichtlich der Verteilung der Variablen. Zudem ist der Nutzen der komplexeren Berechnung eines Random-Effects-Modells unklar, da zumeist vergleichbare Effektschätzer bei lediglich größerem Konfidenzintervall resultieren (Hasselblad et al. 1995).

Tabelle 8: Schritte zur Durchführung von Meta-Analysen diagnostischer Testverfahren

1	<p><i>Festlegung von Ziel und Umfang der Meta-Analyse</i> Gibt es eine eindeutige Feststellung zu folgenden Aspekten: Dem zur Diskussion stehenden Test? Der zu diagnostizierenden Krankheit und dem Referenztest ("Goldstandard")? Der klinischen Fragestellung und dem Setting? Ist es Ziel, einen einzelnen Test zu evaluieren oder mehrere Tests zu vergleichen?</p>
2	<p><i>Identifizierung der relevanten Literatur</i> Sind die Details der Literaturrecherche inklusive Such- und Verbindungswörtern angegeben? Sind Ein- und Ausschlusskriterien definiert?</p>
3	<p><i>Datenextraktion und Präsentation der Daten</i> Wurden die Studien von zwei oder mehr Personen bewertet? Erklären die Autoren, wie Meinungsverschiedenheiten geklärt wurden? Wurde für jede Primärstudie eine komplette Auflistung der Studiencharakteristika und der Testgüte angegeben?</p>
4	<p><i>Abschätzung der Testgüte</i> Berücksichtigt die Methode der Datensynthese von Sensitivität und Spezifität die gegenseitige Abhängigkeit dieser Werte? Falls multiple Testkategorien verfügbar sind, wurden diese in der Datensynthese berücksichtigt?</p>
5	<p><i>Einschätzung der Konsequenzen von Variationen der Studienvolidität bei der Bestimmung der Testgüte</i> Wurde die Beziehung zwischen der Bestimmung der Testgüte und der Validität der Studien für jedes der folgenden Kriterien untersucht: Angemessener Referenztest Unabhängige Bewertung von Test und Referenztest Vermeidung von verification bias Wurden in Vergleichsstudien alle Tests bei jedem Patienten angewendet oder die Patienten zufällig einem der Tests zugeteilt? Wurden analytische Methoden eingesetzt, um abzuschätzen, inwiefern methodische Mängel von Primärstudien die Testgüte beeinflussen?</p>
6	<p><i>Einschätzung der Konsequenzen von Variationen von Patientencharakteristika und des Tests auf die Bestimmung der Testgüte (Generalisierbarkeit)</i> Wurde die Beziehung zwischen der Bestimmung der Testgüte und Patienten- bzw. Testcharakteristika untersucht? Wurden analytische Methoden eingesetzt, um zwischen Einflüssen auf die Testgüte und die Grenzwerte zu unterscheiden?</p>

Eine Möglichkeit, die Interstudien-Heterogenität zu bestimmen, ist bei Hasselblad et al. (1995) angegeben. In einem Fixed-Effects-Modell wird Homogenität dann zurückgewiesen, wenn χ^2 für eine Anzahl von N-1 Studien hohe Werte annimmt. Die entsprechende Formel hierfür lautet:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^m w_j (d_j - \hat{d})^2$$

wobei w_j für $1/\text{Varianz}$ der Einzelstudien steht.

d ist ein Effektschätzer für eine einzelne Studie und errechnet sich aus den Angaben in der Vierfeldertafel:

$$d = \sqrt{3} [\log(a) + \log(d) - \log(b) - \log(c)] / \pi$$

\hat{d} ist ein kombinierter Effektschätzer aus dem d der Einzelstudien:

$$\hat{d} = \left(\sum_{j=1}^m w_j d_j \right) / \left(\sum_{j=1}^m w_j \right)$$

Die Varianz wird nach der folgenden Formel abgeschätzt:

$$\text{Var}(d) \approx 3 [1/a + 1/b + 1/c + 1/d] / \pi^2$$

In dieser Analyse wurde die Heterogenität bestimmt, und – bei signifikanter Heterogenität – die Berechnung des gemeinsamen Effektschätzers Q^* und der SROC-Kurve nach dem Random-Effects-Modell von Moses et al. durchgeführt.

Hier wurde die Random-Effects-Methode der Erstellung von Summary Receiver Operating Characteristics (SROC) Kurven von Moses et al. (1993) verwendet. Es ist für Studien geeignet, deren Ergebnisse in Form von Vierfeldertafeln dichotomisiert präsentiert werden und denen ein Vergleich mit einem Goldstandard zugrunde liegt. Da sich bisher kein 'Goldstandard' für einen bestimmten Ansatz etabliert hat, wurde das Vorgehen von Moses et al. (1993) aufgrund seiner graphischen Anschaulichkeit und intuitiven Interpretation ausgewählt. Letztlich resultiert eine Kurve, die sofort die Güte des Testverfahrens erkennen lässt. Das Moses-Modell scheint auch weniger anfällig für "Ausreißer" zu sein, wie ein Vergleich von drei verschiedenen Fixed-Effects-Modellen zeigte (Rutter et al. 1995). Ein weiterer wichtiger Grund für die Auswahl

dieser Methode liegt darin begründet, dass sie bisher am häufigsten angewandt wurde (vgl. z. B. Fahey et al. 1995; Moses et al. 1993). Die Kalkulation wurde mittels des Programmes Metatest® durchgeführt, das von Dr. Joseph Lau (New England Medical Center, Boston, Massachusetts) dankenswerterweise zur Verfügung gestellt und betreut wurde. Q^* wurde mit einem Excel-Spreadsheet berechnet.

In dem Verfahren von Moses et al. (1993) werden lineare Regressionsgleichungen für die TPR- und FPR-Werte in den Vierfeldertafeln nach einer Logit-Transformation berechnet.

Die Regressionsgleichung hat die Form

$$K = A + BS$$

wobei die abhängige Variable K den Logarithmus des Odds Ratios für ein positives Testergebnis darstellt ($K = \text{logit}(TP) - \text{logit}(FP)$) und die unabhängige Variable S die Summe der transformierten Raten ($S = \text{logit}(TP) + \text{logit}(FP)$). Die Funktion wird mittels der Methode der kleinsten Quadrate angepasst.

Die Werte der Regressionsfunktion werden dann mit Hilfe einer Exponentialfunktion graphisch in einer SROC-Kurve dargestellt. Die von Moses et al. (1993) vorgeschlagene Formel lautet:

$$Q = \left[1 + e^{-A/(1-B)} (1 - P/P)^{(1+B)/(1-B)} \right]^{-1}$$

wobei $P = \text{FPR}$ und $Q = \text{TPR}$

Als Schätzer für die Gesamtgüte eines Tests wird Q^* berechnet (bzw. graphisch ermittelt) als Schnittpunkt der Kurve mit der Diagonale, an der Sensitivität und Spezifität gleich sind.

$$Q^* = \left[1 + e^{-A/2} \right]^{-1}$$

Dieser Wert eignet sich, um verschiedene Tests zu vergleichen. Q^* kann einen Wert von maximal 1 annehmen. Dieser Wert wird anstelle der sonst bei ROC-Kurven üblichen Berechnung der Fläche unter der Kurve verwendet.

Übereinstimmung (*agreement*) zwischen zwei diagnostischen Methoden

In zahlreichen Studien wird die Methode von Bland & Altman (1986) angewandt, um die Übereinstimmung zwischen zwei diagnostischen Methoden zu messen, wenn kein invasiver Goldstandard vergleichend zur Verfügung steht und diagnostische Genauigkeit relativ zum etablierten Standard bestimmt werden soll. Mit dieser Methode wird der Unzulänglichkeit bloßer Korrelationen zwischen Messwerten verschiedener diagnostischer Tests Rechnung getragen. Hohe Korrelationskoeffizienten (z.B. Rangkorrelation nach Spearman) können eine tatsächlich nicht bestehende Übereinstimmung zwischen zwei Tests suggerieren, denn damit wird die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen gemessen, nicht die Übereinstimmung zwischen individuellen Messwerten. Aufgrund dieser Unzulänglichkeit schlugen Bland & Altman 1986 eine Methode vor, in der die Übereinstimmung individueller Messwerte graphisch und rechnerisch ermittelt werden kann. Es resultieren die Bland & Altman-Plots.

Bei dieser Methode wird die Differenz zwischen den Messwerten des Indextests und dem Referenztest gegenüber dem Mittelwert innerhalb der zweifachen Standardabweichung abgetragen und auf einer Skala der absoluten Messwerte abgebildet. Es resultiert ein Plot, der eine systematische Abweichung (*bias*) vom Mittelwert erkennen lässt. Ein Wert deutlich kleiner oder größer Null zeigt eine Überschätzung oder Unterschätzung durch den Indextest an.

I C.5 Ergebnisse

Es konnten insgesamt 970 Artikel identifiziert werden, von denen 46 relevant waren, nicht unter die Ausschlusskriterien fielen und den Einschlusskriterien entsprachen. Zeitgleich zur Erstellung dieses HTA-Reports wurde ein HTA-Report zur Therapie der Schlaf-Apnoe erstellt, dessen Ergebnisse Berücksichtigung fanden. Aufgrund der Datenlage wurde lediglich eine aktuelle Übersichtsarbeit identifiziert, so dass ergänzend primäre diagnostische Studien ausgewertet wurden. Zusätzlich berücksichtigt wurde die Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (im Internet unter www.awmf-online.de verfügbar).

In den 46 eingeschlossenen Studien wurden insgesamt 50 Vergleiche durchgeführt, weil vier Studien in jeweils zwei bzw. drei Analysen berücksichtigt wurden.

Außerdem konnte eine Arbeit (*evidence report*) der Agency for Health Care Policy and Research (AHRQ) in Rockville, USA identifiziert werden (Ross et al. 1999).

Anhand unserer Literatursuche wurden die in dieser Arbeit identifizierten Studien überprüft und um aktuelle Studien ergänzt.

Der größte Teil der Studien lag zum Vergleich der Polysomnographie (PSG) mit tragbaren Geräten (16) und der Oximetrie (10) vor. Die weiteren Studien verglichen PSG jeweils mit Teilzeit-Polysomnographie (6), Vorhersagemodellen (Wahrscheinlichkeitsmodelle) nach verschiedenen klinischen Werten (5), Fluss-Volumen-Kurven (4) bzw. Atemvolumen/Atemdruck (1), klinischen Eindruck (4), Teilkanal-PSG (2), Fragebögen (2) und Herzschlagvariabilität (1). Dabei konnten die Studie von Svansson (1990) zum Vergleich der Polysomnographie mit tragbaren Geräten und der Oximetrie, die Studie von Viner (1991) zum klinischen Eindruck und der Wahrscheinlichkeit nach klinischen Werten, die Studie von Gyulay (1993) zur Oximetrie, der Wahrscheinlichkeit nach klinischen Werten und zum klinischen Eindruck und die Studie von Schäfer (1997) zu tragbaren Geräten und der Wahrscheinlichkeit nach klinischen Werten ausgewertet werden.

I C.5.1 Systematische Reviews

Systematischer Review von Ross et al. (1999)

Der Evidence Report der AHRQ (Ross et al. 1999) hatte zum Ziel, die Evidenzbasis für die verfügbaren diagnostischen Verfahren des Schlaf-Apnoe-Syndroms darzulegen. Bei diesem Dokument handelt es sich um einen Systematischen Review der Literatur von 1980 bis zum ersten November 1997 zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe bei

Erwachsenen. Dabei wurden die folgenden Forschungsfragen formuliert: Welche diagnostischen Verfahren sind verfügbar? Wie ist die Evidenzstärke jeweils einzuschätzen? Wie ist der prädiktive Wert in verschiedenen Bevölkerungsgruppen? Was sind die Implikationen von PSG-Ergebnissen für das Auftreten ernsthafter klinischer Ereignisse als Komorbiditäten des Schlaf-Apnoe-Syndroms?

Die Einschlusskriterien waren wesentlich weiter gefasst als in diesem Report. Der wichtigste Unterschied in den Einschlusskriterien besteht darin, dass ein Vergleich mit dem Goldstandard PSG über Nacht nicht zwingend war. Zudem wurden auch Prävalenz- und andere Beobachtungsstudien eingeschlossen. Studien wurden für den Zeitraum von 1980 bis November 1997 in den Sprachen deutsch, englisch, französisch, italienisch und spanisch berücksichtigt. Die Literaturrecherche war umfassend in allen wesentlichen biomedizinischen Datenbanken. Die Auswertung erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Auswerter anhand eines Bewertungsscores. Studien in den untersten 20% der Verteilung wurden von der Bewertung ausgeschlossen.

Auswertungen wurden für alle auch in diesem Report untersuchten diagnostischen Alternativen vorgenommen. Es wurden ebenfalls Metaanalysen durchgeführt und in SROC-Kurven projiziert. Dabei wurden in einem aufwändigeren statistischen Verfahren auf der Basis von gewichteten Mantel-Haenszel-Schätzern auch Kovariablen (Patienten- und Studiencharakteristika) berücksichtigt. Zusätzlich wurden noch Prävalenzstudien und Studien zur Komorbidität beim Schlaf-Apnoe-Syndrom ausgewertet, um die Frage der Übertragbarkeit untersuchen zu können.

In die Analyse der diagnostischen Genauigkeit gingen 71 diagnostische Studien ein, die im Vergleich zu PSG alternative diagnostische Verfahren untersuchten. Zum Zeitpunkt der Publikation waren allerdings 135 (!) Studien noch nicht auf Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft, weil die Studien aufgrund von Fernleihbestellungen noch nicht vorlagen.

Die folgende Übersicht (Tabelle 9) fasst die Ergebnisse der systematischen Übersicht bzw. der Metaanalysen der verschiedenen diagnostischen Verfahren zusammen.

Tabelle 9: Ergebnisse der systematischen Übersicht von Ross et al. 1999

Verfahren	Anzahl Studien	Anzahl Patienten	Sens./Spez. (Bereich)	Sens./Spez. (Metaanalyse)	Bewertung
Tragbare Geräte	25	1.631	-	-	Verschiedene Geräte, Grenzwerte zwischen AI/AHI 5 bis 40
Oximetrie	12	1.784	36-100 / 23-99	87,4 / 64,9	Studien wiesen eine geringe Heterogenität auf
Teilzeit-PSG	7	505	66-100 / 50-100	AI/AHI>5: 69,7 / 87,4 AI/AHI>10: 79,5 / 86,7	Studien wiesen mit einer Ausnahme eine geringe Heterogenität auf
Vorhersagemodelle	8	1.908	28-97,6 / 21,4-100	66,5 / 88,7	
Klinischer Eindruck	4	1.139	52-79 / 50-100	58,9 / 65,6	Hohe Variabilität bei Spezifität
Flusskurven	4	595	12-67 / 29-86	19,6 / 79,2	Nur FEF50/FIF50
Herzschlagvariabilität	1	-	-	-	Keine Bewertung durchgeführt
Teilkanal-PSG	3	213	82-94 / 82-100	-	
Fragebogen	2	354	42 / 68	-	
Sonstige	6	-	-	-	Radiologische Studien, Labortest und verschiedene klinische Untersuchungen

Die Schlussfolgerungen des Evidenzreports sind überaus vorsichtig. Oximetrie, thorakoabdominale Atemexkursionen, Teilkanal-PSG und klinische Vorhersagemodelle könnten demnach ausreichend sensitiv und spezifisch sein, um bei einer begrenzten Anzahl von Patienten eine komplette PSG zu ersetzen. Der Nutzen von tragbaren Geräten in der Heimanwendung wird als nicht erwiesen angesehen. Flusskurven werden ebenfalls als nicht ausreichend empfindlich angesehen. Für die übrigen diagnostischen Verfahren ist nicht genügend Evidenz vorhanden, um eine sichere Beurteilung vornehmen zu können. Die anderen gestellten Forschungsfragen können anhand der vorliegenden Evidenz ebenfalls nicht beantwortet werden.

Insgesamt handelt es sich um einen sorgfältig durchgeführten Review, dessen Ergebnisse als weitgehend glaubhaft eingeschätzt werden können. Die Methoden sind ausführlich und transparent dargestellt, die Schlussfolgerungen sind nachvollziehbar. Eine gravierende Einschränkung ist allerdings bei der Bewertung der Ergebnisse der Metaanalyse zu berücksichtigen. Hier wurden Studien berücksichtigt, die – aufgrund der großzügigen Einschlusskriterien – keinen Goldstandard anwendeten. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die ermittelten Effektschätzer für Sensitivität und Spezifität zu hoch ausfielen.

I C.5.2 Bewertung und Klassifikation der identifizierten Studien

Die betrachteten Studien untersuchten keine direkten therapeutischen Konsequenzen und wurden auch nicht unter dem Gesichtspunkt einer Konsequenz zum Krankheitsverlauf untersucht. Somit sind alle Studien nach der Klassifikation von Kent und Larson (1992) in die Kategorie „diagnostische Genauigkeit“ einzuordnen.

Bezüglich der Qualität wurden 12 Studien in die Kategorie A, 19 Studien in die Kategorie B, 14 Studien in die Kategorie C und 1 Studie in D klassifiziert. Der jeweilig vorrangige Grund für die Einstufung in die Kategorie B anstelle der Kategorie A war vor allem kleines, eventuell verzerrte Sample, ein universitäres Setting bzw. Zentrumsetting mit Patienten vergleichbar eines universitären Settings und methodische Mängel. Der Grund für die Einstufung in die Kategorie C anstelle der Kategorie B waren vor allem gravierende methodische Mängel (z.B. Unklarheiten bei der Auswertung der Daten und mangelnde Berichtsqualität).

Tabelle 10: Klassifikation der Studien „diagnostische Genauigkeit“ nach Kent und Larson (1992)

Vergleich PSG mit	Studien	Methodische Qualität	Grund der Einordnung <A
Tragbare Geräte mit mehreren Kanälen	• Svanborg 1990*	C	Berichtsqualität
	• Emsellem 1990	B	Studiendetails unvollständig berichtet
	• Redline 1991	C	Kleines, kaum beschriebenes Sample
	• Stoohs 1992	B	Kleines Sample
	• Hida 1993	B	Anwendung Referenzstandard unklar
	• Issa 1993	A	
	• Koziej 1994	C	Kleines Sample, Berichtsqualität
	• Man 1995	B	Keine Angaben zur Befundauswertung
	• White 1995	A	
	• Esnaola 1996	A	
	• Zucconi 1996	B	Kleines Sample
	• Parra 1997	B	Hochselektiertes Sample
	• Schäfer 1997*	A	
	• Mayer 1998	B	Keine Angaben zur Befundauswertung
	• Gómez 2000	B	Kleines Sample, Laborsetting
	• Verse 2000	B	Kleines Sample
Oximetrie	• Svanborg 1990*	C	s.o.
	• Douglas 1992	A	
	• Series 1993	A	
	• Gyulay 1993*	A	
	• Duchna 1995	C	Berichtsqualität, verzerrtes Sample
	• Levy 1996	A	
	• Gonzalez-Moro 1996	B	Verzerrtes Sample, Auswertung unklar
	• Chiner 1999	B	Verzerrtes Sample
	• Zamarrón 1999	B	Laborsetting
	• Baltzan 2000	B	Berichtsqualität

Vergleich PSG mit	Studien	Methodische Qualität	Grund der Einordnung <A
Teilkanal-PSG	<ul style="list-style-type: none"> Lloberes 1996 Hein 1998 	<p>A</p> <p>C</p>	Fehlende Angaben zur Befundauswertung
Teilzeit-PSG	<ul style="list-style-type: none"> Scharf 1990 Sanders 1991 Series 1991 Haraldsson 1992 Bernal 1994 Persson 1996 	<p>C</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>C</p>	<p>Kleines Sample, verzerrtes Sample, Berichtsqualität</p> <p>Kleines Sample, keine Angaben zu Patienten und Befundauswertung</p> <p>Kleines Sample, Berichtsqualität</p> <p>Berichtsqualität</p> <p>Kleines Sample, keine Angaben zu Patienten und Befundauswertung</p> <p>Kleines Sample, Berichtsqualität</p>
Volumen-Flusskurve	<ul style="list-style-type: none"> Shore 1984 Krieger 1985 Hoffstein 1989 Rauscher 1990 	<p>C</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p>	<p>Berichtsqualität, kleines Sample, Goldstandard uneinheitlich angewandt</p> <p>Kleines Sample</p> <p>Fehlende Angaben zur Befundauswertung</p> <p>Unklarer Ausschluss von Patienten</p>
Atemvolumen / Atemdruck	<ul style="list-style-type: none"> Gugger 1997 	<p>C</p>	Bias nicht ausgeschlossen
Klinischer Eindruck	<ul style="list-style-type: none"> Haponik 1984 Viner 1991* Gyulay 1993* Hoffstein 1993 	<p>C</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>B</p>	<p>Kleines Sample, Berichtsqualität</p> <p>Fehlende Angaben zur Befundauswertung</p>
Fragebogen	<ul style="list-style-type: none"> Haraldsson 1992 El-Solh 1999 	<p>D</p> <p>C</p>	<p>Berichtsqualität, Verdacht auf Bias, unklare Befundauswertung, widersprüchliche Daten</p> <p>Retrospektive Studie</p>
Vorhersagemodelle	<ul style="list-style-type: none"> Viner 1991* Gyulay 1993* Vaidya 1996 Kushida 1997 Schäfer 1997* 	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>	
Herzschlagvariabilität	<ul style="list-style-type: none"> Roche 1999 	<p>B</p>	Keine Angaben zu Patienten und Befundauswertung

* Studie wurde in mehreren Vergleichen ausgewertet.

I C.5.3 Ergebnisse der Vergleiche

In Tabelle 11 ist eine Übersicht über die ausgewerteten Studien und die verwendeten diagnostischen Ansätze zur Orientierung enthalten. Die Ergebnisse für die Verfahren werden im folgenden detailliert wiedergegeben.

I C.5.3.1 Tragbare Geräte

Sechzehn Studien, die verschiedene tragbare Geräte untersuchten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die Studien sind hinsichtlich Design und vor allem hinsichtlich der unterschiedlichen Ausführungen der Geräte im Ergebnis nicht sehr einheitlich. Die Tabellen 12 bis 14 listen die Charakteristika und Ergebnisse der Studien auf. Die Einschätzung der Studienqualität ist in Tabelle 13 wiedergegeben.

Tabelle 11: Übersicht über die Vergleiche und eingeschlossene Studien

Verfahren	Anzahl Vergleiche	Anzahl Patienten
Tragbare Geräte	16	1.375
Oximetrie	10	1.824
Teilkanal-PSG	2	114
Teilzeit-PSG	6	204
Flusskurven	4	595
Atemvolumen/ Atemdruck	2	98
Klinischer Eindruck	4	1.139
Fragebogen	2	240
Vorhersagemodelle	5	1.231
Herzschlagvariabilität	1	91

Tabelle 12: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die tragbare Geräte mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Emsellem 1990	63 von 67 (wegen techn. Probleme) aufeinanderfolgende Patienten überwiesen mit der Arbeitsdiagnose OSA	Universitär	Im Schlaflabor gleichzeitig PSG mit Eden Trace Model 2700 Multichannel Recorder Vier Parameter: Oronasaler Fluss mit Thermistor oder Endwellen CO ₂ , Brustwandbewegung mit Impedanz, Herzfrequenz mit EKG, SaO ₂ mit Pulsoximeter
Svanborg 1990	77 Patienten mit Verdacht auf OSAS	Zentrum	Labor Labor und SCSB (static charge sensitive bed)-Oximetrie gleichzeitig Körperbewegungen (Kb) Oximetrie(Biox III Ohr) Körperbewegungen (Kb) ODI > 2

Studie	Design	Setting	Messmethode
Redline 1991	25 Patienten einer Studienpopulation von 4 normalen Freiwilligen, 16 Angehörigen von OSA-Patienten, 24 überwiesenen Patienten zur Abklärung einer vermuteten Schlafstörung und 7 überwiesenen Patienten wegen obstruktiver oder restriktiver Lungenerkrankung	Universitär	Schlaflabor für PSG bei 20 Probanden gleichzeitig mit PM (Portabler Monitor) bei 5 Probanden PSG und dann innerhalb 9 bis 56 Tagen PM zu Hause Fünf Parameter: nasal/oral airflow (thermistry), Brustwandbewegung mit Impedanz, Pulsoximeter (SaO ₂) am Finger, Herzfrequenz, Bewegung (errechnet aus Hz und Pulsoximeter)
Stoohs 1992	56 Probanden, die irgendeine Art von Schlafproblemen, incl. Sekundärproblemen zu OSAS, zeigen	Universitär	Stationär gleichzeitig PSG und Mesam IV für drei Nächte Vier Parameter: SaO ₂ Pulsfrequenz (PF) Schnarchgeräusch und Körperposition (SuK) SaO ₂ Index Herzfrequenz Variationsindex (HfVi) intermitt. Schnarchgeräusch Index (iSi)
Hida 1993	173 überwiesene Patienten	Universitär	Schlaflabor gleichzeitig PSG mit portablen Monitor Drei Parameter: Thermistor für Flow oronasal und Zeit, Mikrofon auf der Haut über der Trachea, EKG
Issa 1993	129 überwiesene Patienten mit Symptomen von übermäßiger Tagesschläfrigkeit und/oder beobachtetem Schnarchen und periodischer Einstellung der Atmung während des Schlafes	Universitär	Schlaflabor gleichzeitig PSG mit Snoresat Zwei Parameter: Sound Transducer auf der Brust, Ohr Pulsoximeter (Ohmeda 3700)
Koziej 1994	56 Patienten mit Verdacht auf Schlaf- Wachstörungen	Zentrum für Lungenerkrankungen	Schlaflabor gleichzeitig PSG mit MESAM IV Vier Parameter: SaO ₂ , Pulsfrequenz, Schnarchgeräusch und Körperposition
Man 1995	104 aufeinanderfolgende Patienten überwiesen zur Abklärung von Schlafbeschwerden	Universitär	Schlaflabor gleichzeitig PSG mit PolyG Fünf Parameter: oronasaler Thermistor für Luftfluss, Resp. Anstrengung an Brust und Abdomen, SaO ₂ mit Ohmeda, EKG, Körperposition

Studie	Design	Setting	Messmethode
White 1995	30 Patienten, davon jeweils 15 in Los Angeles und Denver zur Bestimmung, ob OSA vorliegt	Universitär	Schlaflabor gleichzeitig PSG und Healthyne Night Watch (NW) Sieben Parameter: Augenbewegung, Beinbewegung, SaO ₂ , oronasaler Luftfluss, Bewegung von Brust- und Abdominalwand, Körperposition, Herzfrequenz
	70 Patienten, davon 50 in Los Angeles und 20 in Denver zur Bestimmung, ob OSA vorliegt	Universitär	Schlaflabor PSG und Test zu Hause innerhalb 10 Tagen in zufälliger Reihenfolge
Esnaola 1996	150 von 152 (wegen techn. Probleme) aufeinanderfolgende Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose OSA	Universitär	Schlaflabor gleichzeitig PSG mit MESAM IV Vier Parameter: SaO ₂ , Pulsfrequenz, Schnarchgeräusch und Körperposition
Zucconi 1996	29 von 30 (wegen techn. Probleme) aufeinanderfolgende Patienten überwiesen wegen notorischen Schnarchens und klinischem Verdacht auf OSA	Universitär	Schlaflabor gleichzeitig PSG und Micro Digitrapper-S manuelle Auswertung Sechs Parameter: Körperposition, Schnarchgeräusch, oronasaler Luftfluss, thorakale und abdominale Anstrengung, Pulsfrequenz, SaO ₂ %
Parra 1997	89 aufeinanderfolgende Patienten überwiesen zur Abklärung von vermuteten SAHS	Universitär	Schlaflabor für PSG, PMRP (Portabler Monitor für Respiratorische Parameter) zu Hause PSG und HomeTesting in zufälliger Reihenfolge innerhalb eines Monats Sechs Parameter: ornasaler Luftfluss (Thermistor), Brustimpedanz, SaO ₂ , Pulsfrequenz (FingerPulsOximeter), Schnarchen, Körperposition (Edentrance II Model 3711)
Schäfer 1997	114 Patienten überwiesen mit Verdacht auf schlafabhängige Atemstörung, vor allem OSA und Schnarchen	Universitär	zu Hause und Labor innerhalb 6 Wochen Mesam IV zu Hause und PSG innerhalb 6 Wochen nur SaO ₂ und Pulsfrequenz (heart rate) zur Berechnung ODI (oxygen desat. index) bei ODI \geq 10
Mayer 1998	In einer multizentrischen (sechs Schlaflabore) prospektiven Studie 95 Patienten überwiesen wegen Schnarchen oder Verdacht auf OSAS	Zentrum	Schlaflabor gleichzeitig PSG und ResMed Autoset Ein Parameter: Fluss / Zeit Verhältnis durch nasale Druckmessung
Gómez 2000	62 Patienten mit Verdacht auf OSAS überwiesen (wg. Schnarchen, beobachtete Apnoen, Tagesschläfrigkeit)	Universitär	Simultane Aufzeichnung von PSG und Oxyflow im Schlaflabor; gemessen wurde der RDI-4%, der aus dem nasalen Luftfluss (Thermistor), Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung errechnet wird

Studie	Design	Setting	Messmethode
Verse 2000	53 Patienten, die eingewiesen wurden wegen schlafbezogene Atembeschwerden und „schnarchen“ zufällig ausgewählt	Universitär	Schlaflabor gleichzeitig PSG und POLY-MESAM sieben Parameter: oronasaler Luftfluss, Schnarchen, -Kanal-EKG, Bewegungssensitiver Gürtel für Thorax und Abdomen, Körperposition, O2-Sättigungsabfall, Herzfrequenzvariationsindex, Bewegungsindex

Tabelle 13: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die tragbare Geräte mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe					ohne Schlaf-Apnoe				
	m	w	Alter	BMI	AHI	m	w	Alter	BMI	AHI
Emsellem 1990	fehlt*	fehlt*	45	fehlt*	fehlt*					
Svanborg 1990	69*	8*	49*	fehlt*	fehlt*					
Redline 1991	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*					
Stoohs 1992	46*	10*	46±11	28±6	41±27			47±16	27±4	3,2±2,8
Hida 1993	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*	Fehlt*					
Issa 1993	100*	29*	48±12*	31±5*	Fehlt*					
Koziej 1994	51*	5*	46±10	fehlt*	55±27			49±9		2,5±2,6
Man 1995	81*	23*	47±12*	fehlt*	17±26*					
White 1995	23*	7*	51±3*	33±2*	31±6*					
	52*	18*	48±2*	31±1*	28±4*					
Esnaola 1996	134*	16*	58±11	31±5	43±24			57±10	28±4	2,1±2,2
Zucconi 1996	20*	9*	53±12*	31±2*	32±26*					
Parra 1997	73*	16*	54±12*	29±4*	34±25*					
Schäfer 1997	74	6	57±9	32±7	39±22	26	8	55±15	29±6	6,9±11,9
Mayer 1998	79*	16*	57±9*	31±7	43±33*					
Gómez 2000	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*	41±27					
Verse 2000	49*	4*	48±11*	27±5*	18±18*					

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht
 Werte für m = männlich und w = weiblich als Anzahl, übrige Werte sind Ausdruck des mean±SD
 BMI = Body Mass Index (kg/m²), AHI = Apnoe/Hypopnoe Index

Tabelle 14: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die tragbare Geräte mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle						
Emsellem 1990	63	39	37	1	2	23	94,9	95,8	AHI > 5						
Svanborg 1990	77	55	55	7	0	15	100	68,2	AI ≥ 5						
Kb und O-ximetrie															
Kb		55	55	8	0	14	100	63,6							
ODI > 2		55	55	11	0	11	100	50							
Redline 1991	25	21	20	0	1	4	95,2	100	RDI ≥ 10						
Stoohs 1992	56	26	25	0	1	30	96,2	100	RDI ≥ 10						
SaO ₂ , Hf, SuK															
SaO ₂ -Index										25	2	1	28	96,2	93,3
HfVi										8	13	18	17	30,8	56,7
Isi		7	1	19	29	26,9	96,7								
Hida 1993	173	83	135	6	9	23	93,8	79,3	AI > 5						
		77	123	5	10	35	92,5	87,5	AI > 10						
		84	103	20	7	43	93,6	68,3	AI > 15						
		56	88	24	9	52	90,7	68,4	AI > 20						
Issa 1993	129	70	62	3	8	56	88,6	94,9	RDI ≥ 7						
		58	49	2	9	69	84,5	97,2	RDI ≥ 10						
		47	41	3	6	79	87,2	96,3	RDI ≥ 15						
		40	36	2	4	87	90	97,8	RDI ≥ 20						
Koziej 1994	56	37	37	7	0	12	100	63,2	AHI ≥ 10						
Man 1995	104	23	19	7	4	74	82,6	91,4	AI > 5						
		28	24	4	4	72	85,7	94,7	AHI > 5						
White 1995	30	19	19	4	0	7	100	63,6	AHI > 10						
		13	10	2	3	15	76,9	88,2	AHI > 20						
		70	43	39	8	4	19	90,7	70,4	AHI > 10					
		29	25	7	4	34	86,2	82,9	AHI > 20						
Esnaola 1996	150	90	88	13	2	47	97,8	78,3	AHI ≥ 10						
Zucconi 1996	29	19	19	0	0	10	100	100	AHI > 10						
		16	15	0	1	13	93,8	100	AHI > 20						
		11	6	1	5	17	54,6	94,4	AHI > 40						
Parra 1997	89	75	68	6	7	8	90,7	57,1	AHI > 10						
Schäfer 1997	114	80	76	20	4	14	95	41,2	RDI ≥ 10						
Mayer 1998	95	89	86	3	3	3	96,6	50	AHI ≥ 5						
		71	65	5	6	19	91,6	79,2	AHI ≥ 15						
		66	57	4	9	25	86,4	86,2	AHI ≥ 20						
Gómez 2000	62	58	35	14	1	12	96	46	AHI > 10*						
Verse 2000	53	23	21	0	2	30	91,3	100	AI > 5						
		20	17	0	3	33	85	100	AI > 10						
		27	24	1	2	26	92,3	96,3	AHI ≥ 10						
		24	20	1	3	29	87	96,7	AHI ≥ 15						
		23	16	1	6	30	72,7	96,8	AHI ≥ 20						

Num = Anzahl der Probanden in der Studie, Prävalenz = Prävalenz (Anzahl der Erkrankten), TP = richtig positiv, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, TN = richtig negativ, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PSG Schwelle = Wert ab dem die Erkrankung definiert ist, AI = Apnoe Index, AHI = Apnoe/Hypopnoe Index, RDI = Respiratory Disturbance Index (entspricht dem AHI), * = RDI-4% > 8

Bedeutende Abweichungen lagen bei den einzelnen Studien bezüglich der Definition vor, ab welchem Apnoeindex, zum Teil unter Berücksichtigung des Apnoe-Hypopnoe-Index, von einer Schlaf-Apnoe auszugehen ist. Die Definitionen für eine Schlaf-Apnoe lagen, bezogen auf den Apnoe- oder Apnoe-Hypopnoe-Index, im Bereich von fünf bis mehr als zwanzig. Teilweise wurden die Ergebnisse der Untersuchungen auch innerhalb der Studien bezogen auf unterschiedliche Apnoe- und Apnoe-Hypopnoe-Indizes dargestellt. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, führten wir die Metaanalysen stratifiziert nach einem Apnoeindex bzw. Apnoe-Hypopnoe-Index von mindestens fünf, mindestens zehn und mindestens fünfzehn und mindestens zwanzig durch. Es zeigte sich in zusätzlichen Vergleichen, dass die Verwendung von AI oder AHI nicht zu gravierenden Verschiebungen der Ergebnisse führt (vgl. Man 1995). Auch Einschränkungen in der Trennschärfe wegen unterschiedlicher Definitionen der Hypopnoe (Kendrick et al. 1993) und der Apnoe wurden dabei toleriert.

Eine getrennte Auswertung für die unterschiedlichen Fabrikate wurde wegen nicht zureichend vorhandener Studien nicht durchgeführt. Es wurde der jeweils beste ermittelte Wert jeder Studie verwendet.

Ergebnisse der Metaanalyse für tragbare Geräte

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die Metaanalysen der tragbaren Geräte zusammengefasst. Unterschieden wurde nach den Schwellenwerten (AHI 5, 10, 15, 20).

Tabelle 15: Ergebnisse der Metaanalysen tragbarer Geräte

AHI ≥	N Studien	N Pat.		Modell	Sensitivität	Spezifität	Prävalenz (%)
		D+	D-		(95%-CI)	(95%-CI)	
5	6	378	187	REM	0,93 (0,89;0,96)	0,86 (0,68;0,95)	67
				FEM	0,93 (0,9;0,96)	0,83 (0,75;0,89)	
10	9	472	240	REM	0,93 (0,89;0,95)	0,72 (0,59;0,83)	66
				FEM	0,93 (0,9;0,95)	0,71 (0,64;0,77)	
15	3	204	117	REM	0,92 (0,87;0,95)	0,81 (0,59;0,93)	64
				FEM	0,92 (0,87;0,95)	0,74 (0,64;0,81)	
20	6	243	208	REM	0,86 (0,8;0,9)	0,85 (0,73;0,92)	54
				FEM	0,86 (0,81;0,9)	0,78 (0,71;0,84)	

Erwartungsgemäß nimmt die Prävalenz mit steigendem Schwellenwert weiter ab, ebenso wie die Sensitivität, während sich die Werte für die Spezifität inkonsistent verhalten.

Tragbare Geräte, A(H)I mindestens fünf

In sechs Studien wurde als Schwellenwert zur Diagnose eines Schlaf-Apnoe-Syndroms ein A(H)I von mindestens fünf angesetzt.

In den einzelnen Studien sind insbesondere in der Prävalenz des untersuchten Krankengutes deutliche Inhomogenitäten zu berücksichtigen. Bei Man (1995) liegt mit einer Prävalenz von 22% ein deutlich geringer vorselektiertes Krankengut vor, als bei Mayer (1998) mit einer Prävalenz von 93%. Die a priori-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Schlaf-Apnoe bei Man (1995) ist also deutlich niedriger als bei Mayer (1998). Entsprechend fallen die Ergebnisse der Studien in Bezug auf die Sensitivität mit 83% bei Man (1995) und mit 97% bei Mayer(1998) aus.

Das gepoolte Ergebnis der Meta-Analyse für Sensitivität betrug im Fixed Effects Modell (FEM) 0,92 bei einem 95%-CI (Konfidenzintervall) von 0,89 bis 0,95. Dabei beträgt die Spezifität 0,85 (95%-CI 0,79;0,90). Die Steigung der Regressionsgeraden im logit-Plot suggeriert eine asymmetrische SROC-Kurve, so dass die Angabe der Werte aus dem Random Effects Modell (REM) angemessen erscheint: Hierbei lag die Sensitivität bei 0,93 (0,89;0,96), die Spezifität bei 0,86 (0,68;0,95).

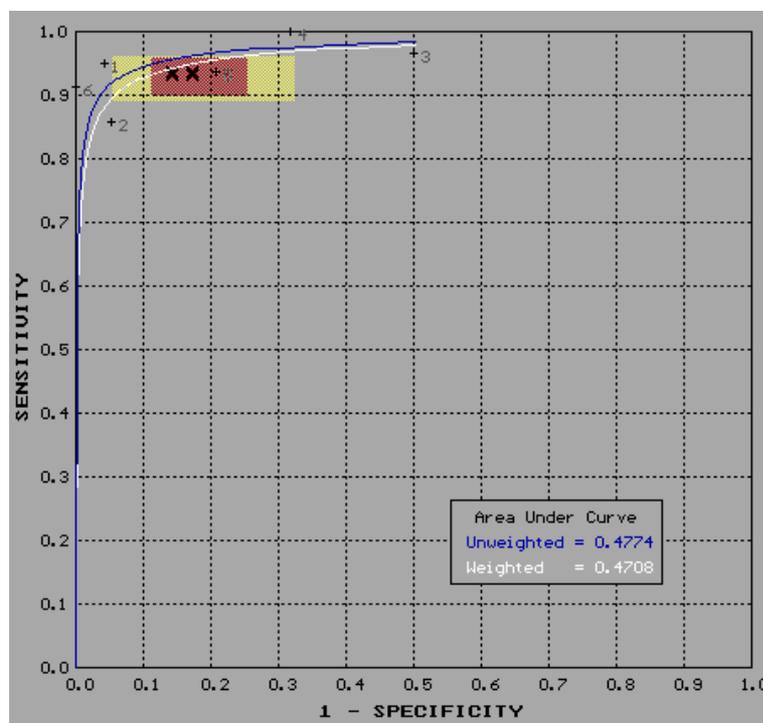


Abbildung 1: Tragbare Geräte, A(H)I ≥ 5

Tragbare Geräte, A(H)I mindestens zehn

In neun Studien wurde als Schwellwert zur Diagnose eines Schlaf-Apnoe-Syndroms ein A(H)I von mindestens zehn angesetzt.

Das gepoolte Ergebnis der Meta-Analyse für Sensitivität betrug im Fixed Effects Model (FEM) 0,93 bei einem 95%-CI (Konfidenzintervall) von 0,9 bis 0,95. Dabei beträgt die Spezifität 0,71 (95%-CI von 0,64;0,77). Die SROC-Kurve erscheint symmetrisch.

Auch hier ist die diagnostische Wertigkeit einer durchgeführten Diagnostik mittels tragbarer Geräte anhand dieser Ergebnisse relativ hoch (Sensitivität 93%), wenn Patienten mit hoher a-priori-Wahrscheinlichkeit gezielt untersucht werden. Im Unterschied zu den Studien mit einem Schwellenwert von A(H)I mindestens fünf war die Prävalenz mit mindestens 37,7% (Verse et al. 2000) recht hoch. Dadurch sind die Ergebnisse nur mit klinischen Situationen mit deutlich vorselektiertem Patientengut vergleichbar, wie es bei spezialisierten Fachärzten oder Einrichtungen mit Schlaflabor der Fall ist.

Eine gesonderte Auswertung für RDI-Werte >10 wurde nicht durchgeführt. Die qualitativen Voraussetzungen von mindestens 50% Spezifität für eine korrekte Metaanalyse mittels einer SROC-Kurve konnten von der Studie von Schäfer (1997) (Spezifität 41%) nicht erfüllt werden, so dass für eine Metaanalyse keine ausreichende Datenbasis vorhanden war.

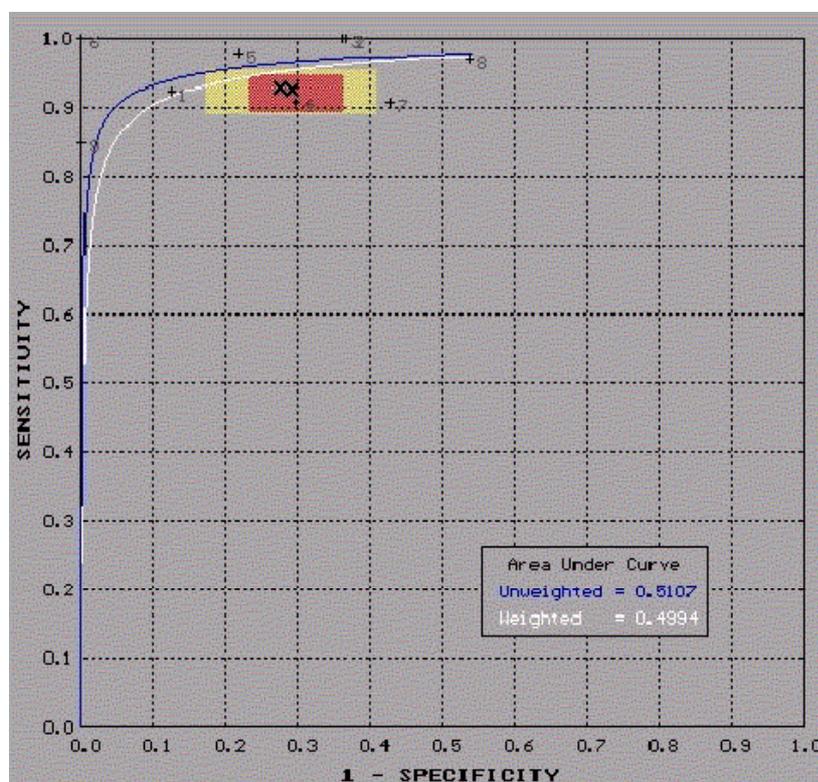


Abbildung 2: Tragbare Geräte, A(H)I ≥ 10

Tragbare Geräte, A(H)I mindestens fünfzehn

In drei Studien wurde als Schwellenwert zur Diagnose eines Schlaf-Apnoe-Syndroms ein A(H)I von mindestens fünfzehn angesetzt.

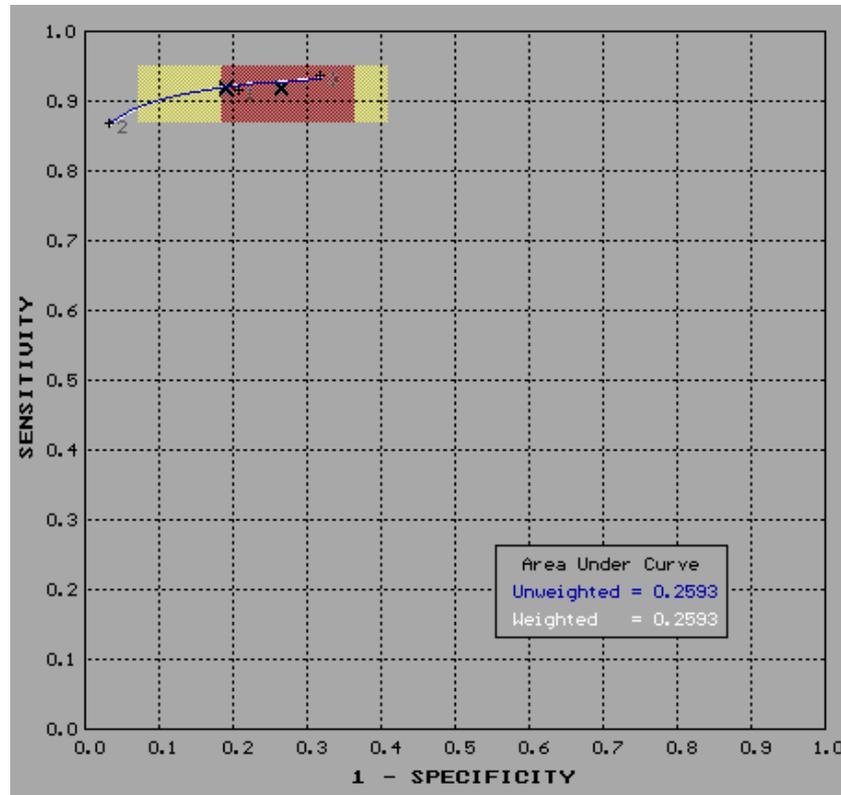


Abbildung 3: Tragbare Geräte, A(H)I ≥ 15

Das gepoolte Ergebnis der Meta-Analyse für Sensitivität betrug im Fixed Effects Model (FEM) 0,92 bei einem 95%-CI (Konfidenzintervall) von 0,87 bis 0,95. Dabei beträgt die Spezifität 0,74 (95%-CI 0,64;0,81). Da die Studien sehr heterogen sind, sollten die Ergebnisse des Random Effect Modells als relevanter angesehen werden: Sensitivität 0,92 (0,87;0,95), Spezifität 0,81 (0,59;0,93).

Tragbare Geräte, A(H)I mindestens zwanzig

In diesem Stratum wurden 6 Studien mit zusammen 451 Patienten ausgewertet. Die Sensitivität wurde im Fixed Effects Model mit 0,86 (95%-CI 0,81-0,9), die Spezifität mit 0,78 (0,71-0,84) errechnet. Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse wurde auch ein Random Effects Model berechnet. Bei identischer Sensitivität betrug die Spezifität hier 0,85 (0,73-0,92).

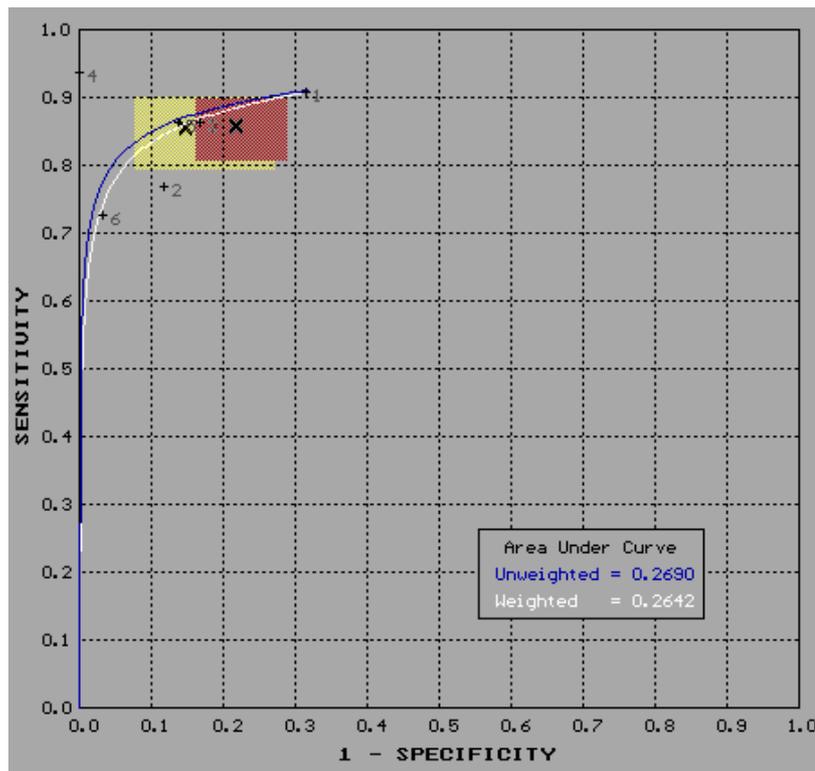


Abbildung 4: Tragbare Geräte, $A(H)I \geq 20$

I C.5.3.2 Oximetrie

Für den Vergleich der Oximetrie zur PSG wurden 11 Studien eingeschlossen. Die Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in den Tabellen 16 bis 18 aufgelistet.

Tabelle 16: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Oximetrie mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Svanborg 1990	77 Patienten mit Verdacht auf OSAS	universitär	Pulsoximetrie (Ohr, Biox III) und Atmungsbewegungsmessung gleichzeitig mit PSG Mind. 4% O ₂ -Sättigungsabfall >2 desat/h
Douglas 1992	200 aufeinanderfolgende Patienten, die nach Überweisung wegen respiratorischer Auffälligkeiten für abklärungswürdig gehalten wurden	universitär	Oximetrie am Ohr (Ohmeda 3700) gleichzeitig zur PSG Mind. 4% O ₂ -Sättigungsabfall
			> 5 desat/h
			> 10 desat/h
			> 20 desat/h

Studie	Design	Setting	Messmethode
Series 1993 (Utility of Nocturnal Home ...)	240 aufeinanderfolgende Patienten, überwiesen wegen berichteter Schlafstörungen oder übermäßige Tagesschläfrigkeit vereinbar mit der Diagnose SAHS	universitär	Oximetrie (Ohmeda Biox IVA Finger) am Finger in erster Nacht zu Hause vor PSG innerhalb eines Monats > 10 desat/h Mind. 4% O2-Sättigungsabfall
Gyulay 1993	98 aufeinanderfolgende Patienten zur Bewertung von Schnarchen und/oder Tagesschläfrigkeit	universitär	Pulsoximetrie (Ohmeda Biox 3700) zu Hause vor PSG innerhalb 2 Wochen und 3 Monaten ≥ 15 desat/h Mind. 2% O2-Sättigungsabfall
			Mind. 3% O2-Sättigungsabfall
			Mind. 4% O2-Sättigungsabfall
			Mind. 1% der Zeit unter 90% O2-Sättigung (CT90)
Duchna 1995	207 stationäre Patienten mit anamnestischen Hinweisen für ein Schlaf-Apnoe-Syndrom	universitär	Pulsoximetrie (Ohmeda Biox 3700) gleichzeitig zur PSG mind. 4% O2-Sättigungsabfall und/oder O2-Entsättigung > 5 desat/h und O2-Entsättigung <90%
Levy 1996	301 aufeinanderfolgende Patienten wegen Verdacht auf Schlafstörung	universitär	Oximetrie (Ohmeda, Biox 3700 oder 3740) am Finger gleichzeitig zur PSG Variationsindex der O2-Sättigung mittels eines Algorithmus berechnet
Gonzalez-Moro 1996	96 aufeinanderfolgende Patienten wegen Verdacht auf Schlaf-Apnoe	universitär	Oximetrie (Ohmeda 3700) in erster Nacht vor PSG in zweiter Nacht mind. 4% O2-Sättigungsabfall
Chiner 1999	275 aufeinanderfolgende Patienten in prospektiver Studie mit klinischem Verdacht eines Schlaf-Apnoe-Syndroms	universitär	Oximetrie (Nellcor N-200) am Finger gleichzeitig zur PSG > 4% O2-Sättigungsabfall oder O2-Sättigungsabfall ≥ 4% in einem O2-Sättigungsbereich von 90 - 100%
			≥ 5 desat/h
			≥ 10 desat/h
Gómez 1999	62 Patienten mit Verdacht auf SAS	universitär	Pulsoximetrie am Finger gleichzeitig zur PSG ≥ 4% O2-Sättigungsabfall
Zamarrón 1999	233 überwiesene Patienten mit klinischem Verdacht einer OSA	Zentrum	Pulsoximetrie am Finger (Criticare 504) gleichzeitig mit PSG Analyse des Spektrums nach Fast-Fourier-Transformation der Daten der O2-Sättigung
Baltzan 2000	97 Patienten mit Verdacht auf OSAS	Universität und zuhause	Oximetrie mit oronasalem Thermistor (Nellcor OxiFlow) Errechnet wurden: RDI mit >50% Reduktion im Luftfluss und >4% O2-Sättigungsabfall sowie ergänzend 25% und 20% Reduktion im Luftfluss mit jeweils 4% und 2%-O2-Sättigungsabfall

Tabelle 17: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Oximetrie mit PSG vergleichen

Studie	Mit Schlaf-Apnoe				
	m	W	Alter	BMI	AHI
Svanborg 1990	69*	8*	49*	fehlt*	fehlt*
Douglas 1992	163*	37*	fehlt*	fehlt*	fehlt*
Series 1993 (Utility of Nocturnal Home)	216*	24*	fehlt*	32±1*	38±3*
Gyulay 1993	77*	21*	50±3*	30±1*	fehlt*
Duchna 1995	165*	42*	55±13*	fehlt*	fehlt*
Levy 1996	Fehlt*	fehlt*	56±12*	33±8*	30±24*
Gonzalez-Moro 1996	83*	13*	53±9*	32±6*	47±24*
Chiner 1999	194	22	fehlt*	fehlt*	fehlt*
Gómez 1999	58*	4*	53±11	fehlt*	fehlt*
Zamarrón 1999	106	18	57±13	fehlt*	fehlt*
Baltzan 2000	Fehlt	Fehlt	Fehlt	Fehlt	fehlt

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Tabelle 18: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Oximetrie mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv (%)	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Svanborg 1990	77	71	55	11	0	11	100	50	AI \geq 5 4% Entsätt > 2 desat
Douglas 1992	200	46	61	9	30	100	67	91,7	AHI > 15 4% Entsätt > 5 desat
			48	3	43	106	52,8	97,3	AHI > 15 4% Entsätt > 10 desat
			37	3	54	106	41,3	97,23	AHI > 15 4% Entsätt > 15 desat
			33	1	58	108	36,3	99,1	AHI > 15 4% Entsätt > 20 desat
Series 1993 (Utility of Nocturnal Home)	240	46	108	68	2	62	98,2	47,7	AHI > 10 4% Entsätt > 10 desat
		31	75	101	0	64	100	38,8	AHI > 20 4% Entsätt > 10 desat
Gyulay 1993	98	44	28	14	15	41	65,1	74,6	AHI \geq 15 2% Entsätt \geq 15 desat
			22	5	21	50	51,2	90,9	AHI \geq 15 3% Entsätt \geq 15 desat
			17	23	26	32	39,5	58,2	AHI \geq 15 4% Entsätt \geq 15 desat
Duchna 1995	207	67	134	53	4	16	97,1	23,2	AHI \geq 5 4% Entsätt > 5 desat
Levy 1996	301	64	174	27	19	81	90,2	75	RDI > 15 (Cutoff: delta-Index 0,8)
Gonzalez-Moro 1996	96	70	61	9	6	20	91	69	AHI > 10 4% Entsätt
Chiner 1999	275	79	178	14	38	45	82,4	76,3	AHI \geq 15 4% Entsätt \geq 5 desat
			154	6	62	53	71,3	89,8	AHI \geq 15 4% Entsätt \geq 10 desat
			135	4	81	55	62,5	93,2	AHI \geq 15 4% Entsätt \geq 15 desat
Gómez 1999	62	58	35	14	1	12	97,2	46,2	AHI \geq 10 4% Entsätt
Zamarrón 1999	233	53	97	12	27	97	78,2	85,1	AHI \geq 10 Fast-Fourier-Spektrum-analyse
Baltzan 2000	97	41	39	39	1	18	97	32	AHI \geq 15 Labor
			34	15	6	42	86	74	AHI \geq 15 Zuhause

Insgesamt elf Studien vergleichen die Polysomnographie mit Oximetrie. Die Einschätzung der methodischen Qualität kann Tabelle 10 entnommen werden. In die Auswertung der Metaanalyse konnten jedoch nur acht Studien aufgenommen werden. Die qualitativen Voraussetzungen von einer Sensitivität von mindestens 50%

konnten in den Studien von Series (1993), Duchna (1995) und Gómez (1999) nicht erfüllt werden.

Die Studie von Baltzan verglich die Testgenauigkeit der Oximetrie unter Laborkonditionen und zuhause. Es zeigte sich, dass die Erfolgsrate im Sinne verwertbarer Tests in beiden Settings gleich hoch war (jeweils über 90%). Die Sensitivität war unter den Praxisbedingungen jedoch deutlich schlechter (97% im Labor vs. 86% zuhause), während die Spezifität zuhause (74%) deutlich höher war als im Labor (32%). Dabei wurde eine kombinierte automatische und manuelle Auswertung der Testergebnisse vorgenommen. Im Bland & Altman-Plot zeigte sich, dass eine lediglich automatische Auswertung die AHI-Rate unterschätzt (um durchschnittlich 5,4 Ereignisse/h).

Das gepoolte Ergebnis der Meta-Analyse weist eine deutlich schlechtere diagnostische Wertigkeit der Oximetrie im Vergleich zu tragbaren Geräten auf. Die Sensitivität betrug im Fixed Effects Model (FEM) 0,67 bei einem 95%-CI (Konfidenzintervall) von 0,63 bis 0,7, die Spezifität 0,77 (95%-CI 0,72;0,81).

Auch in den Oximetrie-Studien war die Prävalenz mit mindestens 41% recht hoch. Dadurch sind die Ergebnisse nur mit klinischen Situationen mit deutlich vorselektiertem Patientengut vergleichbar, wie es bei spezialisierten Fachärzten oder Einrichtungen mit Schlaflabor der Fall ist.

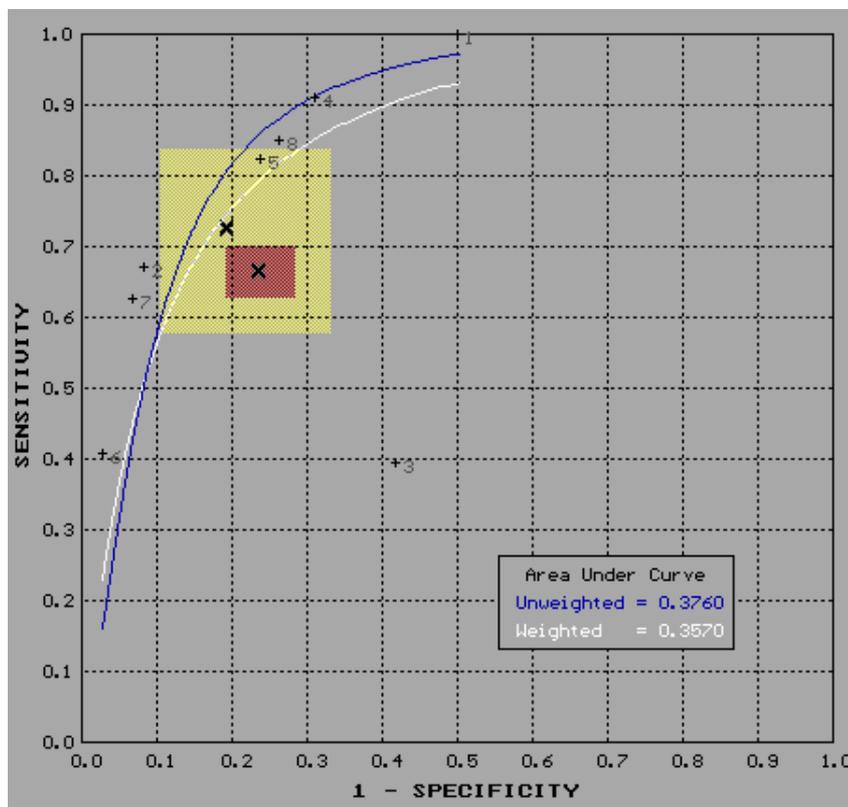


Abbildung 5: Oximetrie

I C.5.3.3 Teilkanal-PSG

Zwei Studien konnten identifiziert werden, die einen Vergleich zwischen einer kompletten Polysomnographie und einer Polysomnographie mit eingeschränkter Anzahl an Kanälen anstellten. Die Studienqualität wurde mit A bzw. C eingeschätzt (vgl. Tabelle 11). Die Charakteristika und Ergebnisse der Studien sind in den folgenden Tabellen 19 bis 21 dargestellt.

Tabelle 19: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Teilkanal-PSG mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Loberes 1996	Alle 76 Patienten mit Verdacht auf Schlaf-Apnoe/hypoapnoe-Syndrom während drei Monate; Analyse von Patientenoutcomes	Universitär	PSG und danach Teilkanal-PSG mit oronasalem Fluss, thorakoabdominaler Bewegung, Pulsoximie (Finger, 504 Crit. Care Syst. Inc.) in zufälliger Reihenfolge innerhalb 3 Wochen
Hein 1998	38 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörung	Schlafzentrum	PSG und Teilkanal-PSG (SOMNOcheck Weinmann) mit Thermistorflow, Schnarchgeräusch, Pulsoximie und Körperlage gleichzeitig; Handauswertung Automatische Auswertung

Tabelle 20: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Teilkanal-PSG mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe					ohne Schlaf-Apnoe				
	m	W	Alter	BMI	AHI	M	W	Alter	BMI	AHI
Loberes 1996	54*	22*	51±12*	31±6*	32±3*			47±15	32±8	
Hein 1998	fehlt*	fehlt*	fehlt*	Fehlt*	fehlt*					

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Loberes (1996) untersucht 76 Patienten, die während eines Zeitraumes von drei Monaten zur Abklärung eines Schlaf-Apnoe/Hypopnoe-Syndromes überwiesen worden sind. Zum einen ist eine komplette Polysomnographie durchgeführt worden. Zum anderen wurde in zufälliger nicht näher beschriebener Reihenfolge in einer weiteren Nacht eine Polysomnographie nur mit eingeschränkter Kanalwahl durchgeführt. Dazu wurde der oronasale Fluss, thorakoabdominelle Bewegung und Pulsoximie mit einem Pneumographen (Densa Ltd., Flint, UK) und einem Pulsoximeter (Finger, 504 Crit. Care Syst. Inc.) gemessen. Die Analyse der jeweils gewonnenen Daten erfolgte verblindet durch die selben Personen. Die Studie zeigt, dass mit einer Sensitivität von 82% die Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom diagnostiziert worden sind. Dabei liegt die Spezifität mit etwa 90% in einem recht hohen Bereich.

Zusätzlich wurde die Auswirkung der Diagnostik auf das weitere therapeutische Vorgehen untersucht. Bei 75% der Patienten stimmten klinische Befunde und der Be-

fund in dem Teilkanal-PSG überein. Bei 25% der Patienten lagen Diskrepanzen zwischen dem klinischen und labordiagnostischen Befund bzw. der PSG vor, so dass in diesen Fällen ein komplette PSG empfohlen worden wäre. Bezogen auf die tatsächlich Erkrankten, wären 81% aufgrund des Teilkanal-PSG korrekt einer CPAP-Therapie zugeführt worden. Bei zwei Patienten wäre eine CPAP-Therapie unnötigerweise eingeleitet worden.

Bei Hein (1998) wurden Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer schlafbezogenen Atmungsstörung in die Untersuchung einbezogen. Die Untersuchungen erfolgten gleichzeitig zur Polysomnographie mittels eines Gerätes der Firma Weinmann (Hamburg). Neben der Messung des Atemflusses wurden Schnarchgeräusch, Pulsoximetrie und Körperlage gemessen. Ein Vergleich der polysomnographischen Diagnosen erfolgte sowohl mit den von den automatisch ausgewerteten Screenings gestellten Diagnosen wie auch mittels handausgewerteter Screenings gestellter Diagnosen. Die Handauswertung schneidet im Ergebnis besser als die automatische Auswertung ab. Die Werte, die mittels Screening erfasst wurden, sind mit den Werten der polysomnographischen Erfassung zwischen positiven und negativen Befunden vergleichbar und nur wenig ungenauer.

Zusammenfassend scheint die Teilkanal-PSG eine gute Möglichkeit vor allem bei moderater bis schwerer Ausprägung des Schlaf-Apnoe-Syndroms (gemessen als AI/AHI) zur korrekten Diagnose der Schlaf-Apnoe. Nur gering ausgeprägte Schlaf-Apnoe könnte die Haupterklärung für die falsch negativen Resultate sein. Ein Problem ist die in vielen Studien fehlende Korrelation mit der klinischen Symptomatik, die Verwendung der AHI-Indizes alleine kann irreführend sein. Gerade die hohe Spezifität des Verfahrens lässt diese Methode als geeignet erscheinen, als Instrument zur Bestätigung einer Schlaf-Apnoe zu fungieren. Ein möglicher Bias soll jedoch nicht verschwiegen werden. Die meisten technischen Geräte sind adjustierbar. Da in den Studien dazu keine Anmerkungen erfolgten, ist offen, ob der jeweils optimale Cut-point an den Geräten eingestellt war und somit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse uneingeschränkt gewährleistet war.

Tabelle 21: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Teilkanal-PSG mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Lloberes 1996	76	55	45	2	10	19	81,8	90,5	AHI > 10
Hein 1998	38	16	14	1	2	21	87,5	95,5	AI ≥ 10
			14	4	2	18	87,5	81,8	

I C.5.3.4 Teilzeit-PSG

Da eine komplette Polysomnographie zeit- und ressourcenaufwändig ist, liegt der Gedanke nahe, den gesamten Komplex einer Polysomnographie zu verkürzen. Dazu gibt es verschiedene Ansätze. Zu dieser Thematik konnten insgesamt sechs Studien identifiziert werden. Die Qualitätsbewertung der Studien kann Tabelle 11 entnommen werden. Die Charakteristika und Ergebnisse der Studien sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns erschien eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse nicht sinnvoll.

Tabelle 22: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Teilzeit-PSG mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Scharf 1990	40 männliche Patienten mit essentieller Hypertonie der Inneren Medizin	Universitär	PSG und erste 90 min. derselben PSG
Sanders 1991	48 aufeinanderfolgende Patienten überwiesen zur Abklärung wegen schlafstörender Atmung	Universitär	PSG und erste Hälfte derselben PSG
Series 1991	35 Patienten mit klinischem Verdacht eines Schlaf-Apnoe-Syndroms	Universitär	PSG und Tagespolysomnographie (5h nach Mittag) in zufälliger Reihenfolge in min. 36h Abstand
Haraldsson 1992	36 Patienten von 42 aufeinanderfolgende Patienten mit Rhonchopathie	Universitär HNO-Abteilung	DPSG mind. 90 min. nach 24 h Schlafentzug
Bernal 1994	25 Patienten mit klinischem Verdacht eines obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms	Universitär	Messung der ersten 3h eines nächtlichen Schlafes gleichzeitig zur PSG
Persson 1996	20 aufeinanderfolgende Patienten mit Symptomen eines Obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms	Universitär	nach vorheriger Schlafentwöhnung für 1 Nacht Messung von 3 – 4 h nachmittags etwa 2 – 4 Wochen nach erfolgter PSG

Tabelle 23: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Teilzeit-PSG mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe				
	m	w	Alter	BMI	AHI
Scharf 1990	40*	0*	57±8*	31±5*	fehlt*
Sanders 1991	fehlt*	fehlt*	50±12*	fehlt*	44±34*
Series 1991	26*	9*	49±2*	38±3*	fehlt*
Haraldsson 1992	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*
Van Keimpena 1993	235*	71*	46*	fehlt*	fehlt*
Bernal 1994	fehlt*	fehlt*	51±10*	35±6*	36±30*
Persson 1996	14*	6*	53±?*	26±5*	13,5*

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Tabelle 24: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Teilzeit-PSG mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv (%)	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Scharf 1990	40	48	8	0	11	21	42,1	100	AHI \geq 10
Sanders 1991	48	58	24	1	4	19	85,7	95	AI \geq 10
		79	34	3	4	7	89,5	70	AHI \geq 10
		69	29	2	4	13	87,9	86,7	AI \geq 5
		90	40	0	3	5	93	100	AHI \geq 5
Series 1991	35	71	22	0	3	10	88	100	AI > 5 oder AHI > 10
Haraldsson 1992	36	42	12	7	3	14	80	66,7	AI \geq 5
		28	10	6	0	20	100	76,9	AI > 10
Van Keimpena 1993	306	29	59	25	30	192	66,3	88,5	AI \geq 5
Bernal 1994	25	41	13	0	3	9	81,3	100	AHI > 10
Persson 1996	20	40	8	3	0	9	100	75	AHI > 20

In der Studie von Scharf (1990) wurden 40 männliche Hypertoniker einer Inneren Klinik mittels Polysomnographie (über eine Nacht) untersucht, nachdem diese zuvor ein selbst entworfenen Fragebogen ausgefüllt hatten. Die Ergebnisse der ersten 90 Minuten der Polysomnographie wurden mit den Ergebnissen der gesamten Polysomnographie verglichen. Bei einem AHI von ≥ 10 und einer Prävalenz von 47,5% ist die Sensitivität trotz hervorragender Spezifität von 100% mit 42,11% nur recht mäßig. Anhand dieser Daten scheint das Verfahren zunächst eher ungeeignet zur Detektion eines Schlaf-Apnoe-Syndroms.

Sanders (1991) führte bei 48 aufeinanderfolgenden Patienten, die zur Abklärung bei schlafstörender Atmung an sein Zentrum überwiesen wurden, eine komplette Polysomnographie durch. Im Unterschied zu Scharf (1990) zog Sanders (1991) die Daten der ersten Hälfte der Polysomnographie zum Vergleich heran. Hier sind die Ergebnisse mit einer AHI ≥ 5 bei vergleichbarer Spezifität in der Sensitivität mit etwa 93% deutlich besser als die Ergebnisse von Scharf (1990). Hier entsteht bei jedoch nur sehr kleiner Fallzahl der Eindruck, dass schon die erste Hälfte einer Polysomnographie richtungsweisende Ergebnisse versprechen kann. Um aber auch die letzten falsch negativen Patienten zu erspüren, sollten dann doch die Daten der gesamten Polysomnographie berücksichtigt werden.

In der Studie von Series (1991) wurden 35 Patienten mit klinischem Verdacht eines Schlaf-Apnoe-Syndroms neben einer nächtlichen Polysomnographie zusätzlich an einem anderen Tag nachmittags einer Polysomnographie unterzogen. Die Ergebnisse dieser Studie sind mit einer Sensitivität von 88% bei einer Spezifität von 100% noch recht gut. Vom Ansatz her könnte diese Methode als Screeningmethode Verwendung finden. Der apparative und personelle Aufwand ist jedoch vergleichbar mit dem einer nächtlichen Polysomnographie.

Haraldsson (1992) unterwarf in einer HNO-ärztlichen Abteilung 36 Patienten mit Rhonchopathie neben einer nächtlichen Polysomnographie einer Polysomnographie

am Tage nach Schlafentzug. Obwohl das System bei einer AHI > 10 sehr sensitiv (100%) zur Aufdeckung einer Schlaf-Apnoe funktionierte, schien es die Apnoephasen zu überschätzen. Alle verdächtigen Fälle müssten jedoch bei der nur eingeschränkten Spezifität (77%) einer kompletten Polysomnographie zur Diagnosesicherung unterzogen werden. Der Begriff Rhonchopathie war jedoch ungenau definiert und es fehlt eine Korrelation mit der klinischen Symptomatik, so dass nicht die falsche Schlussfolgerung gezogen werden darf, Patienten mit Rhonchopathie müssten prinzipiell einer Schlaf-Apnoe-Diagnostik unterzogen werden. Es handelt sich zudem um ein kleines Sample und um eine methodisch schlechte Studie.

Van Keimpena (1993) führte einen Vergleich zwischen einer einstündigen Tagespolysomnographie einen Tag vor einer nächtlichen Polysomnographie bei 306 unbehandelten Patienten mit schwerem Schnarchen, nächtlicher Apnoe oder Tages-schläfrigkeit durch. Die Ergebnisse konnten mit einer Spezifität von 88% und einer Sensitivität von 66% zu einer Screeningmethode nicht recht überzeugen.

In der Studie von Bernal (1994) wurden 25 Patienten mit klinischem Verdacht eines Schlaf-Apnoe-Syndroms einer Polysomnographie unterzogen. Im Unterschied zu Scharf (1990) wurden nicht nur die ersten 90 Minuten, sondern die ersten 180 Minuten der Polysomnographie zum Vergleich herangezogen. Bei gleicher Spezifität zeigt sich eine fast doppelt so gute Sensitivität mit 81%.

Persson (1996) verglich die polysomnographischen Ergebnisse von 20 Patienten mit Symptomen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms mit den Ergebnissen einer Polysomnographie über drei bis vier Stunden am Nachmittag nach einer Schlafentwöhnung von mindestens einer Nacht. Ähnlich wie bei Haraldsson (1992) funktionierte auch diese Methode der Messung am Tage sehr sensitiv (100%) zur Aufdeckung einer Schlaf-Apnoe. Aber auch hier gilt, dass alle verdächtigen Fälle wegen der nur eingeschränkten Spezifität (75%) einer kompletten Polysomnographie zur Diagnosesicherung unterzogen werden müssten.

Bei der stark ausgeprägten Heterogenität der Studiendesigns konnte mit den Studien zur Teilzeit-PSG keine Metaanalyse durchgeführt werden. Insbesondere die Studie, die in den ersten drei Stunden die Ergebnisse mit denen einer kompletten Polysomnographie verglichen zeigt bei zwar guter Spezifität eine geringere Sensitivität. Die hohe Spezifität des Verfahrens lässt diese Methode hingegen als geeignet erscheinen, als Instrument zur Bestätigung einer Schlaf-Apnoe zu fungieren. Einige der Studien zeigen bei Teilzeit-Polysomnographie am Tage eine sehr gute Sensibilität. Alle positiven Fälle müssten jedoch bei nur eingeschränkter Spezifität einer kompletten Polysomnographie zur Diagnosesicherung unterzogen werden.

I C.5.3.5 Volumen-Flusskurven

Zu dem Vergleich von Volumen-Flusskurven mit Polysomnographie liegen vier ältere Studien vor. Die Qualitätseinstufung der Studien kann Tabelle 11 entnommen werden. Die Charakteristika und Ergebnisse der Studien sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 25: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Volumen-Flusskurven mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Shore 1984	31 aufeinanderfolgende Patienten bewertet auf Schlaf-Apnoe, davon einer mit zentraler Schlaf-Apnoe ausgeschlossen	Universitär	OHIO 840 "rolling seat"-Spirometer vor PSG bei 21 und Tages- PSG bei 9 FEF50/FIF50 > 1 sitzend Zurückgelehnt Kombiniert sitzend und zurückgelehnt
Krieger 1985	57 wegen Verdacht auf OSAS überwiesene Patienten	Universitär	Spirographie und daraus abgeleitete Fluss-Volumenkurven vs. PSG und andere klinische Untersuchungen FEF50/FIF50>1 sowie Sägezahnzeichen als diagnostisch für OSAS
Hoffstein 1989	405 aufeinanderfolgende Patienten mit klinischem Verdacht auf Schlaf-Apnoe	universitär Schlafzentrum	Bodyplethysmograph OHIO 3000 vor PSG MVCFR = Verhältnis des max. Ausatem- zum max. Einatemfluss bei jeweils 50% der Vitalkapazität entspricht FEF50/FIF50 > 1
Rauscher 1990	102 Patienten, davon 47 Schnar-cher mit klinischem Verdacht auf Schlaf-Apnoe, 23 Schnar-cher ohne Verdacht auf Schlaf-Apnoe, 32 ohne Beschwerden	pulmonologi- sche Abteilung eines Kranken- hauses	Pneumotachograph Jäger vor PSG FEF50/FIF50 > 1 sitzend

Tabelle 26: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Volumen-Flusskurven mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe					ohne Schlaf-Apnoe				
	M	w	Alter	BMI	AHI	m	w	Alter	BMI	AHI
Shore 1984	15	2	50±4	fehlt	fehlt	7	6	52±2	fehlt	fehlt
Krieger 1985	29	1	53±2	fehlt	fehlt	23	4	51±2	Fehlt	Fehlt
Hoffstein 1989	183	24	50±12	31±7	41±29	151	47	46±11	27±5	4±3
Rauscher 1990	72*	30*	fehlt*	fehlt*	fehlt*					

*Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Die vier Studien, die Volumen-Flusskurven mit der Polysomnographie vergleichen sind generell bezüglich Design und Fragestellung uneinheitlich.

Die Studie von Shore (1984) mit nur einer geringen Anzahl von 30 Probanden in der untersuchten Gruppe zeigt vergleichsweise bessere Werte für Sensitivität. Da keine Angaben zum BMI in der Studie gemacht wurden, wurden anhand der Angaben zu Körper, Größe und Gewicht die Mittelwerte für den BMI näherungsweise berechnet. Diese zeigen, dass Patienten mit Schlaf-Apnoe einen signifikant höheren BMI aufweisen. Im Unterschied zu den übrigen Studien zum Vergleich der Volumen-Flusskurven wurden in dieser Studie die Ergebnisse der Volumen-Flusskurven abhängig von der Lage der Probanden bei der Untersuchung zusätzlich untersucht. Mit 41,18% bis 52,94% für die verschiedenen Körperpositionen liegen die Werte für die Sensitivität sehr niedrig. Auch die Werte für die Spezifität fallen relativ niedrig aus. Ein Grund für den Wert für die Spezifität von 84,62% ist bei der zurückgelegten Position durch zwei Probanden verursacht worden, die im Vergleich zu den übrigen Probanden deutlich übergewichtig waren. Da Übergewichtige in der Regel anatomisch eine Obstruktion der oberen Luftwege aufweisen, ist dies für die falsch positiven Ergebnisse sehr wahrscheinlich. Veränderungen in Volumen-Flusskurven sind Ausdruck von Abweichungen in den oberen Luftwegen und damit nicht spezifisch für das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Krieger et al. (1985) ermittelten anhand der Fluss-Volumenkurve und des Sägezahnzeichens eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 29%. Die im Vergleich zu den anderen Studien höhere Sensitivität lässt sich durch die niedrige diagnostische Schwelle für das OSAS in der Stichprobe erklären.

In die Studie von Hoffstein (1989) wurden 405 aufeinanderfolgende Patienten einbezogen. Dadurch wurde ein Selektionsbias gering gehalten. Auffällig ist die sehr geringe Sensitivität von 12,08%.

Ähnlich niedrige Werte für die Sensitivität des Verfahrens zeigen die Ergebnisse der Studie von Rauscher (1990) mit 15,36%. Bei den Charakteristika der Probanden wurde in den Angaben zu den Geschlechtern nicht zwischen Probanden mit und denen ohne Schlaf-Apnoe unterschieden. Auch Angaben zu Alter und BMI wurden nicht gemacht. Diese Angaben erfolgten zum Teil unter Betrachtung der einzelnen Gruppen und konnten deshalb zur Vergleichbarkeit nicht aus den Tabellen extrahiert werden.

Trotz nur weniger Studien zum Thema Volumen-Flusskurven zur Diagnose der Schlaf-Apnoe zeigen die meisten Studien eine sehr niedrige Sensitivität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert. Insbesondere die Studien von Hoffstein (1989), die auf einer sehr großen Stichprobe von 405 Probanden basiert, und Rauscher (1990), die ebenfalls auf einer recht großen Stichprobe von 102 Probanden basiert, bestätigen dies.

Tabelle 27: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Volumen-Flusskurven mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv (%)	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Shore 1984	30	57	7	4	10	9	41,2	69,2	fehlt
Sitzend									
Zurückgelehnt									
Kombiniert sitzend und zurückgelehnt	30		8	2	9	11	47,1	84,6	fehlt
Krieger 1985	57	53	20	19	10	8	67	29	AI > 5
Hoffstein 1989	405	51	25	28	182	170	12,1	85,9	AHI > 10
Rauscher 1990	102	31	5	12	27	58	15,4	82,9	AI > 10

I C.5.3.6 Atemvolumen/Atemdruck

Für die Methode der Messung des Atemvolumens bzw. des Atemdrucks erfüllte eine Studie die Einschlusskriterien. Darin wurden Patienten mit Verdacht auf OSAS mittels einer nasalen Druckmesssonde simultan zur PSG untersucht. Die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens wurde mit 97% bzw. 77% ermittelt. In der Bland & Altman-Statistik fiel eine Überschätzung der AHI um 4,2 pro Stunde durch die Atemdruckmessung auf. Diese wirkte sich aber bei der gewählten AHI-Schwelle nicht auf die Diagnosestellung aus.

Tabelle 28: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Atemdruck/Atemvolumen mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Gugger 1997	67 konsekutive Patienten mit Verdacht auf OSAS wurden simultan mit PSG und Atemdruckmessung untersucht	Universitär	Messung des Atemdrucks in den anterioren Nares mit Hilfe eines Druckmessers (ResMed AutoSet Kriterium: Apnoe = Ventilation <25%, Apnoe+Hypopnoe = Ventilation <50%

Tabelle 29: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Atemdruck/Atemvolumen mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv (%)	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Gugger 1997	67	72	47	4	1	15	97	77	AHI > 20

I C.5.3.7 Klinischer Eindruck

Es konnten insgesamt vier Studien identifiziert werden, die einen Vergleich des klinischen Eindrucks mit der Polysomnographie anstellen. Die Charakteristika und Ergebnisse der Studien sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

Tabelle 30: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die den klinischen Eindruck mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Haponik 1984	37 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine schlafabhängige Atmungsstörung	Universitär Schlafzentrum	PSG und Einschätzung aufgrund 5-10 min. Beobachtung im Schlaf
Viner 1991	410 aufeinanderfolgende Patienten mit klinischem Verdacht auf Schlaf-Apnoe	Universitär	subjektive Einschätzung aufgrund Anamnese und Untersuchung des Pharynx vor PSG
Gyulay 1993	98 aufeinanderfolgende Patienten zur Bewertung von Schnarchen und/oder Tagesschläfrigkeit	Universitär	subjektiver Eindruck aufgrund der Anamnese vor PSG
Hoffstein 1993	594 Patienten mit Verdacht auf Schlaf-Apnoe	Universitär Schlafzentrum	subjektiver Eindruck aufgrund der Untersuchung des Pharynx und der Anamnese vor PSG

Tabelle 31: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die den klinischen Eindruck mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe					ohne Schlaf-Apnoe				
	M	w	Alter	BMI	AHI	m	w	Alter	BMI	AHI
Haponik 1984	25	6	50±12	fehlt	Fehlt	1	5	48±7	Fehlt	fehlt
Viner 1991	166	24	50±11	30±6	fehlt*	172	48	42±11	27±4	fehlt
Gyulay 1993	77*	21*	50±3*	30±1*	fehlt*					
Hoffstein 1993	235	40	50±11	31±6	36±25	236	83	44±12	28±5	4±3

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Bei der Studie von Haponik (1984) wurden von den zunächst 39 Probanden zwei wegen Inkonsistenz der Antworten auf die Fragen ausgeschlossen, so dass 37 Probanden in die Studie aufgenommen wurden. Die Untersucher wurden angewiesen, die Probanden während des Schlafes am Bett für fünf bis zehn Minuten zu beobachten. Anschließend wurden die Ergebnisse der Untersucher anhand eines standardisierten Fragebogens notiert und ausgewertet. Trotz 100%iger Spezifität der Ergebnisse scheint bei niedriger Sensitivität von etwa 65% eine kurze Beobachtung des schlafenden Patienten wenig geeignet als Screeningmaßnahme, um eine Schlaf-Apnoe auszuschließen.

Viner (1991) untersucht in seiner Studie 410 aufeinanderfolgende Patienten, die mit klinischem Verdacht auf Schlaf-Apnoe überwiesen worden sind. Neben der oben bereits beschriebenen Entwicklung eines Modells mittels linearer logistischer Regressi-

on, erfolgte eine Auswertung der gewonnenen Daten aufgrund der subjektiven Einschätzung der Untersucher, ob ein Patient eine Schlaf-Apnoe hat oder nicht. Grundlage der subjektiven Entscheidung der Untersucher waren die Ergebnisse der Anamnese und der körperlichen Untersuchung. Bei der körperlichen Untersuchung wurde der Pharynx untersucht und aufgrund persönlicher Einschätzung als "normal" oder "nicht normal" klassifiziert. Die Ergebnisse lagen für die Sensitivität bei 52% und für die Spezifität bei 70%.

Bei Gyulay (1993) wurden 98 aufeinanderfolgende Patienten zur Bewertung von Schnarchen und/oder Tagesschläfrigkeit untersucht. Während der klinischen Bewertung wurden die Daten zu Alter, Übergewicht, Bluthochdruck und ob dem Patienten jemals erzählt worden sei, dass er während des Schlafens aufgehört habe zu atmen, erfasst. Innerhalb einer Woche nach der initialen Untersuchung wurde eine Oximetrie durchgeführt. Anschließend erfolgte innerhalb eines Zeitraumes von zwei Wochen und drei Monaten eine komplette Polysomnographie. Neben der Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Schlaf-Apnoe nach einer Regressionsgleichung erfolgte die Auswertung der Daten aufgrund des subjektiven Eindrucks der Untersucher nach der Anamnese der Patienten. Hier zeigt sich eine Sensitivität von etwa 79% und eine Spezifität von etwa 51%.

Die Studie von Hoffstein (1993) untersucht 594 Patienten, die wegen des Verdachts auf Schlaf-Apnoe überwiesen wurden. Den Patienten wurden einige Standardfragen zum Schnarchen, nächtliches Erstickungsgefühl, übermäßige Tagesschläfrigkeit und Erschöpfung, ruhelosem Schlaf, Allergien, Impotenz, Begleiterkrankungen und Episoden, in denen die Atmung in der Nacht aussetzt, gestellt. Außerdem wurde der Pharynx untersucht und als "normal" oder "nicht normal" klassifiziert. Die subjektiven Eindrücke führten zu einer Sensitivität von 51% und einer Spezifität von etwa 71%.

Tenor der Studien ist, dass klinische Merkmale, die während Anamnese und körperlicher Untersuchung gewonnen werden, nicht sensitiv genug sind, um Patienten mit Schlaf-Apnoe zu identifizieren. Vor allem angesichts der hohen Prätestwahrscheinlichkeiten sind die Ergebnisse als unzureichend zu interpretieren. Wie bei den Modellen, die in dem Kapitel zu Vorhersagemodellen vorgestellt wurden, könnte jedoch eine Kombination von klinischen Merkmalen in Kombination mit weiteren einfachen Heim- oder Laboruntersuchungen, wie z.B. der Pulsoximetrie ein ausreichend sensitives Modell zum Screening der Schlaf-Apnoe zulassen. Dazu müssten jedoch zunächst prospektive Multicenterstudien durchgeführt werden. Unbenommen dessen zeigt sich, dass erfahrene Untersucher bereits ein Gespür dafür aufbringen, welche Patienten einer weiterführenden Diagnostik unbedingt zuzuführen sind.

Tabelle 32: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die den klinischen Eindruck mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Haponik 1984	37	31	20	0	11	6	64,5	100	AHI > 5
Viner 1991	410	190	99	66	91	154	52,1	70	AHI > 10
Gyulay 1993	98	43	34	27	9	28	79,1	50,9	AI ≥ 15
Hoffstein 1993	594	275	140	94	135	225	50,9	70,5	AHI > 10

I C.5.3.8 Fragebogen

Bei zwei Studien wurden im Vergleich zur Polysomnographie Fragebögen herangezogen. Beide Studien (Haraldsson et al. 1992, El-Solh et al. 1999) wurden in die Kategorie Diagnostische Genauigkeit, Qualität B (Tabelle 10). Die Charakteristika und Ergebnisse der Studien sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 33: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Fragebögen mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Haraldsson 1992	42 aufeinanderfolgende Patienten mit Rhonchopathie	Universitär HNO-Abteilung	PSG und Fragebogen mit 5 Fragen auf einer 5fach Likert Skala kombiniert mit Tages-PSG
El-Solh 1999	Alle 189 Patienten mit klinischem Verdacht auf Schlaf-Apnoe von 11/95 bis 08/96 retrospektiv	Universitär Schlafzentrum	PSG und Fragebogen mit 19 Fragen auf 6fach Likert Skala mit neuronalem Netzwerk

Tabelle 34: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Fragebögen mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe					ohne Schlaf-Apnoe				
	m	w	Alter	BMI	AHI	m	w	Alter	BMI	AHI
Haraldsson 1992	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*	fehlt*					
El-Solh 1999	125*	64*	49±12	37±9	61±41			47±15	32±8	4,1±3,0

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Die Studie von Haraldsson et al. (1992) untersucht die Vorhersagbarkeit eines Schlaf-Apnoe-Syndroms mit Hilfe eines Fragebogens und Ergebnissen einer am Tage durchgeführten Polysomnographie im Vergleich zu einer vollständigen nächtlichen Polysomnographie. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um Erwachsene, die wegen Rhonchopathie die HNO-Abteilung eines Universitätskrankenhauses aufgesucht hatten. Weitere Charakteristika der Patienten sind nicht vermerkt. Der benutzte Fragebogen enthält fünf Fragen, die auf einer 5 Punkte Likert-Skala von unbekannt und nie bis unaufhörlich beantwortet wurden.

Als pathologische Apnoe wurde eine Apnoe von mindestens zehn Sekunden Dauer definiert. Die Ergebnisse wurden für die Schwellenwerte der Apnoe-Indizes von mindestens fünf und mehr als zehn angegeben.

Die Ergebnisse mit einer Sensitivität von 90,91% bei einer Spezifität von 74,19% bei einem Apnoe Index von mehr als zehn erscheinen zunächst vielversprechend. Bei einem Apnoe Index von mindestens fünf sinkt die Sensitivität jedoch bereits auf 80,00% bei einer Spezifität von 77,78%. Das bedeutet, dass gerade schwächer ausgeprägte Schlaf-Apnoe-Syndrome nicht erkannt werden würden. Ähnliche Ergebnisse sind bei Studien anzutreffen, die Messungen von am Tage durchgeführten Polysomnographien mit denen von vollständigen nächtlichen Polysomnographien vergleichen (s.o.).

Als wichtigster zu diskutierender Punkt erscheint aber die kleine Anzahl der Patienten, die dieser Studie zugrunde liegt. Wünschenswert wäre, zunächst einen Fragebogen zu validieren. Bei vielversprechenden Ergebnissen könnte eine prospektive Multicenterstudie Argumente für einen Einsatz als Screeningmethode liefern.

In der Studie von El-Solh et al. (1999) wurden retrospektiv alle Patienten, die in einem Zeitraum von etwa einem dreiviertel Jahr wegen des klinischen Verdachtes einer Schlaf-Apnoe überwiesen worden waren, betrachtet. Bevor die Patienten mit einer vollständigen Polysomnographie untersucht wurden, wurde ein Fragebogen anhand der anamnestischen Angaben der Patienten ausgefüllt. Der Fragebogen enthielt 19 Fragen, die im Zusammenhang mit Schlaf stehen. Die Antworten lagen auf einer Likert-Skala mit sechs Punkten von niemals bis immer und nicht sicher. Zusätzlich wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht), anthropomorphische Merkmale (Nackenumfang, Größe, Gewicht) und gesundheitliche Informationen (Bluthochdruck, Alkoholkonsum) erfasst.

Bei der Polysomnographie wurde eine Apnoe als Reduktion des Luftflusses um mehr als 80% für mindestens 10 Sekunden, eine Hypopnoe als Reduktion des Luftflusses um mehr als 50% zusammen mit einer Senkung der Sauerstoffsättigung um 4% oder größer oder mit Weckreaktionen definiert. Das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom wurde ab einem Apnoe/Hypopnoe-Index von mehr als zehn pro Stunde definiert.

Die in dem Fragebogen erfassten Daten waren Grundlage zum Aufbau eines Neuronalen Netzes, das Verdächtige für das Schlaf-Apnoe-Syndrom identifizieren soll. Das hier beschriebene neuronale Netz basiert auf 3 Ebenen, Eingabe- mit 12 Knoten, Ausgabe- mit einer linearen Funktion, und einer verborgenen Ebene, bestehend aus direkter Verbindung zwischen Ein- und Ausgabebene und zwei Gruppen von 21 Knoten mit unterschiedlichen Aktivationsfunktionen. Eine Gaussche Funktion wurde auf die eine Gruppe, eine hyperbole Funktion auf die andere Gruppe angewandt. Eine zehnfache Kreuzvalidierung wurde zur Evaluation benutzt. Der komplette Daten-

satz von 189 Patienten wurde mittels Zufallsgenerator in Untereinheiten geteilt. Neun von zehn der Untereinheiten wurden gepoolt und zum Training benutzt.

Dieses Neuronale Netz wurde an einem komplett neuen Set von konsekutiven Patienten der folgenden vier Monate überprüft.

Vom Ansatz eines neuronalen Netzes her ergeben sich allerdings bereits einige "Fußangeln". Viele der angewandten statistischen Methoden berücksichtigen in der Ableitung von diesen Modellen nicht vollständig die komplexen Verhältnisse von Verhaltensprozessen mit nichtlinearen Eigenschaften. Ausschlusskriterien scheinen manchmal willkürlich gewählt. Neuronale Netze haben sich jedoch in vielen Bereichen der Medizin als äußerst hilfreich zur Unterstützung der klinischen Diagnosestellung und der Vorhersagbarkeit des zu erwartenden Ergebnisses bewährt (Baxxt 1991).

Die Ergebnisse des Neuronale Netzes sind vielversprechend. Die Sensitivität zur Detektion eines Schlaf-Apnoe-Syndroms mit einem Apnoe/Hypopnoe Index von größer zehn liegt bei 94,66% bei einer Spezifität von 65,52%. Die Tatsache, dass der Korrelationskoeffizient der Vorhersagbarkeit eines Schlaf-Apnoe-Syndroms deutlich größer bei dem Neuronalen Netz (0,852) als bei dem Multiplen Linearen Modell (0,509) ist, spricht dafür, dass Interaktionseffekte zwischen den Ursprungsvariablen und oder von Nonlinearität verantwortlich sind für die größere Genauigkeit des Neuronalen Netzes.

Zusammenfassend beschreibt diese Studie ein neuronales Netz, das als Werkzeug zum Ausschluss der Schlaf-Apnoe geeignet erscheint.

Tabelle 35: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Fragebögen mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Haraldsson 1992	42	15	12	6	3	21	80	77,8	AI \geq 5
	42	11	10	8	1	23	90,9	74,2	AI > 10
EI-Solh 1999	189	131	124	20	7	38	94,7	65,5	AHI > 10

I C.5.3.9 Vorhersagemodelle

Verschiedene Charakteristika anthropomorpher und cephalometrischer Genese, wie Gewicht, Alter, Geschlecht, Nackenumfang und Auffälligkeiten in der Patientengeschichte, wie Schlafneigung und Apnoen sind Grundlage von Modellen zur Vorhersagbarkeit. Anhand solcher Daten, teilweise kombiniert mit Ergebnissen aus oximetrischen Untersuchungen, soll ein Schlaf-Apnoe-Syndrom vorhergesagt werden. Zu dieser Thematik wurden fünf Studien identifiziert. Die Studienqualität ist in Tabelle 10 enthalten. Die Charakteristika und Ergebnisse der Studien sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 36: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die Modelle zur Vorhersagbarkeit mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Viner 1991	410 aufeinanderfolgende Patienten mit klinischem Verdacht auf Schlaf-Apnoe	universitär	Modell aus Geschlecht, Alter, BMI, Schnarchen und PSG
Gyulay 1993	98 aufeinanderfolgende Patienten zur Bewertung von Schnarchen und/oder Tagesschläfrigkeit	universitär	Modell aus Alter, Übergewicht, Bluthochdruck, Apnoen während Schlaf und PSG s.o. und zusätzlich Oximetrie zu Hause und PSG
Vaidya 1996	309 Patienten, die schlafabhängige Symptome zeigten, von 850 Patienten, die wegen „Schnarchens“ zur Lasertherapie abgeklärt wurden	universitär HNO-Abteilung	Modell aus BMI, jede Nacht schnarchen, Atemstopps während des Schlafes, Einschlafen beim Auto fahren und PSG
Kushida 1997	300 aufeinanderfolgende Patienten zur ersten Beurteilung von Schlafstörungen	universitär	Morphometrisches Modell mit BMI, Nackenumfang, Überbiss und PSG
Schäfer 1997	114 Patienten mit klinischem Verdacht auf schlafabhängige Atmungsstörung	universitär	Modell aus BMI, beobachteter Apnoen, Schlafneigung, ODI (oxygen desat. index) bei ODI \geq 10 (MESAM) und PSG
			Modell aus BMI, beobachteter Apnoen, Schlafneigung, ODI (oxygen desat. index) bei ODI \geq 20 (MESAM) und PSG

Tabelle 37: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die Modelle zur Vorhersagbarkeit mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe					ohne Schlaf-Apnoe				
	m	w	Alter	BMI	AHI	m	w	Alter	BMI	AHI
Viner 1991	166	24	50 \pm 11	30 \pm 6	fehlt	172	48	42 \pm 11	27 \pm 4	fehlt
Gyulay 1993	77*	21*	50 \pm 3*	30 \pm 1*	fehlt*					
Vaidya 1996	270*	39*	53 \pm 11*	33 \pm 7*	fehlt*					
Kushida 1997	203	51	48 \pm 12	34 \pm 9	41 \pm 43	21	25	40 \pm 14	23 \pm 3	0,8 \pm 0,8
Schäfer 1997	74	6	57 \pm 9	32 \pm 7	39 \pm 22	26	8	55 \pm 15	29 \pm 6	7 \pm 12

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Die Studien sind im Design sehr unterschiedlich, was einen Vergleich erschwert.

Viner (1991) untersucht in seiner Studie 410 aufeinanderfolgende Patienten, die mit klinischem Verdacht auf Schlaf-Apnoe überwiesen wurden. Es wurden verschiedene Modelle mittels linearer logistischer Regression erstellt. Das fertige Modell berücksichtigt neben Geschlecht und Alter BMI und Schnarchen. Der Sensitivität von lediglich etwa 28% stehen eine Spezifität von etwa 95% gegenüber. Das bedeutet, dass zwar nur 28% der Patienten mit Schlaf-Apnoe korrekt identifiziert wurden. Es bedeutet aber auch, dass etwa 95% der Patienten ohne Schlaf-Apnoe korrekt ausge-

geschlossen worden sind. In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass bei dem gewählten Kollektiv eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für eine Schlaf-Apnoe vorliegt.

In der Studie von Gyulay (1993) wurden 98 aufeinanderfolgende Patienten zur Bewertung von Schnarchen und/oder Tagesschläfrigkeit untersucht. Während der klinischen Bewertung wurden die Daten zu Alter, Übergewicht, Bluthochdruck und ob dem Patienten jemals erzählt worden sei, dass er während des Schlafens aufgehört habe zu atmen, erfasst. Innerhalb einer Woche nach der initialen Untersuchung wurde eine Oximetrie durchgeführt. Anschließend erfolgte innerhalb eines Zeitraumes von zwei Wochen und drei Monaten eine komplette Polysomnographie. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Schlaf-Apnoe erfolgte nach der Regressionsgleichung von Crocker et al. (1990). Die Sensitivität von 67,44% und Spezifität von 54,55% konnte durch das Einbeziehen der Ergebnisse der Oximetrie deutlich verbessert werden mit Werten für die Sensitivität von 72,1% und für die Spezifität von 87,3%.

In der Studie von Vaidya et al. (1996) wurde eine Serie von 850 Patienten untersucht. Bei den Patienten sollte wegen „Schnarchens“ die Indikation zur Lasertherapie abgeklärt werden. In die Studie aufgenommen wurden 309 Patienten, die schlafabhängige Symptome zeigten. Von zunächst elf erfassten Symptomen eines Fragebogens zur Evaluation des Schnarchens und anhand weiterer Daten wurde nach mehreren statistischen Analysen ein logistisches Regressionsmodell zur Vorhersagbarkeit der Schlaf-Apnoe entwickelt. Dieses Modell, dem Daten zum BMI, „jede Nacht schnarchen“, Atemstopps während des Schlafes, Einschlafen beim Auto fahren zugrunde liegen, wurde mit den Ergebnissen der Polysomnographie verglichen. Bei sehr guter Sensitivität von 96,9% scheint das vorgestellte Modell zunächst zum Screening der Schlaf-Apnoe geeignet; die Spezifität beträgt 21,4%. Es handelt sich allerdings um ein nicht repräsentatives Patientengut, die klinische Symptomatik wurde unzureichend berücksichtigt, so dass eine Übertragbarkeit fraglich erscheint.

Kushida et al. (1997) untersuchten ein morphometrisches Modell zur Vorhersage des Schlaf-Apnoe-Syndroms an 300 von 423 aufeinanderfolgenden Patienten, die zur ersten Beurteilung von Schlafstörungen in eine Universitätsklinik überwiesen wurden. Die übrigen 123 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie entweder die Polysomnographie ablehnten oder bei ihnen bereits zuvor ein Schlaf-Apnoe-Syndrom oder eine andere schlafbezogene Erkrankung diagnostiziert worden war. Zuvor war ein morphometrisches Modell anhand von 30 repräsentativen Patienten entwickelt worden. In diesem Modell wurden Daten zum BMI, Nackenumfang und Überbiss verrechnet und anschließend mit den Ergebnissen der Polysomnographie verglichen. Die sehr guten Ergebnisse bei der Sensitivität (97,6%) und Spezifität (100%) deuten auf eine gute diagnostische Methode zum Screening auf Schlaf-Apnoe hin. Die Methode setzt voraus, dass sehr exakte Messungen der morphometrischen Merkmale

(z.B. Gaumenhöhe) durchgeführt werden, die unter Routinebedingungen schwierig zu standardisieren sein dürften. Eine Diagnose wurde bereits bei einem $AHI > 5$ ohne Berücksichtigung der klinischen Symptomatik gestellt, so dass die Prävalenz mit 85% extrem hoch ausfiel. Diese Besonderheiten erklären vermutlich die gute diagnostische Genauigkeit des Modells.

In der Studie von Schäfer (1997) kamen bei der Untersuchung von 114 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine schlafabhängige Atemstörung zwei Modelle zur Anwendung, die neben BMI, beobachteter Apnoen, Schlafneigung einen Sauerstoffsättigungsindex ($ODI \geq 10$ (Modell 1) und im Modell 2 zusätzlich einen $ODI \geq 20$ berücksichtigt. Dieser Index wurde mittels eines MESAM 4 aufgezeichnet. Die Polysomnographie als Goldstandard wurde innerhalb der folgenden sechs Wochen durchgeführt. Der festgestellten Spezifität von etwa 91% und beim Modell 2 von etwa 94% stehen Werte für die Sensitivität von etwa 41% bzw. 34% gegenüber. Solchermaßen identifizierte Patienten mit Schlaf-Apnoe benötigen sicherlich keine komplette Polysomnographie mehr, um einer Therapie wegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms zugeführt zu werden. Eine eingeschränkte weiterführende Untersuchung mit kardiorespiratorischen Parametern, um eine zentrale von einer obstruktiven Schlaf-Apnoe zu unterscheiden, wäre hier ausreichend.

Im Ganzen deuten die Ergebnisse der einzelnen Modelle darauf hin, dass eine Kombination von anthropomorphen Parametern und einer Pulsoximetrie eine hohe Sensitivität und Spezifität zulässt und somit eine mögliche Screeningmethode zur Diagnose der Schlaf-Apnoe darstellt. Dabei müssen jedoch die methodischen Mängel Berücksichtigung finden, vor allem die teilweise nicht repräsentativen Patienten und die somit fragliche Generalisierbarkeit der Ergebnisse sowie die fehlende Korrelation mit der klinischen Symptomatik. Daher sind prospektive Multicenterstudien zur Validierung der Ergebnisse an unausgelesenen Patienten mit Schlaf-Apnoe-Symptomatik zu fordern.

Tabelle 38: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die Modelle zur Vorhersagbarkeit mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv (%)	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Viner 1991	410	46	53	11	137	209	27,9	95	AHI > 10
Gyulay 1993	98	44	29	25	14	30	67,4	54,6	AHI ≥ 15
Modell aus Alter, Übergewicht, Bluthochdruck, Apnoen und zusätzlich Oximetrie zu Hause			31	7	12	48	72,1	87,3	
Vaidya 1996	309	73	218	66	7	18	96,9	21,4	RDI ≥ 10
Kushida 1997	300	85	248	0	6	46	97,6	100	AHI ≥ 5
Schäfer 1997	114	70	33	3	47	31	41,3	91,2	RDI ≥ 10
Modell aus BMI, Apnoen, Schlafneigung, ODI ≥ 10									
s.o., aber ODI ≥ 20			27	2	53	32	33,8	94,1	

I C.5.3.10 Herzschlagvariabilität

Eine Studie konnte identifiziert werden, die einen Vergleich zwischen der Herzschlagvariabilität und einer kompletten Polysomnographie durchführt. Die Charakteristika und Ergebnisse der Studie sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Die Qualität wurde mit B eingeschätzt (Tabelle 11).

Tabelle 39: Übersicht über die Charakteristika der Studien, die die Herzschlagvariabilität mit PSG vergleichen

Studie	Design	Setting	Messmethode
Roche 1999	91 Patienten überwiesen mit klinischem Verdacht auf obstructiven Schlaf-Apnoe-Syndrom zur Polysomnographie	universitär	PSG und gleichzeitig Herzschlagvariabilität (24h-EKG) Δ [D/N] SDNN Index und Δ [D/N] r-MSSD Differenz zwischen Tag- und Nachtwerten der mean der Standardabweichung aller NN Intervalle (5-min. Segmente)
	52 Patienten	universitär	

Tabelle 40: Übersicht über die Charakteristika der Probanden der Studien, die die Herzschlagvariabilität mit PSG vergleichen

Studie	mit Schlaf-Apnoe					ohne Schlaf-Apnoe				
	M	w	Alter	BMI	AHI	m	w	Alter	BMI	AHI
Roche 1999	71*	20*	56±12	29±10	fehlt			55±10	28±8	fehlt
	34*	18*	53±12*	29±10*	fehlt*					

* Zahl für Probanden mit und ohne Schlaf-Apnoe ~ Zahl berechnet aus Größe und Gewicht

Roche (1999) untersucht anhand 91 Patienten experimentell die Möglichkeit eines diagnostischen Instrumentes zur Identifizierung der Schlaf-Apnoe mit Hilfe einer Analyse der Variationen des Herzschlages (*heart rate variability*, HRV). Die untersuchte Population bestand aus Patienten, die der Universitätsklinik zur Polysomnographie wegen klinisch vermuteter OSAS überwiesen wurden. Neben der Polysomnographie wurde zunächst an einer Gruppe 1 mit 91 Patienten ein Langzeit-EKG für 24 Stunden durchgeführt. Anhand der Messergebnisse beider Untersuchungen wurden signifikante Zusammenhänge ermittelt. Anschließend wurde an einer Gruppe 2 mit 52 Patienten der zuvor ermittelten signifikanten Parameter untersucht, ob die Ergebnisse reproduzierbar sind. Es wurde festgestellt, dass Δ [D/N] SDNN index und Δ [D/N] r-MSSD sich als wirksames Werkzeug zur Identifikation der OSAS darstellen und Δ [D/N] SDNN ein wirksamer Parameter zum Ausschluss von OSAS ist. Die gleichen Parameter zeigten auch in einer Gruppe 2 deutliche Parallelen. Die Ergebnisse sind jedoch nur für Herzgesunde gültig.

Zusammenfassend scheint die Herzschlagvariabilität, ein mögliches effizientes Werkzeug zum Ausschluss der Diagnose der OSAS mit einer Sensitivität von etwa 90% bei Herzgesunden zu sein. Aufgrund des experimentellen Charakters der Studie sind weitere Daten zu fordern.

Tabelle 41: Übersicht über die Ergebnisse der Studien, die die Herzschlagvariabilität mit PSG vergleichen

Studie	Num	Präv (%)	TP	FP	FN	TN	Sens	Spez	PSG Schwelle
Roche 1999	91	43	35	1	4	51	89,7	98,1	AI \geq 10
	52	46	20	1	4	27	83,3	96,4	AI \geq 10

I C.6 Diskussion

Bisher liegen, neben der Polysomnographie, nur wenige systematische Untersuchungen zur Wertigkeit diagnostischer Methoden zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms vor. Ein HTA-Report wurde von der amerikanischen Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) publiziert, der eine systematische Übersicht der Literatur zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe bis November 1997 gibt. In den dort durchgeführten Metaanalysen wurden jedoch auch Studienergebnisse mit Werten der Spezifität von unter 50% berücksichtigt. Zudem konnten die Berechnungen anhand der publizierten Daten nicht immer nachvollzogen werden, da die Dokumentation der Daten und der Rechenschritte nicht im vollem Umfang erfolgte. Aus diesem Grund wurden nach einer extensiven Literaturrecherche alle zugänglichen Originalarbeiten unter Berücksichtigung der Studien, die in der systematischen Übersicht der AHRQ eingeschlossen wurden, einer systematischen Analyse unterzogen. Zeitgleich zur Erstellung dieses HTA-Reports wurde ein HTA-Report zur Therapie der Schlaf-Apnoe in der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care erstellt, dessen Ergebnisse ebenfalls Berücksichtigung fanden.

Die identifizierten Studien zeigten große Unterschiede in Design, Qualität und Fragestellung auf. Für diejenigen diagnostischen Verfahren, für die eine ausreichende Anzahl von Studien vorlagen, wurden Meta-Analysen durchgeführt. Obwohl diese Studien zum Teil ebenfalls heterogen waren, wurde die zusätzliche Aussagekraft höher bewertet, als die statistischen Vorbehalte gegenüber einer Meta-Analyse bei signifikanter Interstudien-Heterogenität.

Inwieweit die hier vorgestellten diagnostischen Verfahren auf die tägliche Arbeit, der mit potentiell betroffenen Patienten befassten Ärzte und Institutionen eine generelle Aussagekraft aufweisen, wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Zum Einen sind die Qualifikation und der Grad der Standardisierung einer diagnostischen Maßnahme ausschlaggebend. Zum Anderen ist auch der Faktor Prävalenz und damit der Einfluss auf die Posttest-Wahrscheinlichkeit nicht unmaßgeblich.

Fast alle hier vorgestellten Studien bezogen sich auf ein ausgewähltes Patientengut. In der Regel wurden Patienten untersucht, die bereits mit dem begründeten Verdacht einer schlafabhängigen Erkrankung überwiesen wurden. Meistens wurden die Untersuchungen von hoch spezialisierten Schlaflaboren und an Universitätskliniken durchgeführt. Die Prävalenz schwankte von 22% bis 97%. Da die Schlaf-Apnoe aus ihrer Definition keine eindeutig dichotome Erkrankung ist, wird es möglich, durch differentielle Vorselektion der einzelnen Studien eine unterschiedliche Mischung von Patienten mit verschiedenen Schweregraden mit nur scheinbar unterschiedlicher Prävalenz zu erhalten. Dies gilt insbesondere bei Missklassifikation von leichten Fällen der

Schlaf-Apnoe. In solchen Fällen sind sogar, was sonst nicht der Fall ist, Sensitivität und Spezifität vom Patientenmix bzw. der Prävalenz abhängig, welches bei unkritischer Übertragung der Ergebnisse unweigerlich zu einem Bias führen würde.

Die Daten zur Prävalenz der Schlaf-Apnoe sind nur sehr spärlich. Die hohe Prävalenz, wie sie in einigen Studien durch die Präselektion aufgrund der fachärztlichen klinischen Untersuchungen zustande kam, ist somit eher auf ein vergleichbares fachärztliches Setting übertragbar.

I C.6.1 Methodische Aspekte

Die Analyse der Studien zur Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms zeigt mehrere gravierende methodische Problemfelder. Allgemein zu konstatieren sind fehlende Power-Kalkulationen, kleine und eventuell verzerrte Stichproben, unklare oder fehlende Angaben zur Rekrutierung der Probanden und zur Auswertung bzw. Interpretation der Testergebnisse, mangelhafte Charakterisierung der Patienten, inadäquate statistische Auswertung und unzureichende Ergebnisdarstellung. Diese Mängel führten in der Regel zur schlechteren Qualitätseinstufung mit entsprechender Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft.

Zu bemängeln ist auch, dass fast alle eingeschlossenen Studien (mit Ausnahme von Lloberes et al. 1996) ausschließlich die diagnostische Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität) untersuchten. Weitere wesentliche Aspekte von diagnostischen Tests wurden aber außer Acht gelassen, etwa die Frage nach dem diagnostischen Impact oder dem Einfluss auf die therapeutischen Endpunkte.

Zwei methodische Aspekte sollen hier besonders hervorgehoben werden:

1. Simultane Aufzeichnung von PSG und Indextest
2. Messung der Übereinstimmung von PSG und Indextest

Zu 1: In zahlreichen Studien wurden simultan während der PSG-Aufzeichnung auch die Messungen für den Vergleichstest vorgenommen. Diese Vorgehensweise ist mit verschiedenen Problemen verbunden. Einerseits werden – dies trifft besonders für tragbare Geräte zu – Messungen unter Laborbedingungen vorgenommen, die unter Routinebedingungen bei den Patienten zuhause durchgeführt werden. Hierdurch wird die „Efficacy“, also die bestmögliche Leistungsfähigkeit des Tests ermittelt, nicht jedoch die diagnostische Aussagekraft unter Praxisbedingungen („effectiveness“). Das Beispiel der Studie von Baltzan (2000) zeigt, dass unter Praxisbedingungen mit veränderten Testeigenschaften kalkuliert werden muss; die Ergebnisse aus Simultanstudien sind nicht ohne weiteres auf Routinebedingungen übertragbar. Von diesem Vorbehalt ausgenommen sind Studien, die lediglich eine Reduktion des Auf-

wands einer PSG versuchen (Teilzeit-, bzw. Teilkanal-PSG), da diese ja weiterhin unter Laborbedingungen durchgeführt werden. Hier ist eine simultane Aufzeichnung unproblematisch.

Zu 2: Bland & Altman (1986) haben darauf hingewiesen, dass die Berechnung von Korrelationskoeffizienten (z.B. Spearman) zur Ermittlung der Übereinstimmung zwischen zwei Testverfahren irreführend sein kann. Unter Umständen kann eine Übereinstimmung suggeriert werden, die tatsächlich nicht vorhanden ist. Bland & Altman haben daher eine Methode vorgeschlagen, wie die Übereinstimmung und nicht der Zusammenhang gemessen werden kann. Die bloße Bestimmung von Korrelationskoeffizienten gilt als obsolet.

In der Tabelle 42 sind die Studien in chronologischer Reihenfolge aufgeführt, die entweder einen Korrelationskoeffizienten oder die Übereinstimmung nach Bland & Altman oder beides berechnet haben.

Tabelle 42: Korrelation und Übereinstimmung in Studien zur diagnostischen Genauigkeit verschiedener Methoden zur Diagnostik des OSAS im Vergleich zu PSG

Studie	Vergleich	Korrelation	Bland&Altman*
Krieger et al. 1985	Fluss-Volumenkurve	Keine signifikante Korrelation zwischen AI und FEF50/FIF50-Ratio	-
Svanborg et al. 1990	Tragbares Gerät	AI und Oxygen Desaturation Index (ODI): R2=0,41 (p<0,0001)	-
Redline et al. 1991	Tragbares Gerät	RDI-PSG und RDI-Gerät: r=0,96	-
Sériès et al. 1991	Teilzeit-PSG	PSG-tagsüber und PSG-Nacht: ≥0,9 (p<0,0001)	-
Sanders et al. 1991	Teilzeit-PSG	AHI-PSG halbe Nacht und AHI-PSG-ganze Nacht: r=0,97	-
Stoohs et al. 1992	Tragbares Gerät	ODI-MESAM und PSG-RDI: r=0,89	ODI-MESAM und PSG-RDI: -1,4 (-13,4;10,6)
Issa et al. 1993	Tragbares Gerät	RDI-PSG und RDI-Snoresat: r=0,94 (p<0,001) Spearman Rangkorrelation	-
Bernal et al. 1994	Teilzeit-PSG	PSG-ganze Nacht und PSG-Teilnacht: r=0,97 (p<0,0001) für AHI	-
Koziej et al. 1994	Tragbares Gerät	AHI-PSG und ODI-MESAM4: r=0,94	-
Duchna et al. 1995	Oximetrie	AHI-PSG und Desaturationen≥4%: r=0,85	-
Man et al. 1995	Tragbares Gerät	AHI-PSG und AHI-PolyG: r=0,97	2,29 (0,93;3,65) für AHI
White et al. 1995	Tragbares Gerät	AHI-NightWatch-System und AHI-PSG Labor / Zuhause: r=0,94 (p<0,001) / r=0,92 (p<0,001)	-

Studie	Vergleich	Korrelation	Bland&Altman*
Esnaola et al. 1996	Tragbares Gerät	AHI-PSG und ODI-MESAM4: $r=0,72$ (manuelle Auswertung)	-1,8 (-38;34,8) manuelle Auswertung
Lévy et al. 1996	Oximetrie	RDI-PSG und Delta-Index: $r=0,72$ ($p<0,0001$)	-
Persson et al. 1996	Teilzeit-PSG	PSG-tagsüber und PSG-Nacht (AHI): $r=0,8$ ($p<0,0001$)	-
Zucconi et al. 1996	Tragbares Gerät	-	6,27 (26,3;-13,8) für automatische Auswertung 0,08 (11,5;-11,6) für semi-automatische Auswertung
Gugger 1997	Nasale Atemdruckmessung	AHI-Autoset und AHI-PSG: $r=0,95$ ($p<0,001$)	4,2 (18,7;-10,3) für AHI
Parra et al. 1997	Tragbares Gerät	-	2,56 (-0,61;5,81) für AHI
Schäfer et al. 1997	Tragbares Gerät	ODI und PSG-RDI: $r=0,7$ ($p<0,0001$)	ODI und PSG-RDI: nur graphisch dargestellt; sehr weites CI (ca. -55 bis +50)
Hein et al. 1998	Teilkanal-PSG	-	Ca. -1 (± 10) (nur graphisch dargestellt) für AHI
Mayer et al. 1998	Tragbares Gerät	AHI-PSG und AHI-AutoSet: $r=0,874$	PSG und AutoSet: -9,6 (-42,2;23,7) für AHI
Baltzan et al. 2000	Oxmetrie	-	-5,4 (21;-31,7 für RDI)
Gómez et al. 2000	Tragbares Gerät	-	5,2 (0,97;9,4) für RDI-4%

* Angegeben ist die systematische Abweichung der Messwerte für den Vergleichstest zum Goldstandard. Ein negatives Vorzeichen bedeutet, dass die Ereignisse (meist AHI) unterschätzt werden, ein positives Vorzeichen bedeutet eine Überschätzung. Die Werte in Klammern beziehen sich auf das Konfidenzintervall (CI) oder die „limits of agreement“ (siehe Bland & Altman 1986).

Die Daten in der Tabelle zeigen qualitativ, dass zwischen den in den Studien ermittelten Korrelationskoeffizienten und den Abweichungen in der Bland & Altman-Statistik oft kein aussagekräftiger Zusammenhang besteht. Vor 1996 wurde die (bereits 1984 erstmals publizierte) Methode von Bland & Altman offenbar kaum verwendet; seit 1997 wird sie konsistent angewandt.

I C.6.2 Tragbare Geräte

Für den Vergleich Polysomnographie mit tragbaren Geräten liegt die größte Anzahl von Studien vor (insgesamt 16 Studien).

Gewichtige Abweichungen lagen bei den einzelnen Studien bezüglich der Definition vor, ab welchem Apnoeindex, zum Teil unter Berücksichtigung des Apnoe-Hypopnoe-Index, von einer Schlaf-Apnoe auszugehen ist. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, führten wir Metaanalysen stratifiziert nach einem Apnoeindex bzw. Apnoe-Hypopnoe-Index von mindestens fünf, mindestens zehn und mindestens 15

und mindestens 20 durch. Eine getrennte Auswertung für die unterschiedlichen verwendeten tragbaren Geräte konnte wegen unzureichend vorhandener Studien nicht durchgeführt werden.

Die diagnostische Genauigkeit der tragbaren Geräte liegt je nach AHI-Schwellenwert bei 86-93% Sensitivität und 71-86% Spezifität relativ hoch. Insbesondere wenn Patienten mit hoher A-priori-Wahrscheinlichkeit gezielt untersucht werden, z.B. bei spezialisierten Fachärzten oder Einrichtungen mit Schlaflabor, ist mit Ergebnissen zu rechnen, die nahe an die diagnostische Genauigkeit der Polysomnographie reichen.

Insgesamt schneiden die tragbaren Geräte im Vergleich zu den anderen untersuchten Methoden im Vergleich zur PSG am besten ab. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass die meisten der Studien im Laborsetting (s.o.) durchgeführt wurden, somit die Übertragbarkeit auf Routinebedingungen unklar ist.

I C.6.3 Oximetrie

Insgesamt elf Studien vergleichen die Polysomnographie mit Oximetrie.

In die Auswertung der Metaanalyse wurden acht Studien aufgenommen. Das gepoolte Ergebnis der Meta-Analyse weist eine deutlich schlechtere diagnostische Wertigkeit der Oximetrie im Vergleich zu tragbaren Geräten auf Sensitivität 67%, Spezifität 77%. Bei in den Studien vorliegender Prävalenz von mindestens 41% können die Ergebnisse mit den klinischen Situationen verglichen werden, in denen vorselektierte Patienten, wie es z.B. bei spezialisierten Fachärzten oder Einrichtungen mit Schlaflabor der Fall ist, untersucht werden.

Die diagnostische Genauigkeit muss als unzureichend betrachtet werden, wenn Patienten eine PSG erspart oder mittels Oximetrie die Diagnostik zuhause durchgeführt werden soll.

I C.6.4 Sonstige Vergleiche

Die Ergebnisse der übrigen Vergleiche basieren im wesentlichen auf Studien, die trotz vergleichbarer Fragestellung im Setting und dem selektierten Patientengut deutliche Heterogenitäten aufwiesen. Deshalb erschienen weitere Metaanalysen nicht sinnvoll.

Studien zur Teilkanal-PSG deuten auf eine gute Möglichkeit, vor allem bei moderater bis schwerer Ausprägung des Schlaf-Apnoe-Syndroms, zur korrekten Diagnose der Schlaf-Apnoe zu gelangen. Gerade die hohe Spezifität des Verfahrens lässt diese

Methode als geeignet erscheinen, als Instrument zur Bestätigung einer Schlaf-Apnoe zu fungieren. Die einzige Studie, die auch die Outcomes der Patienten ansatzweise untersuchte, war die von Lloberes et al. 1996). Demnach wäre bei 25% der Patienten aufgrund von Diskrepanzen zwischen den Befunden dennoch ein komplettes PSG nötig geworden; umgekehrt wären 81% der Patienten korrekt einer Therapie zugeführt worden, bei 2 Patienten wäre die Therapie nicht notwendig gewesen. Da keine Vergleichszahlen aus anderen Studien zu diesem diagnostischen Impact vorliegen, können diese Zahlen nicht weiter kommentiert werden.

Die Ergebnisse der Teilzeit-PSG sind ausgesprochen heterogen. Die hohe Spezifität der Teilzeit-PSG in den ersten Stunden des Schlafes in der Nacht lässt diese Methode als geeignetes Instrument zur Bestätigung einer Schlaf-Apnoe erscheinen. Die Studien, die eine Teilzeit-Polysomnographie am Tage beurteilen, zeigen eine sehr gute Sensitivität. Alle positiven Fälle müssten jedoch bei nur eingeschränkter Spezifität einer kompletten Polysomnographie zur Diagnosesicherung unterzogen werden.

Problematisch beim Ansatz der Teilzeit-PSG, insbesondere wenn die Nachthälften geteilt werden, ist das asymmetrische Auftreten von REM-Schlafphasen. Diese führen, wie verschiedene Studien gezeigt haben, zu einem Auseinanderfallen der Anzahl gemessener Apnoen und Hypopnoen und dem jeweiligen Krankheitswert.

Die Studien, die zur Diagnose eines Schlaf-Apnoe-Syndrom Volumen-Flusskurven heranziehen, erzielen nur sehr niedrige Sensitivitäten und einen niedrigen prädiktiven Wert. Aus diesem Grund scheidet Volumen-Flusskurven als Suchtest für die Schlaf-Apnoe aus. Das Konzept ist auch pathophysiologisch nicht spezifisch genug, da Sägezahnzeichen auch bei anderen Atmungsstörungen auftreten können. Bezeichnend ist, dass alle Studien hierzu aus den 1980er Jahren stammten, das Verfahren zur Diagnose der Schlaf-Apnoe heute offenbar nicht mehr angewandt wird.

Lediglich eine Studie konnte zur Messung des Atemvolumens bzw. des Atemdruckes eingeschlossen werden. Konzeptionell ist diese Methode nicht mit der Fluss-Volumenkurve zu vergleichen, da Fluktuationen des Atemflusses bzw. -drucks durch eine nasale Sonde gemessen werden. Die einzige Studie hierzu zeigte zwar eine numerisch hohe Testgenauigkeit (Sensitivität 97%, Spezifität 77%), eine generalisierbare Aussage ist jedoch aufgrund der methodischen Limitationen nicht möglich.

Studien, die klinische Merkmale, die während Anamnese und körperlicher Untersuchung gewonnen wurden, zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe heranziehen, zeigen eine nicht ausreichende Sensitivität, um den Einsatz als Screeningmethode zu rechtfertigen. Bei zusätzlichem Einsatz weiterer Diagnostikmethoden, wie z.B. die Oximetrie, lassen sich jedoch deutlich bessere Ergebnisse in Bezug auf die Sensitivität erzielen.

Einige Ergebnisse von Modellen zur Vorhersagbarkeit einer Schlaf-Apnoe zeigen, insbesondere wenn sie mit Ergebnissen einer zusätzlich durchgeführten Oximetrie

kombiniert werden, eine hohe Sensitivität und Spezifität. Somit ließe sich eine angemessene Screeningmethode zur Diagnose der Schlaf-Apnoe postulieren (Ein Modell mit einer Sensitivität von lediglich 28% ohne Oximetrie erfüllt hingegen dazu nicht die Voraussetzungen.).

Einen interessanten Ansatz einer neuen diagnostischen Methode zeigen die Ergebnisse der Studie mittels eines Neuronalen Netzes auf. Die Sensitivität zur Detektion einer Schlaf-Apnoe-Syndroms ist bei einer guten Spezifität ausgesprochen hoch und erscheint dadurch als Werkzeug zum Ausschluss der Schlaf-Apnoe geeignet. Aber auch hier gilt, dass der Diagnoseansatz noch als experimentell einzustufen ist und daher noch nicht geeignet für den Routineeinsatz ist.

Die Herzschlagvariabilität scheint bei guten Ergebnissen in der Sensitivität ein potenziell geeignetes Werkzeug zum Ausschluss eines Schlaf-Apnoe-Syndroms darzustellen. Bisher ist der Diagnoseansatz jedoch noch als experimentell einzustufen und daher noch nicht geeignet für den Routineeinsatz.

I C.7 Schlussfolgerungen

Die eingangs gestellten Forschungsfragen lassen sich somit wie folgt beantworten:

1. Analyse der diagnostischen Wertigkeit von Studien, die alternative diagnostische Verfahren mit dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms untersuchen.

In den NUB-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist eine Stufendiagnostik zur Diagnostik der Schlaf-Apnoe empfohlen. Die dort vorgeschlagene Kaskade von Anamnese, klinischen Assessment über Screeningverfahren und Polysomnographie zur Diagnose der Schlaf-Apnoe kann in ihrer Angemessenheit durch die hier vorliegenden Auswertungen der Studien nur bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der Verfahren eingeschätzt werden. Zudem wurde in den Studien in der Regel mit dem AHI als diagnostisches Kriterium operiert, die klinische Symptomatik wurde lediglich über Einschlusskriterien kontrolliert. Die Ergebnisse beziehen sich jedoch auf den AHI, nicht auf die Klinik.

Nur aufgrund von Anamnese und klinischem Assessment sind keine ausreichenden Sensitivitäten zur Screening der Diagnostik der Schlaf-Apnoe zu erreichen, obwohl tatsächlich sehr erfahrene Ärzte schon ein "gutes Gespür" anhand von "Basisdaten" zeigen können (vgl. u.a. Hoffstein 1993). Nach Anamnese und klinischem Assessment folgen spezifische Untersuchungen mit vereinfachten apparativen Verfahren (tragbare, ambulante Geräte). Daraus lässt sich ableiten, dass es nicht sinnvoll ist, die ersten beiden „NUB-Stufen“ getrennt zu betrachten.

Die in den Studien vorgestellten Verfahren zeigen zum Teil gute Ansätze, die einen Einsatz als „Screeningmethode“ möglich erscheinen lassen. Insbesondere portable Messinstrumente, die zur Messung mehrere Kanäle verwenden, zeigen in den Studien ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität. Dadurch sind diese Geräte potenziell für das case-finding der Schlaf-Apnoe geeignet. Allerdings wurden die meisten Studienergebnisse im Laborsetting gewonnen, so dass die Übertragbarkeit auf eine Diagnostik im häuslichen Umfeld der Patienten nicht von vorneherein ohne Einbußen bei der diagnostischen Genauigkeit angenommen werden kann. Zudem werden meist Surrogatendpunkte (AHI/RDI) verwendet. Die Studienergebnisse legen auch nahe, nicht im Hinblick auf die Diagnostik zwischen den NUB-Stufen 3 und 4 zu unterscheiden, vielmehr sollte die (ambulante) Diagnostik mit portablen Geräten Patienten identifizieren, die dann im Rahmen einer Polysomnographie differentiell diagnostiziert und auf eine Therapie eingestellt werden.

Die diagnostische Wertigkeit der alleinigen Oximetrie ist im Vergleich zu tragbaren Geräten deutlich schlechter und als alleinige Methode zur Diagnose des OSAS nicht geeignet.

Zu den weiteren Verfahren gibt die Literaturlage nur einige Hinweise. Ergebnisse der Teilzeit-PSG in der Nacht lassen diese Methode als bedingt geeignet erscheinen, als Instrument zur Bestätigung einer Schlaf-Apnoe zu fungieren. Durch das unregelmäßige Auftreten von REM-Schlafphasen können jedoch die Testergebnisse ihre Aussagekraft einbüßen. Die Ergebnisse der Teilzeit-PSG am Tage hingegen zeigen eine gute Ausschlussqualität, wobei positive Fälle jedoch einer kompletten Polysomnographie zur Diagnosesicherung unterzogen werden müssten. Ergebnisse der Teilkanal-PSG deuten auf eine Möglichkeit, vor allem bei moderater bis schwerer Ausprägung des Schlaf-Apnoe-Syndroms, zur korrekten Diagnose der Schlaf-Apnoe zu gelangen. Gerade die hohe Spezifität des Verfahrens lässt diese Methode als geeignet erscheinen, als Instrument zur Bestätigung einer Schlaf-Apnoe zu fungieren. Weitere Verfahren wie Messung der Herzschlagvariabilität und Neuronale Netze scheinen vielversprechend zum Nachweis einer Schlaf-Apnoe, sind aber noch in einem eher experimentellen Stadium der Messmethodik. Die Ergebnisse der übrigen spezifischen Verfahren (Modelle der Vorhersagbarkeit, Messung der Volumen-Flusskurven, klinischer Eindruck, Fragebögen) scheinen zum Nachweis oder der Ausschlussdiagnostik einer Schlaf-Apnoe weniger geeignet. Ein sicherer Nachweis oder der Ausschluss einer Schlaf-Apnoe erfolgt in begründeten Fällen mit einer vollständigen nächtlichen Polysomnographie. Ebenso ist zur Therapiekontrolle eine vollständige nächtliche Polysomnographie zur Dokumentation der Ausgangssituation erforderlich (s. therapeutischer Teil des HTA-Berichtes).

2. Inwieweit lassen sich die Ergebnisse der Studien auf Alltagsbedingungen im ambulanten Setting übertragen?

Die Faktoren Qualifikation und Grad der Standardisierung einerseits, Prävalenz und damit der Einfluss auf die Posttest-Wahrscheinlichkeit andererseits beeinflussen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Alltagsbedingungen. Fast alle hier vorgestellten Studien bezogen sich auf ein ausgewähltes Patientengut. In der Regel wurden Patienten untersucht, die bereits mit dem begründeten Verdacht einer schlafabhängigen Erkrankung überwiesen wurden. Meistens wurden die Untersuchungen von hoch spezialisierten Schlaflaboren und an Universitätskliniken mit entsprechend hoher Prävalenz durchgeführt. Die hohe Prävalenz, wie sie in einigen Studien durch die Präselektion aufgrund der fachärztlichen klinischen Untersuchungen zustande kam, ist somit eher auf ein vergleichbares fachärztliches Setting übertragbar.

3. Welcher Forschungsbedarf lässt sich für alternative diagnostische Verfahren neben dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms identifizieren?

Um die guten Ergebnisse der alternativen diagnostischen Verfahren zu untermauern, wären für die vorgestellten Verfahren prospektive Multicenterstudien mit repräsentativem Patientengut und patientenrelevanten Endpunkten wünschenswert. Darin sollten aber nicht nur diagnostische Genauigkeit, sondern auch der Einfluss der Diagnostik auf die weitere diagnostische Kaskade und auf die Therapie(outcomes) untersucht werden.

4. Welche Schlussfolgerungen können bezüglich der Durchführbarkeit von alternativen diagnostischen Verfahren neben dem Goldstandard der Polysomnographie zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms gezogen werden?

Die in den Studien vorgenommenen nächtlichen Polysomnographien wurden sowohl an Kliniken als auch an spezialisierten Schlaflaboren durchgeführt. In allen Fällen wurden die technischen Voraussetzungen zur Durchführung einer vollständigen nächtlichen Polysomnographie erfüllt. Aus technischer Sicht ist eine Anbindung eines spezialisierten Schlaflabors an eine Klinik nicht erforderlich. Aus medizinischer Sicht kann in Einzelfällen bei zusätzlich bestehenden Risikofaktoren (z.B. bei dekompensierter Herzinsuffizienz) eine nächtliche Polysomnographie im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes indiziert sein.

I C.8 Literaturverzeichnis

Allgemeine Literatur

1. Ambrogetti A, Olson LG, Saunders NA. Differences in the symptoms of men and women with obstructive sleep apnoea. *Aust NZ J Med* 1991;21:863–6.
2. American Sleep Disorders Association: International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual. Rochester 1990.
3. Bassetti C, Gugger M. Hypersomnie – Ätiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie der exzessiven Schläfrigkeit. *Therap Umschau* 2000;57:421-9.
4. Baxxt , WG. Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991;115:843-8
5. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Hedner J, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Occurrence and Correlates of Sleep Disordered Breathing in the Australian Town of Busselton: A Preliminary Analysis. *Sleep* 1993;16:S3-S5.
6. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 1999;66:440-7.
7. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnoe. *Epid Rev* 1994;16:210-27.
8. Bridgman SA, Dunn KM, Ducharme F. Surgery for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
9. Büchner N, Sanner B, Burmann-Urbanek M, Zidek W. Obstructive sleep apnea and hypertension. Diagnostic procedure--exclusion of risk factors-nCPAP treatment. *Fortschr Med* 1998;116:24-7.
10. Catterall JR, Calvery PMA, Shapiro CM, Flenly DC, Douglas NJ. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:86–8.
11. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Sforza E, Liegeon MN, Krieger J. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:2578-82

12. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;344:653-5.
13. Ferber R, Millman R, Coppola M et al. ASDA standards of practice. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994;17:272-7.
14. Ferini-Strambi L et al. Epidemiological Study on Snoring and Obstructive Sleep Apnoea in Italian Middle Aged Men. *Eur Resp J Suppl* 1993;6:577s
15. Ficker JH. Oszilloresistometrie beim Schlafapnoe-Syndrom. Thieme 2000.
16. Findley L, Unverzagt M, Guchu R, Fabrizio M, Buckner J, Suratt P. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnoea and narcolepsy. *Chest* 1995;108:619-24.
17. Fischer J. et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nächtlicher Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen. *Pneumologie* 1994;48:324-7.
18. Fritsch K, Bloch KE. Nichtoperative Alternativen zum CPAP in der Therapie des obstruktiven Schlafapnoe Syndroms. *Therap Umschau* 2000;57:449-53.
19. Hein H. et al. Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Therapie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen. *Atemw Lungenkrkh* 1994;10:580-8.
20. Horne JA, Reyner LA. Sleep related vehicle accidents. *BMJ* 1995;310:565-7.
21. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep* 2000;23:383-9.
22. Jennum P, Hein HO, Suadican P, Gyntelberg F. Cardiovascular risk factors in snorers. A cross sectional Study of 3323 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. *Chest* 1992;102:1371-6.
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
24. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep* 2002;25:499-506.
25. Kendrick AH, Wiltshire N, Catterall JR. The Scoring of Hypopnoeas During Sleep. *Eur Resp J* 1993;6:578.
26. Konietzko N, Teschler H, Freitag L. Schlafapnoe. Springer 1998, 2. Aufl.

27. Langevin B, Sukkar F, Leger P, Guez A, Robert D. Sleep apnea syndrom (SAS) of specific etiology: review and incidence from sleep laboratory. *Sleep* 1992;15(Supp. 6):S25-S32.
28. Lauber B. et al. Aktuelle Diagnostik und Therapie von Lungenerkrankungen. Braun Fachverlage 1994.
29. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1983;6:312-8.
30. Lindberg E, Elmasry A, Gislason T, Janson C, Bengtsson H, Hetta J, Nettelbladt M, Boman G. Evolution of sleep apnea syndrom in sleepy snorers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:2024-7.
31. Meier-Ewert K. Tagesschläfrigkeit. Weinheim 1989.
32. Metes A, Ohki M, Cole P, Haight JSJ, Hoffstein V. Snoring, apnea and nasal resistance in men and women. *J Otolaryngol* 1991;20:57–61.
33. Milman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995;107:362–6.
34. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for sleep apnoe syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
35. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, Caulet M. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ* 1997;314:860-3.
36. Orth M, Kotterba S, Duchna HW, de Zeeuw J, Schultze-Werninghaus G, Rasche K. Obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom – geschlechtsspezifische Unterschiede. *Somnologie* 2000;4:3–6.
37. Orth M, Rasche K, Bauer TT, Duchna HW, Kollhosser P, Schultze-Werninghaus G. Geschlechtsspezifische Schlafanamnese bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom? *WMW* 1996;146:357–8.
38. Partinen M, Telakivi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Do people know about their snoring? In: CH Chouard (Hrsg.) *Chronic Rhonchopathy*. London: John Libbey Ltd, 1988, pp. 93-96.
39. Peter J, Blanke J, Cassel W, Clarenbach P, Elek H, Faust M, Fietze I, Lund R, Mahlo HW, Mayer G, et al. Empfehlungen zur ambulanten Diagnostik der Schlafapnoe. *Med Klin* 1992;87:310-7.

40. Pirsig W. Schlafbezogene Atmungsstörungen. HNO 1999;47:221-2.
41. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrom. Clinics in Chest Medicine 1998;19:1-19.
42. Roth T. et al. Daytime Sleepiness and Alertness. Princ Pract Sleep Med 1989:14-23.
43. Salmi T, Partinen M, Hyypäe M, Kronholm E. Automatic analysis of static charge sensitive bed (SCSB) recordings in the evaluation of sleep-related apneas. Acta Neurol Scand 1986;74:360-4.
44. Schäfer H, Ewig S, Hasper E, Luderitz B. Sleep apnea and chronic obstructive respiratory tract disease (COPD): diagnostic and therapeutic consequences. Pneumologie 1996;50:278-85.
45. Schäfer J. Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege. Thieme 1996.
46. Siegrist J, Peter J, Himmelmann J, Geyer S. Erfahrungen mit einem Anamnesebogen zur Diagnostik der Schlafapnoe. Prax Klin Pneumol 1987;41:357-63.
47. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. Sleep 1996;19:104-15.
48. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Resp Crit Care Med 1996;154:279-89.
49. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by CPAP applied through the nares. Lancet 1981;1:862-65.
50. Thurnheer R. Diagnose des Schlafapnoe Syndroms – Rolle des Hausarztes. Therap Umschau 2000;57:439-43.
51. Ullmer E, Soler M. Vom einfachen Schnarchen zum Schlafapnoe Syndrom – klinisches Spektrum. Therapeutische Umschau 2000;57:430-4.
52. Verse T, Pirsig W, Junge-Hülsing B, Kroker B. Validierung einer 7kanaligen ambulanten Polygraphieeinheit. HNO 1999;47:249-55;256-61.
53. West P, George C, Kryger M. Dynamic in vivo response characteristics of three oximeters: Hewlett-Packard 47201A, Biox III, and Nellcor N-100. Sleep 1987;10:263-71.
54. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

55. Wiggins CL, Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Samet JM. Comparison of self and spouse reports of snoring and other symptoms associated with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1990;13:245-52.
56. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
57. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
58. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.

Methodische Literatur

1. Bland JM & Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
2. Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, Hensley MJ, McKeon JL, Muree-Allen K, Gyulay SG. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:14-8.
3. Hasselblad V, Hedges LV. Meta-analysis of screening and diagnostic tests. *Psychol Bull* 1995;117:167-78.
4. Helou A, Perleth M, Bitzer EM, Dörning H, Schwartz FW. Methodische Qualität ärztlicher Leitlinien in Deutschland. Ergebnisse einer systematischen Untersuchung deutscher Leitlinienberichte im Internet. *Z ärztl Fortbild Qual sich* 1998;92:421-8.
5. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, Lau J. Guidelines for meta-analysis evaluating diagnostic tests. *Ann Int Med* 1994;120:667-76.
6. Kent DL, Larson EB. Disease, level of impact, and quality of research methods. Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1992;27:245-54.
7. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen im Auftrag der Arbeitsgruppe „Methoden der Prognose- und Entscheidungsfindung“ in der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. (GMDS). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. 1989.

8. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into summary ROC curve: data analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-316.
9. Ollenschläger G, Helou A, Kostovic-Cilic L, Perleth M, Raspe HH, Rienhoff O, Selbmann HK, Oesingmann U. Die Checkliste zur methodischen Qualität von Leitlinien. Ein Beitrag zur Qualitätsförderung ärztlicher Leitlinien. *Z ärztl Fortbild Qual sich* 1998;92:191-4.
10. Rutter CM, Gatsonis CA. Regression methods for meta-analysis of diagnostic test data. *Acad Radiol* 1995;2:48-56.
11. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. Evidence-based Medicine. How to practice & teach EBM. New York-Edinburgh-London: Churchill Livingstone 1997.

Eingeschlossene Studien

1. Baltzan MA, Verschelden P, Al-Jahdali H, Olha AE, Kirnoff RJ. Accuracy of Oximetry with Thermistor (OxiFlow) for Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea. *Sleep* 2000;23:61-9.
2. Bernal CC, Capote Gil F, Cano Gomez S, Sanchez Armengol A, Medina Gallardo JF, and Castillo Gomez J. Brief polysomnographic studies in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1994;30:390-3.
3. Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM, Marco J, Fuentes I, Sergado A. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea Syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies? *Thorax* 1999;54:968-71.
4. Douglas NJ, Thomas S, and Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.
5. Duchna HW, Rasche K, Orth M, and Schultze-Werninghaus G. Sensitivity and specificity of pulse oximetry in diagnosis of sleep-related respiratory disorders. *Pneumologie* 1995;49 Suppl 1:113-5.
6. el-Solh AA; Mador MJ; Ten-Brock E; Shucard DW Abul-Khoudoud M; Grant BJ. Validity of neural network in sleep apnea. *Sleep* 1999;22:105-11.
7. Emsellem HA, Corson WA, Rappaport BA, Hackett S, Smith LG, and Hausfeld JN. Verification of sleep apnea using a portable sleep apnea screening device. *South Med J* 1990;83:748-52.

8. Esnaola S, Duran J, Infante-Rivard C, Rubio R, and Fernandez A. Diagnostic accuracy of a portable recording device (MESAM IV) in suspected obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1996;9:2597-605.
9. Gómez AJ, Gómez RG, Alfayate RC, Renández CR, Rozas SF, Pérez MMG. Validación de un sistema portátil de registro de tres canales (Oxyflow, Edentec) para el diagnóstico del síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2000;36:7-12.
10. Gonzalez-Moro JMR, de Lucas Ramos P, Sanchez Juanes MJ, Izquierdo Alonso JL, Peraita Adrados R, and Cubillo MarcosJM. Usefulness of the visual analysis of night oximetry as a screening method in patients with suspected clinical obstructive sleep apnea syndrome. *ArchBronconeumol* 1996;32:437-41.
11. Gugger M. Comparison of ResMed Autoset (version 3.03) with polysomnography in the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:587-91.
12. Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ, King MT, Allen KM, and Saunders NA. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:50-3.
13. Haponik EF, Smith PL, Meyers DA, and Bleecker ER. Evaluation of sleep-disordered breathing. Is polysomnography necessary? *Am J Med* 1984;77:671-7.
14. Haraldsson PO, Carenfelt C, Knutsson E, Persson HE, and Rinder J. Preliminary report: Validity of symptom analysis and daytime polysomnography in diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 1992;15:261-3.
15. Hein H; Abdallah C; Jugert C; Kuziek G; Magnussen H. Validierung eines Screening-Gerätes zur Diagnostik und Therapiekontrolle schlafbezogener Atemstörungen. *Somnologie* 1998;2/4:189-93
16. Hida W, Shindoh C, Miki H, Kikuchi Y, Okabe Shinchi, Taguchi O, Takishima T, and Shirato K. Prevalence of sleep apnea among Japanese industrial workers determined by a portable sleep monitoring system. *Respiration* 1993;60:332-7.
17. Hoffstein V and Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:118-22.
18. Hoffstein V, Wright S, and Zamel N. Flow-volume curves in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:957-60.
19. Issa FG, Morrison D, Hadjuk E, Iyer A, Feroah T, and Remmers JE. Digital monitoring of sleep-disordered breathing using snoring sound and arterial oxygen saturation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1023-9.

20. Koziej M, Cieslicki JK, Gorzelak K, Sliwinski P, and Zielinski J. Hand-scoring of MESAM 4 recordings is more accurate than automatic analysis in screening for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1994;7:1771-5.
21. Krieger J, Weitzenblum E, Vandevenne A, Stierle JL, and Kurtz D. Flow-volume curve abnormalities and obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1985;87:163-7.
22. Kushida CA, Efron B, and Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997;127:581-7.
23. Levy P, Pepin JL, Deschaux-Blanc C, Paramelle B, and Brambilla C. Accuracy of oximetry for detection of respiratory disturbances in sleep apnea syndrome. *Chest* 1996;109:395-9.
24. Lloberes P, Montserrat JM, Ascaso A, Parra O, Granados A, Alonso P, Vilaseca I, and Rodriguez-Roisin R. Comparison of partially attended night time respiratory recordings and full polysomnography in patients with suspected sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1996;51:1043-7.
25. Man GC and Kang BV. Validation of a portable sleep apnea monitoring device. *Chest* 1995;108:388-93.
26. Mayer P; Meurice JC; Philip-Joet F; Cornette A Rakotonanahary D; Meslier N; Pepin JL; Levy P; Veale D. Simultaneous laboratory-based comparison of Res-Med Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1998;12:770-5.
27. Parra O; Garcia-Escasans N; Montserrat JM Garcia Eroles L; Ruiz J; Lopez JA; Guerra JM; Sopena JJ. Should patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies? *Eur Respir J*. 1997;10:1720-4.
28. Persson HE and Svanborg E. Sleep deprivation worsens obstructive sleep apnea. Comparison between diurnal and nocturnal polysomnography. *Chest* 1996;109:645-50.
29. Rauscher H, Popp W, and Zwick H. Flow-volume curves in obstructive sleep apnea and snoring. *Lung* 1990;168:209-14.
30. Redline S, Tosteson T, Boucher MA, and Millman RP. Measurement of sleep-related breathing disturbances in epidemiologic studies. Assessment of the validity and reproducibility of a portable monitoring device. *Chest* 1991;100:1281-6.

31. Roche F; Gaspoz JM; Court-Fortune I; Minini P Pichot V; Duverney D; Costes F; Lacour JR; Barthelemy JC. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999;100:1411-5.
32. Ross, SD, Allen IE, Harrison KJ, et al. Systematic Review of the Literature Regarding the Diagnosis of Sleep Apnea. Evidence Report/Technology Assessment No. 1. (Prepared by MetaWorks Inc. Under Contract No. 290-97-0016.) AHCPR Publication No. 99-E002. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research. February 1999.
33. Sanders MH, Black J, Costantino JP, Kern N, Studnicki K, and Coates J. Diagnosis of sleep-disordered breathing by half-night polysomnography. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1256-61.
34. Schäfer H; Ewig S; Hasper E; Luderitz B. Predictive diagnostic value of clinical assessment and nonlaboratory monitoring system recordings in patients with symptoms suggestive of obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997;64:194-9.
35. Scharf SM, Garshick E, Brown R, Tishler PV, Tosteson T, and McCarley R. Screening for subclinical sleep-disordered breathing. *Sleep* 1990;13:344-53.
36. Series F, Cormier Y, and La Forge J. Validity of diurnal sleep recording in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:947-9.
37. Series F, Marc I, Cormier Y, and La Forge J. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:449-53.
38. Shore ET and Millman RP. Abnormalities in flow-volume loop in obstructive sleep apnea sitting and supine. *Thorax* 1984;39:775-9.
39. Stoohs R and Guilleminault C. MESAM 4: An ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest* 1992;101:1221-7.
40. Svanborg E, Larsson H, Carlsson-Nordlander B, and Pirskanen R. A limited diagnostic investigation for obstructive sleep apnea syndrome. Oximetry and static charge sensitive bed. *Chest* 1990;98:1341-5.
41. Vaidya AM, Petruzzelli GJ, Walker RP, McGee D, and Gopalsami C. Identifying obstructive sleep apnea in patients presenting for laser-assisted uvulopalatoplasty. *Laryngoscope* 1996;106:431-7.
42. Verse T, Pirsig W, Junge-Hülsing B, Kroker B. Validation of the POLY-MESAM Seven-Channel Ambulatory Recording Unit. *Chest* 2000;117:1613-8.

43. Viner S, Szalai JP, and Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991;115:356-9.
44. White DP, Gibb TJ, Wall JM, and Westbrook PR. Assessment of accuracy and analysis time of a novel device to monitor sleep and breathing in the home. *Sleep* 1995;18:115-26.
45. Zamarrón C, Romero PV, Rodríguez JR, Gude F. Oximetry spectral analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Colch)*. 1999;97:467-73.
46. Zucconi M, Ferini-Strambi L, Castronovo V, Oldani A, and Smirne S. An unattended device for sleep-related breathing disorders: validation study in suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996;9:1251-6.

Ausgeschlossene Studien

1. Acebo C, Watson RK, Bakos L, and Thoman EB. Sleep and apnea in the elderly: Reliability and validity of 24-hour recordings in the home. *Sleep* 1991;14:56-64. (Ausschlussgrund: Experimentelle Machbarkeitsstudie)
2. Alonso Álvarez ML, Fernandez Martinz de Septiem C, Alonso Mediavilla C, Martinez González M, Teran Santos J, Rodriguez Pascual L, Cordero Guevara J. Validation of half-night polysomnography for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2000;36:180-5. (Ausschlussgrund: Inadäquate statistische Auswertung)
3. Bradley PA, Mortimore IL, and Douglas NJ. Comparison of polysomnography with ResCare Autoset in the diagnosis of the sleep apnoea/Hypopnoea syndrome. *Thorax* 1995;50:1201-3. (Ausschlussgrund: Keine Prävalenzangabe, widersprüchliche Zahlenangaben, Daten nicht extrahierbar)
4. Carrasco O, Montserrat JM, Lloberes P, Ascasco C, Ballester E, Fornas C, and Rodriguez-Rosin R. Visual and different automatic scoring profiles of respiratory variables in the diagnosis of sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996;9:125-30. (Ausschlussgrund: Keine Datenextraktion möglich)
5. Cohrs S, Hwerrendorf G, Kinkelbur J, Titkemeyer M, Hajak G. Validierung eines ambulanten Screeninggerätes für schlafbezogene Atmungsstörungen: APNOESCREEN I®. *Somnologie* 1998;2:8-13. (Ausschlussgrund: Unklares Studiendesign (prospektiv, retrospektiv), Herleitung der Testgüte unklar)
6. Fanfulla F, Patruno V, Bruschi C, and Rampulla C. Obstructive sleep apnoea syndrome: is the "half-night polysomnography" an adequate method for evaluat-

- ing sleep profile and respiratory events? *Eur Respir J* 1997;10:1725-9. (Ausschlussgrund: Keine Datenextraktion möglich)
7. Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, and Walker JM. Ear oximetry to detect apnea and differentiate rapid eye movement (REM) and Non-REM (NREM) sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. *Chest* 1986;89:533-9. (Ausschlussgrund: Fragestellung nicht relevant)
 8. Finke R, Jurczok A, and Matthys H. Clinical experience with the apnea check system in screening for sleep apnea. *Pneumologie* 1993;47 Suppl 1:119-21. (Ausschlussgrund: Die Ergebnisse sind anhand der publizierten Daten nicht nachvollziehbar.)
 9. Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, Lebeau B, and Guilleminault C. A laboratory validation study of the diagnostic mode of the Autoset system for sleep-related respiratory disorders. *Sleep* 1996;19:502-5. (Ausschlussgrund: Daten nicht extrahierbar)
 10. Garcia Diaz EM, Capote Gil F, Cano Gomez S, Sanchez Armengol A, Carmona Bernal C, and Soto Campos JG. Respiratory polygraphy in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1997;33:69-73. (Ausschlussgrund: Unklare Angaben zur Datenauswertung, erhebliche methodische Mängel)
 11. Gyulay S, Gould D, Sawyer B, Pond D, Mant A, and Saunders N. Evaluation of a microprocessor-based portable home monitoring system to measure breathing during sleep. *Sleep* 1987;10:130-42. (Ausschlussgrund: Die Ergebnisse sind anhand der publizierten Daten nicht nachvollziehbar. Es wurde keine Polysomnographie als Goldstandard zum Vergleich durchgeführt. Alle 14 untersuchten Patienten waren mit der Diagnose Schlaf-Apnoe vordiagnostiziert.)
 12. Hamm M, Krause J, Felsmann M, Barnstorf D, Kothe R, and Fabel H. A computerized processing unit for ambulatory diagnosis of sleep apnea and nocturnal hypoxemia. *Pneumologie* 1990;44 Suppl 1:627-8. (Ausschlussgrund: Die Ergebnisse sind anhand der publizierten Daten nicht nachvollziehbar. Es wurde keine Polysomnographie als Goldstandard zum Vergleich durchgeführt.)
 13. Hilton MF, Bates RA, Godfrey KR, Chappell MJ, Cayton RM. Evaluation of frequency and timefrequency spectral analysis of heart rate variability as a diagnostic marker of the sleep apnoea syndrome. *Med. Biol. Eng. Comput.* 1999;37:760-9. (Ausschlussgrund: Studie untersucht lediglich technische Aspekte.)
 14. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5. (Ausschlussgrund: Die publizierten Daten sind nicht ausreichend zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität.)

15. Kiely JL, Delahunty C, Matthews S, and McNicholas WT. Comparison of a limited computerized diagnostic system (ResCare AUTOSSET) with polysomnography in the diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996;9:2360-4. (Ausschlussgrund: Keine Angaben zur Prävalenz, Daten daher nicht extrahierbar)
16. Mykityn IJ, Sajkov D, Neill AM, McEvoy RD. Portable Computerized Polysomnography in Attended and Unattended Settings. *Chest* 1999;115:114-22. (Ausschlussgrund: Studie ist zunächst nur experimentell und anhand der publizierten Daten sind die Ergebnisse nicht vollständig nachvollziehbar)
17. Olson LG; Ambrogetti A; Gyulay SG. Prediction of sleep-disordered breathing by unattended overnight oximetry. *J Sleep Res* 1999;8:51-5. (Ausschlussgrund: Daten wurden teilweise retrospektiv betrachtet. Die Auswertung der Diagnostik erfolgte anhand nicht standardisierter und nicht nachprüfbarer Funktionen.)
18. Pepin JL, Levy P, Lepaulle B, Brambilla C, and Guilleminault C. Does oximetry contribute to the detection of apneic events? Mathematical processing of the SaO₂ signal. *Chest* 1991;99:1151-7. (Ausschlussgrund: Studie untersucht lediglich technische Aspekte)
19. Quera-Salva MA, Guilleminault C, Partinen M, and Jamieson A. Determinants of respiratory disturbance and oxygen saturation drop indices in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1988;1:626-31. (Ausschlussgrund: Fragestellung nicht relevant)
20. Rauscher H, Popp W, and Zwick H. Quantification of sleep disordered breathing by computerized analysis of oximetry, heart rate and snoring. *Eur Respir J* 1991;4:655-9. (Ausschlussgrund: Fragestellung nicht relevant)
21. Stoohs R and Guilleminault C. Investigations of an automatic screening device (MESAM) for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1990;3:823-9. (Ausschlussgrund: Nicht mehr gebräuchliches Gerät in der Studie verwendet)
22. Tvinnereim M, Mateika S, Cole P, Haight J, and Hoffstein V. Diagnosis of obstructive sleep apnea using a portable transducer catheter. *Am J Am Respir Crit Care Med* 1995;152:775-9. (Ausschlussgrund: Experimentelle Studie)
23. Van Keimpena ARJ, Rutgers SR, Strijers RLM. The value of one hour daytime sleep recording in the diagnosis of the sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 1993;2:257-9.
24. Vázquez JC, Tsai WH, Flemons WW, Masuda A, Brant R, Hajduk E, Whitelaw WA, Remmers JE. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000;55:302-7. (Ausschlussgrund: Die Ergebnisse sind anhand der publizierten Daten nicht nachvollziehbar.)

25. Vyšehradský R, Ragette R, Rozborilová, Teschler H, Nonietzko N. The sensitivity of AutoSet™ in the diagnostication of the obstructive apnoe/hypopnoe. *Stud Pneumol Phithiseol* 1998;58:138-40. (Ausschlussgrund: Studie ist eine experimentelle Studie mit einer unzureichenden Anzahl an erkrankten Patienten.)
26. Yamashiro Y and Kryger MH. Nocturnal oximetry: Is it a screening tool for sleep disorders? *Sleep* 1995;18:167-71. (Ausschlussgrund: Retrospektives Studiendesign)

Teil 2: CPAP-Therapie des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms

U von der Leyen, M Perleth, FW Schwartz

II C Hauptdokument

II C.1 Policy Question

Die kontinuierliche nasale Atemwegs-Überdruckbeatmung (CPAP) ist die Therapie der Wahl bei dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS). Diese kontinuierliche oder intermittierende Beatmungsform wirkt über die pneumatische Schienung der oberen Luftwege und verhindert eine Kollapsneigung im Bereich des weichen Gaumens bei OSAS-Patienten. Bis Mitte der 90er Jahre sind zahlreiche Studien zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie veröffentlicht worden, allerdings waren kaum randomisierte kontrollierte Studien darunter. Im Zentrum der Diskussion steht die Frage nach einer spezifischen Wirkung der CPAP-Therapie auf Tagesschläfrigkeit, Stimmungslage und gesundheitliche Lebensqualität, sowie kardiovaskuläre Parameter. Ziel dieses HTA-Reports ist es, die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, von HTA-Reports und systematischen Reviews, die seit 1994 veröffentlicht wurden, auszuwerten. Hierbei interessieren insbesondere die Fragen ob es Hinweise auf verschiedene Schweregrade des OSAS gibt, bei denen der Einsatz von CPAP gerechtfertigt ist und bei welchen Ergebnisparametern die Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS Patienten durch valide und reliable Daten belegt ist.

II C.2 Hintergrund / Einführung

II C.2.1 Beschreibung der Zielkondition

Pathophysiologie des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms

Das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) wurde erstmals 1965 von Jung & Kuhlo beschrieben (Jung & Kuhlo, 1965). Es ist charakterisiert durch Episoden des vollkommenen oder partiellen Kollapses der oberen Luftwege während des Schlafes, die Apnoen (Unterbrechung der Ventilation) und/oder Hypopnoen (Verringerung der Ventilation) zur Folge haben.

Hypopnoen sind definiert durch die Reduktion des Atemflusses auf über 50% von mehr als zehn Sekunden.

Apnoen sind definiert durch komplette Unterbrechung der Atmungsdauer von mindestens zehn Sekunden, verbunden mit einer Sauerstoffentsättigung von 4% oder mehr (American Thoracic Society, 1994). Sie werden als obstruktiv bezeichnet, da sie - im Gegensatz zu den zentralen Apnoen - von abdominalen und thorakalen Atemanstrengungen begleitet sind, während der oronasale Luftfluss durch Verschluss der oberen Luftwege unterbrochen ist. Das zentrale SAS dagegen ist gekennzeichnet durch Verlust der zentralen Atemregulation und des Atemantriebs bzw. muskulärer Schwäche der Atemmuskulatur und ist nicht Zielkondition des vorliegenden Reports.

Beim OSAS treten Apnoen und/oder Hypopnoen gehäuft auf. Gegen Ende der Apnoen wird reflektorisch eine unspezifische zentralnervöse Schlafunterbrechung (Mikroarousal) initiiert, die eine Fragmentierung des natürlichen Schlafablaufes zur Folge hat. Es tritt ein Verlust des Tiefschlafes mit krankhafter Veränderung des Schlafphasenablaufes ein (Reduktion der REM-Schlafphasen) und der Schlaf büßt seine Erholungsfunktion ein. Daraus resultiert das Leitsymptom des OSAS, die vermehrte Tagesschläfrigkeit (Hypersomnie) (Douglas and Polo, 1994).

Quantifiziert wird der Schweregrad des OSAS durch den Apnoeindex (AI), der die durchschnittliche Zahl von obstruktiven Apnoen von 10 Sekunden Dauer je Stunde Schlafzeit und mehr angibt. Daneben wird auch der Respiratory Disturbance Index (RDI) oder Apnoe/Hypopnoeindex (AHI) angegeben, der zusätzlich die hypopnoische Atmung erfasst. Ein OSAS liegt in der Regel ab einem RDI über 40 oder einem AI über 20 vor, wobei diese Angaben in der Literatur schwanken (AWMF, 1998).

Allerdings gelten der AI und RDI alleine als unzuverlässige Instrumente zur Beurteilung der individuellen Gefährdung bzw. der daraus resultierenden Therapiebedürftigkeit von Patienten mit OSAS. So fassen Wright und Dye in ihrem systematischen Review über OSAS zusammen: die ursprüngliche Definition des OSAS wurde 1988 mit einem $AHI \geq 15$ in Kombination mit zwei oder mehr klinischen Symptomen (Tagesschläfrigkeit, lautes Schnarchen, Schlafstörung, sekundäre Polycythämie) angegeben. 1994 erfolgte eine flexiblere Einteilung in das milde OSAS ($AHI=5-20$), das moderate OSAS ($AHI=21-50$) und das schwere OSAS ($AHI > 50$). Viele Prävalenzstudien haben einen niedrigeren $AHI \geq 5$ in Verbindung mit Hypersomnolenz als Schwellenwert zur Diagnose eines OSAS angegeben (Wright & Dye 1995).

Erwähnt werden soll noch die relativ kleine Gruppe der Patienten mit Arousals ohne komplettes Sistieren des Atemflusses, die unter dem Begriff 'upper airway resistance syndrom' oder 'heavy snorer' zusammengefasst werden. Betroffen sind hier vor allem junge Patienten mit gesunder Lunge, bei denen sich keine Reaktion in der Pulsoximetrie zeigt. Nur durch Oesophaguskatheter lässt sich eine partielle Obstruktion während des Schnarchens mit anschließender Weckreaktion, die ihrerseits zu vermehrter Tagesschläfrigkeit führt, nachweisen (Guilleminault et al. 2000, Loubé et al. 1999, Lugaresi & Plazzi, 1997, Rees et al. 2000).

Leitsymptome

Leitsymptome des OSAS sind

- lautes, unregelmässiges Schnarchen
- Registrierung von Apnoephasen durch den Bettpartner
- gesteigerte Tagesschläfrigkeit, Somnolenz mit imperativem Einschlafdrang am Tag, Leistungsminderung, reduzierte Vigilanz, mangelnde Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnisfunktion, Stimmungslabilität mit daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag und Berufsleben (Douglas & Polo 1994).

Schweregrad der Erkrankung

Die Schlaf-Apnoe wird der Schwere ihres Auftretens entsprechend in vier Formen unterschieden.

1. Latente Formen: Symptome nur sporadisch, insbesondere nach abendlicher Einnahme von Alkohol oder Hypnotika sowie bei behinderter Nasenatmung (Schnupfen) auslösbar.

2. Leichte Formen: Einschlaf tendenz lediglich bei geringer psychophysischer Beanspruchung wie Fernsehen, Lesen, längeres Autofahren.
3. Mittelschwere Formen: regelmäßige Einschlaf tendenz tagsüber, Abnahme des intellektuellen Leistungsvermögens mit Konzentrations- und Gedächtnisschwäche, Persönlichkeitsveränderungen, Abnahme von Libido bis Impotenz.
4. Schwere Formen (Pickwick-Syndrom): zusätzlich manifeste und chronische respiratorische Insuffizienz mit Hypoxämie und Hyperkapnie, Polyglobulie, dekompensiertes chronisches Cor pulmonale und arterielle Hypertonie.

Prädisponierende Faktoren

Die meisten Patienten mit einem OSAS sind Männer (85%) und es liegt eine starke Koppelung mit Übergewicht vor. Die Ursachen für die Geschlechtspräferenz sind unbekannt. Androgene und anatomische Unterschiede sind als Erklärungshypothesen angeführt worden (Douglas & Polo 1994).

Übergewicht, definiert als Body-Mass-Index > 27 kg/m² (BMI) ist bei mehr als zwei Drittel der Patienten mit OSAS vorhanden (Strobel & Rosen 1996). Ebenfalls assoziiert mit dem OSAS ist eine vergrößerte Kragenweite mit vermehrten Fettdepots im Halsbereich, die eine ätiologische Rolle bei der Luftwegskompression spielen können (Davies and Stradling, 1992).

Patienten mit OSAS weisen oft atypische Gesichtsstrukturen auf, wie die Retroposition des Kiefers und Zungenvergrößerung (Davies & Stradling 1992).

Alkohol und Sedativa, insbesondere abends eingenommen, können zur Exazerbation des OSAS durch Verzögerung der Weckreaktion und infolgedessen Verlängerung der Apnoephasen führen.

In der jüngeren Literatur wird auch eine genetische Disposition zum OSAS diskutiert (Guilleminault & Robinson 1997).

Ko-Morbidität und Risikofaktoren

Apnoe und Hypopnoe im Schlaf werden häufig als unterschiedliche Erscheinungsformen einer schlafbezogenen Atmungsstörung angesehen. Nach Ansicht von Köhler und Schönhofer (1998) stellen beide Symptome unterschiedliche Entitäten dar, die mitunter im gleichen Patienten vorkommen. So lässt sich die obstruktive Schlaf-Apnoe nur bei exakter Fragestellung von der Hypoventilation mit konsekutiver Hyperkapnie und Hypoxämie trennen.

Bei Schlaf-Apnoe besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Noch nicht klar ist jedoch, inwieweit dabei die Schlaf-Apnoe allein kausal daran beteiligt ist oder mit der Schlaf-Apnoe häufig einhergehende Begleitkrankheiten (Adipositas, Hypertonie) hierfür ursächlich sind. Bei Patienten mit höhergradigem OSAS (AHI>20) tritt eine Bündelung des kardiovaskulären Risikoprofils aus zunehmendem Körpergewicht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie auf (Schaefer et al. 1998).

Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit OSAS vermehrt kardiovaskuläre Krankheitserscheinungen auf. Hier ist in erster Linie der Bluthochdruck mit den daraus resultierenden Endorganschäden anzuführen

- Herzinsuffizienz (Naughton et al. 1995, Naughton 1998, Bradley & Floras, 1996)
- koronare Herzkrankheit (Douglas and Polo 1994, Koehler & Schaefer 1996)
- Rechtsherzinsuffizienz und Erythrocytose (Polo et al. 1994, Weiss et al. 1996)
- pulmonale Hypertension (Chaouat et al. 1997, Kessler et al. 1996)
- zerebro-vaskuläre Durchblutungsstörungen (Bassetti et al. 1996 & 1997 Diomedì et al. 1998)
- Neuroendokrine Funktionsstörungen (pathologische Katecholaaminausschüttung und metabolische Dysfunktion) (Minemura et al. 1998, Grunstein, 1996)

Epidemiologische bevölkerungsbezogene Studien der 80er Jahre haben eine Assoziation von Schnarchen und der Prävalenz und Inzidenz von Hypertension, Angina pectoris und Myokardinfarkt gezeigt (Koskenvuo et al. 1987a & 1987b). In diesen Studien wurde jedoch die große Mehrzahl der Teilnehmer keiner Schlafstudie unterzogen, um zu prüfen, wie viele der selbstbezeichneten Schnarcher Schlaf-Apnoen hatten. Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit konsekutiver Patientenrekrutierung aus einer Schlafklinik über 10 Jahre kommt zu dem Schluß, dass ein Confounding durch Schnarchen nicht mit Sicherheit auszuschließen ist (Lavie et al. 2000). In früheren Studien zeigte sich, dass Schnarchen mit Blutdruckerhöhung assoziiert ist, während im Regressionsmodell dieser Studie nicht für Schnarchen adjustiert wurde

Jüngere Studien zeigen Assoziationen zwischen OSAS und ischämischen elektrokardiographischen Veränderungen bei Patienten ohne nachgewiesene koronare Herzkrankheit (KHK), wie auch bei jenen mit bestehender KHK (Franklin et al. 1995).

Bluthochdruck tritt mit einer Prävalenz von etwa 50% bei OSAS-Patienten auf (Guilleminault et al. 1976, Shepard 1992). Während bei einigen Studien eine Asso-

ziation zwischen OSAS und systemischer Hypertension am Tage (Guilleminault et al. 1976, Hla et al. 1994, Hoffstein et al. 1988, Lavie et al. 1984, Guilleminault et al. 1976) und in der Nacht (Guilleminault et al. 1976, Mayer et al. 1991) gezeigt werden konnte, gelang dies in anderen nicht (Stradling & Crosby 1990).

Diskutiert wird, ob diese Assoziation gekoppelt ist an die häufigen epidemiologischen Risikofaktoren Übergewicht und Alter bei Bluthochdruck (Davies et al. 1994, Rauscher et al. 1993, Stradling 1989, Stradling & Crosby 1990, Wilcox et al. 1992 & 1994) oder unabhängig und zusätzlich bestimmt ist durch die Grunderkrankung Schlaf-Apnoe (Carlson et al. 1994, Guilleminault et al. 1976, Hla et al. 1994). Schlussfolgerungen reichen von der Betrachtung des OSAS als unabhängigem Risikofaktor für die Entwicklung eines Bluthochdrucks (Guilleminault & Robinson, 1997, Young et al. 1996 & 1997) über die Darstellung der auffallend ähnlichen klinischen, hereditären, physiologischen und biochemischen Charakteristika von OSAS und Bluthochdruck (Silverberg & Oksenberg, 1997), bis hin zu der Aussage, dass aufgrund unberücksichtigter potentieller Confounder ein ursächlicher Zusammenhang von OSAS und Bluthochdruck noch fraglich ist (Fletcher 1996, Worsnop et al. 1998, Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999, American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association 1997; Wright & White 1998).

Störgrößeneffekte (Confounding effects) sind möglich durch

- Übergewicht
- Alter
- Geschlecht
- Tabak- und Alkoholkonsum
- antihypertensive Therapie

Eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration (Wright & White 1998) und ein HTA-Report des Australian Health Technology Advisory Committee (Australian Health Technology Advisory Committee 1998) kommen zu dem Ergebnis, dass es nicht möglich ist, eine direkte Kausalität zwischen dem OSAS und kardiovaskulären Folgekrankheiten aufgrund der vorhandenen Daten zu belegen.

Inwieweit eine CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure/nächtliche kontinuierliche Atemwegs-Überdruckbeatmung) zu einer wesentlichen Verbesserung der Prognose führt, ist insbesondere in leichteren Fällen von Schlaf-Apnoe noch nicht endgültig geklärt. In Bezug auf therapeutische Konsequenzen kommen jedoch beide Studien zu unterschiedlichen Empfehlungen. Die Veröffentlichung dieser beiden Übersichtsarbeiten hat erhebliche Diskussionen ausgelöst (Davies 1998,

Gibson 1998, Polo 1999, Stradling and Davies 1997, Stradling 1997, Stradling & Davies 1997, Wright & Sheldon 1997).

Im Februar 2000 wurde eine großangelegte Studie zur Frage der Beziehung OSAS und Bluthochdruck veröffentlicht. Blutdruck und Anzahl der Patienten mit Hypertonus stiegen linear mit dem Schweregrad des OSAS (AHI). Die multiple Regressions-Analyse des Blutdrucks aller Patienten ohne hypertensive Medikation ergab, dass der Parameter 'Apnoe' bei Kontrolle der potentiellen Confounder Alter, BMI und Geschlecht ein signifikanter Prädiktor des systolischen und diastolischen Blutdrucks ist. Die Autoren schließen, dass das OSAS unabhängig von weiteren Risikofaktoren assoziiert ist mit Bluthochdruck (Lavie et al. 2000). Kritiker der Studie verweisen allerdings auf die Tatsache, dass die Studienpopulation aus Einweisungen in eine Schlaflinik besteht und somit bereits selektioniert ist und dass die Komorbidität der Studienpopulation erheblich größer ist, als die der Normalbevölkerung (Harrison et al. 2000).

Mortalität

Auch die Ergebnisse von Studien über Einflüsse des OSAS und/oder des Apnoe/Hypopnoe-Indexes auf die Mortalität sind widersprüchlich und erlauben keine abschließende Bewertung darüber, ob zwischen dem OSAS und einer erhöhten Mortalität eine direkte Beziehung unabhängig von Co-Morbiditäten und anderen Risikofaktoren besteht (Wright et al. 1997). Vier retrospektive Fallserien und vier prospektive Kohortenstudien beschäftigen sich mit der Frage der Mortalität beim OSAS.

Retrospektive Fallserien:

- Die Studie mit dem besten Design ist von Gonzalez-Rothi et al. (1988) veröffentlicht worden. Sie schließt eine Kontrollgruppe und eine follow-up-Periode ein (126 Probanden insgesamt, 35 Kontrollen). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit behandeltem oder unbehandeltem OSAS (Gonzalez-Rothi et al. 1988).
- Die Studie von He et al. (1988) basiert auf einer 55%igen Rücklaufquote einer schriftlichen Befragung (706 OSAS-Patienten). Die Daten beruhen auf Selbsteinschätzung der Befragten, es gibt keine Kontrollgruppe oder Restriktion potentieller Confounder. He et al. finden eine signifikant erhöhte Mortalität bei einer Untergruppe von Patienten unter 50 Jahren mit einem Apnoe-Index > 20 (He et al. 1988).
- Partinen et al. (1988) fanden ein signifikant erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Mortalität bei konservativ behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten mit Tracheotomie (127 konservative Behandlung, 71 Tracheotomie-Behandlung). Die

Kontrollgruppe war signifikant älter als die Behandlungsgruppe. Sechs der acht Patienten mit kardiovaskulärer Todesursache hatten bereits bei Studieneintritt präexistente kardiovaskuläre Erkrankungen (Partinen et al. 1988).

- Keenan et al. (1994) verglichen OSAS-Patienten mit CPAP-Therapie (n=208) versus chirurgischer (UPPP)-Therapie (n=154). Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität gefunden. Die verstorbenen Patienten waren signifikant älter als die überlebenden Patienten (Keenan et al. 1994).

Prospektive Kohortenstudien

- Bliwise et al. (1988) untersuchten langfristig (bis zu zwölf Jahre) 198 Patienten. Es zeigt sich keine signifikante Assoziation zwischen Apnoe-Hypopnoe-Index und Mortalität (Bliwise et al. 1988).
- Ancoli-Israel et al. (1989) fanden eine signifikante Assoziation von AHI und erhöhter Mortalität nur bei Frauen. Die Ergebnisse wurden an einer Studienpopulation mit hohem Durchschnittsalter (>80 Jahre) und erhöhter Komorbidität gewonnen. 50% der Studienpopulation starben während des Untersuchungszeitraumes, davon 13% bereits innerhalb von zwei Wochen nach Studieneintritt (Ancoli-Israel et al. 1989).
- Maut et al. (1995) konnten in einer Studie mit Rentnern in dem AHI keinen Prädiktor für die Mortalität feststellen (Maut et al. 1995).
- Lavie et al. (1995) verglichen die reale Todesrate mit der nach Alter und Geschlecht erwarteten Todesrate von 1620 Patienten. Das Ergebnis der multivariaten Analyse zeigt, dass Alter, Hypertonie und Body Mass Index die stärksten und signifikantesten Einflussfaktoren für die Übersterblichkeit sind und nicht der AI (Lavie et al. 1995).

Aufgrund der Angaben in diesen Studien konnte eine Assoziation von OSAS und Mortalität bisher nicht eindeutig gezeigt werden.

II C.2.2 Beschreibung der therapeutischen Alternativen zur OSAS-Behandlung

Behandlungsziele und Wirksamkeitskriterien

Behandlungsziel der verschiedenen therapeutischen Optionen ist die Beseitigung der Krankheitssymptome und Reduktion eines potentiell erhöhten Risikos von kardiorespiratorischer Morbidität und Mortalität.

Der dazu notwendige therapeutische Wirksamkeitsgrad auf polysomnographische Variablen ist nicht eindeutig bekannt bzw. festgelegt (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999). Daher variieren die polysomnographischen Erfolgskriterien von einer Studie zur anderen. Angestrebt wird z.B. ein Apnoe/Hypopnoe-Index von <20, 15 oder 10 bzw. eine Reduktion des Apnoe/Hypopnoe-Indexes von mehr als 50%.

Outcome-Parameter unter CPAP-Therapie des OSAS

1. Anzahl der Apnoen/Hypopnoen pro Stunde Schlaf (AHI): Apnoen sind definiert durch komplette Unterbrechung der Atmung >10 Sekunden, Hypopnoen sind definiert durch die Reduktion des Atemflusses auf über 50% von mehr als zehn Sekunden.
2. Sauerstoffsättigung: Die auftretenden obstruktiven Apnoen oder Hypopnoen führen zu Sauerstoffsättigungen. In der Regel wird ein Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als 4% gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevant angesehen (Prodszus 1993).
3. Blutdruck: Blutdruckmessungen mittels Blutdruckmanschette in der Nacht, am Tage oder über 24 Stunden bzw. zu definierten Tageszeiten.
4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen auf einer anerkannten Skala: Die Auswahl der dargestellten Instrumenten orientiert sich daran, welche Instrumente in den in diesem HTA-Report eingeschlossenen Studien verwendet werden.
 - 4.1 Das *Nottingham Health Profile* (NHP) ist ein subjektiver Test, um den selbstempfundene Gesundheitszustand zu messen. Der Test fokussiert auf soziale, psychologische und physische Belastungen in Relation zu medizinischen, sozialen und emotionalen Problemen. Der Test umfasst 38 Items, die sechs Domänen oder Subskalen zugeordnet sind. Energieverlust (drei Items), Schmerz (acht Items), Schlafprobleme (fünf Items), emotionale Reaktionen (neun Items), soziale Isolation (fünf Items) und physische Mobilität (acht Items) (Kohlmann 2000). Der Proband kann jedes Item mit ‚ja‘ oder ‚nein‘ beantworten. Die Scores werden kalkuliert als die Anzahl aller affirmativen Antworten auf Items in einer Dimension, dividiert durch die Gesamtzahl aller Items in dieser Dimension, multipliziert mit 100. Scores können also von Null (Abwesenheit von Belastung in jeder Dimension) bis 100 rangieren (maximale Belastung) (Hunt et al. 1981). Da der SF-36 ein generisches Instrument zur Erfassung eines selbstberichteten Gesundheitszustandes ist, kann Nutzen therapeutischer Interventionen in verschiedenen Erkrankungen verglichen werden.

- 4.2 Der *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) ist ein vollstandardisiertes generisches Instrument zur Selbstbeurteilung der körperlichen, psychischen, sozialen Aspekte der Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit. Der SF-36 besteht aus 36 Items, die acht Dimensionen abdecken. Körperliche Funktionsfähigkeit (zehn Items), körperliche Rollenfunktion (vier Items), körperliche Schmerzen (zwei Items), allgemeine Gesundheit (fünf Items), Vitalität (vier Items), soziale Funktionsfähigkeit (zwei Items), emotionale Rollenfunktion (drei Items) und psychisches Wohlbefinden (fünf Items). Für jede Variable werden Scores kodiert, summiert und transformiert auf einer Skala von Null (schlechtest mögliche Gesundheit) bis 100 (best mögliche Gesundheit). Zwei Summenscores werden kalkuliert (physical component score and mental component score), die die Ergebnisse der ursprünglichen acht Variablen des SF-36 replizieren. Sie sind so standardisiert, dass ein mittlerer Score von 50 (SD10) den mittleren Score der relevanten Population reflektiert (Wright et al. 1992). Der SF-36 wird dazu benutzt die Reduktion von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen zu messen, das OSAS eingeschlossen (Jenkinson et al. 1998). Da der SF-36 ein generisches Instrument zur Erfassung eines selbstberichteten Gesundheitszustandes ist, kann Nutzen therapeutischer Interventionen in verschiedenen Erkrankungen verglichen werden.
- 4.3 Der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ist ein indikationsspezifisches Instrument. Die HAD Skalen wurden für die Anwendung in der Allgemeinmedizin, ausdrücklich für nicht-psychiatrische Patienten entwickelt. Sie umfassen zwei Subskalen zu je acht Depressivitäts- bzw. Ängstlichkeitsitems. Es wurde besonderer Wert darauf gelegt, Items auszuschließen, die somatisierte Stimmungsäquivalente oder Symptome körperlicher Krankheit erfassen. Beide Skalen erwiesen sich als valide und nur unbedeutend von körperlicher Krankheit beeinflusst. Die Patienten werden dazu aufgefordert, ihre Stimmung auf 16 als Selbstaussagen formulierte Items nach je vier itemspezifische Antwortvorgaben einzuschätzen (Westhoff 1993).
- 4.4 *General Health Questionnaire 28* (GHQ-28) ist ein subjektiver Test, um den psychische Gesundheitszustände zu messen. Er besteht aus vier Subskalen: somatische Symptome, Angst und Schlafstörungen, soziale Fehlfunktion, schwere Depression. Werte unter fünf gelten als normal. Die Grauzone zwischen normalen und subklinischen Werte liegt zwischen sechs und elf. Werte ab zwölf gelten als pathologisch (Goldberg & Hillier 1979).
- 4.5 *Profile of Mood States*: Das POMS ist ein vollstandardisiertes Verfahren zur Selbstbeurteilung und bildet über die Erfassung von sechs Stimmungszuständen (Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Tatkraft, Spannung, Verwirrung,

Reizbarkeit) ein Befindlichkeitsprofil ab, das als konstituierend für den psychischen Aspekt der Lebensqualität verstanden wird (Westhoff 1993).

5. Tagesschläfrigkeit gemessen auf einer anerkannten Skala

- 5.1 Die *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) ist der am häufigsten genutzte Index, um Tagesschläfrigkeit beim OSAS subjektiv zu erheben. Der Proband schätzt in einem Fragebogen in acht verschiedenen Situationen des täglichen Lebens seine Wahrscheinlichkeit ein, einzuschlafen (z.B. beim Fernsehen). Jede Frage bietet eine Skala von Null bis Drei, wobei ein höherer Wert angekreuzt wird mit steigender Wahrscheinlichkeit, einzuschlafen. Der Gesamtpunktwert kann von 0 (keine Tagesschläfrigkeit) bis 24 (extreme Tagesschläfrigkeit) rangieren, d.h. steigende Punktzahl zeigt steigende Tagesschläfrigkeit an. Ein Wert bis zehn zeigt normale Vigilanz an, Werte über zehn werden als pathologisch angesehen (Johns & Abe 1991).

Tabelle 43: *Ergebnisse der Epworth Sleepiness Scale (ESS) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung nach (Johns and Abe 1991)*

	ESS-Wert Mittel (SD)	Schwankungsbreite	RDI Mittelwert (SD)
Kontrollkollektiv	5,9 (2,2)	2-10	0
Habituelle Schnarcher	8,0 (3,5)	0-15	0
OSAS, geringgradig	11,0 (4,2)	2-22	12,1 (5,4)
OSAS, mittelgradig	13,0 (4,7)	5-22	34,8 (9,4)
OSAS, schwer	16,2 (3,3)	10-23	56,5 (5,9)

(Schaefer 1996)

- 5.2 Der *Multiple Sleep Latency Test* (MSLT) wurde Ende der 70er Jahre an der Stanford University entwickelt. Er misst mittels einer EEG-Untersuchung objektiv den Drang des Patienten, einzuschlafen im Vergleich zu Normalpersonen. Der Proband erhält mehrmals am Tag die Möglichkeit, in einem ruhigen und abgedunkelten Untersuchungsraum einzuschlafen. Da eine einzige Messung nicht aussagekräftig ist, wird der Test 4-5 mal wiederholt, beginnend um 10 Uhr und im Abstand von je zwei Stunden. Jeder Test dauert 20 Minuten, falls der Proband nicht einschläft. Enzephalographisch wird verifiziert, wie lang der Zeitraum vom Verlöschen des Lichtes an ist, bis 20 Sekunden eines Schlafstadiums auftreten (Carskadon et al. 1986). Eine MSLT-Zeit über 10 Minuten gilt bei Erwachsenen mittleren Alters als normal, eine Zeit von 8-10 Minuten kann in Abhängigkeit des Alters noch normal sein. Werte unter 5 Minu-

ten sind eindeutig pathologisch. Die Werte zwischen fünf und acht Minuten liegen in der diagnostisch unklaren Grauzone. Die durch den MSLT gemessene Schlaflatenz verkürzt sich durch Schlafdefizite, Benzodiazepine, Barbiturate und Alkohol. Mit dem MSLT kann also die Einschlaf tendenz bestimmt werden, nicht jedoch ihre Ursachen (Schaefer 1996).

- 5.3 Der *Maintenance of Wakefulness Test* (MWT) ist eine Variante des MSLT, hat jedoch den umgekehrten Ansatz: Viermal am Tag wird der Proband halbliegend in einem abgedunkelten Raum aufgefordert über 40 Minuten dem Einschlafdrang zu widerstehen. Dabei soll vermieden werden, sich aktiv wach zu halten, z.B. durch Singen, Rufen oder sich selber Kneifen. Einschlafen kann entweder enzephalographisch oder durch Verhalten verifiziert werden. Letztere Variante erfordert vom Probanden bei Aufleuchten eines kleinen Lichtsignals im Abstand von 3 Sekunden eine Taste zu drücken. Einsetzen des Schlafes ist definiert, wenn die Taste über 21 Sekunden nicht mehr betätigt wurde. Der Proband wird sofort nach Einschlafen geweckt. Die mittlere Zeit, in der dem Schlafdrang widerstanden wurde, wird in vier Sitzungen ermittelt (9h, 11h, 13h, 15h) (Doghramji et al. 1997, Bennett et al. 1997).
6. Schlafarchitektur: Das OSAS zeichnet sich durch eine pathologisch veränderte Schlafarchitektur aus. Indikatoren für eine Normalisierung der Schlafarchitektur sind polysomnographisch nachweisbar. Sie umfassen die Abnahme des prozentualen Anteils der Leichtschlafstadien (NREM, Schlafstadium 1 und Schlafstadium 2) und die Zunahme bzw. Wiederherstellung der prozentualen Anteile der Tiefschlafstadien (NREM, Schlafstadium 3 und Schlafstadium 4), sowie die Vergrößerung des REM-Anteils, die Verminderung der Weckreaktionen und die Verlängerung der Schlaf latenz (z.B. MSLT) (Schaefer 1996).
7. Therapietreue (Compliance) wird subjektiv und objektiv gemessen. Subjektive Messung der Compliance erfolgt durch Selbsteinschätzung der Patienten, wie lange sie das CPAP-Gerät pro Nacht nutzen. Erfahrungsgemäß liegen diese Werte über der objektiven Messung von Nutzungszeiten. Letztere erfolgt durch im CPAP-Gerät eingebaute Zeitmesser, die sowohl die reine Gerätelaufzeit, als auch die Zeit registrieren, in der effektiv ein Druck an der Maske aufgebaut wird.

Therapieoptionen des OSAS

Die Ätiologie des OSAS ist noch nicht vollständig geklärt. Die Behandlungsansätze divergieren. Eine kurative Therapie existiert bis heute nicht, wohl aber symptomatische Behandlungen. Die nasale kontinuierliche Atemwegs-Überdruckbeatmung (CPAP) wird als Therapie der Wahl angesehen. Andere Behandlungs-

verfahren betreffen verschiedene medizinische Disziplinen und sollen im folgenden kurz dargestellt werden.

II C.2.2.1 Verhaltensmodifikationen

Gewichtsreduktion und die Verbesserung der Schlafhygiene (Vermeiden von Alkoholeinnahme am Abend, regelmässiger Nachtschlaf, Abstinenz von Beruhigungsmitteln) sollten konsequent verfolgt werden. Sie sind in der Kombination mit CPAP eine additive Behandlungsoption. Als alleiniges Mittel der Wahl haben sie oft nur eine unzureichende und vorübergehende Wirkung (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999).

Die Ätiologie des OSAS ist multifaktoriell, wenngleich die Adipositas einen wesentlichen Stellenwert einnimmt und eine starke Assoziation zwischen Adipositas und Schlaf-Apnoe besteht (Douglas and Polo 1994). Bei Adipösen ist die Prävalenz der OSAS etwa vierfach erhöht. Hierbei spielt weniger der Body Mass Index eine Rolle, als vielmehr die Fettverteilung. Die Fettansammlung am Oberkörper und der Nackenumfang sind ein relativ größerer Risikofaktor als das Gesamtkörperfett (Levy et al. 1996). Die positive Beeinflussung der OSAS durch eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten ist unbestritten, allerdings besteht keine lineare Beziehung zwischen Gewichtsreduktion und Besserung der Atmungsstörung (Strobel and Rosen 1996).

II C.2.2.2 Schlafpositionstraining

Ein Teil der OSAS-Patienten zeigt reduzierte Raten apnoischer Episoden bei Seitenlage im Gegensatz zur Rückenlage (Levy et al. 1996). Das positionsabhängige OSAS wird definiert durch einen AHI, der in Rückenlage doppelt so hoch ist wie in Seitenlage. Aus diesen Erkenntnissen resultiert der Therapieansatz des Schlafpositionstrainings. Dazu wird ein Tennisball in Höhe der oberen Wirbelsäule am Schlafanzug befestigt oder ein Rucksack mit inwendigem Softball getragen. Alternativ kann ein Lagerungsalarm appliziert werden, der ein akustisches Signal bei Rückenlage während mehr als 15 Sekunden aussendet. Das Schlafpositionstraining kommt nur für Patienten mit mildem OSAS in Frage.

II C.2.2.3 Medikamentöse Therapie

Im Bereich der medikamentösen Therapie sind eine Reihe unterschiedlicher Substanzen eingesetzt worden (trizyklische Antidepressiva, Methylxanthine, Medroxyprogesteron, Acetazolamide, Antiendorphine, Theophylline oder transdermales Nikotin). Der therapeutische Nutzen der Substanzen ist jedoch nicht gesichert, so dass ein Einsatz zur Therapie des OSAS nicht vorbehaltlos empfohlen werden kann (Schaefer et al. 1996). Im Allgemeinen überwiegen die unerwünschten Nebenwirkungen einen potentiellen therapeutischen Nutzen (Wright & Dye 1995).

II C.2.2.4 Intraorale Schienen

Zur Therapie des OSAS wurden Anfang der 80er Jahre orale Schienen eingeführt. Seit Mitte der 80er Jahre sind mindestens 13 verschiedene intraorale Schienen speziell für die OSAS-Therapie entwickelt worden (Levy et al. 1996). Die intraoralen Schienen zählen zu den nicht-invasiven und daher reversiblen Therapieformen. Sie verfolgen zwei Ziele. Einerseits soll die Lage von Zunge und Weichteilen verändert werden (tongue retaining) und andererseits die knöchernen Stellung des Kiefers verschoben werden (mandibular advancement). Die Verschiebung des Unterkiefers nach vorne im Sinne eines Überbisses wird angestrebt, um die erhöhte Kollapsneigung der oberen Luftwege während des Schlafes zu reduzieren. Die Schienen müssen gute Verankerungsmöglichkeiten an der Ober- und Unterkieferzahnreihe haben.

Eine über das US National Guideline Clearinghouse publizierte Leitlinie der American Sleep Disorders Association (American Sleep Disorders Association 1995) kommt zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der mangelhaften Datenlage keine Aussage über Wirksamkeit und/oder Langzeitnutzen intraoraler Schienen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen des OSAS gemacht werden kann. Es liegen keine Daten über langfristige Nebenwirkungen (Kiefergelenksschäden, Hypersalivation, veränderter Zahnreihenschluss) vor. Intraorale Schienen sind indiziert bei Patienten mit mildem OSAS nach erfolglosem Therapieversuch durch Verhaltensmodifikation bzw. Schlafpositionstraining. Bei moderatem oder schwerem OSAS sollte zunächst die CPAP-Therapie erfolgen (American Sleep Disorders Association, 1995).

Weiterhin liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit intraoraler Schienen vor:

1. ANAES publizierte 1999 einen HTA-Report über die chirurgische Behandlung des OSAS (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999)

2. Schmidt-Nowara et al. (Schmidt-Nowara et al. 1995) publizieren 1995 einen Literaturreview über 21 Studien (2 case-reports, 19 case series) mit insgesamt 304 Patienten.

Tabelle 44: Wirksamkeit intraoraler Schienen zur Therapie des OSAS (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999)

Jahr	Studie	n	Zeitraum (Monate)	Erfolgskriterium	Erfolgskriterium erreicht (% der Patienten)	Compliance (%)
1998	Millman	24	13	AHI <10	56	75
1998	Marklund	44	nicht angegeben	AHI <10	64	Nicht angegeben
1997	Ferguson #	20	4	AHI <10	55	95
1997	Schönhofer	14	6	AHI <15	43	26
1996	Menn	29	3,5	AHI <20	69	79
1996	Ferguson #	25	4	AHI <10	48	76
1995	O'Sullivan	26	3,5	AHI <20	54	nicht angegeben
1994	Eveloff	19	12,9	AHI <10	53	93
1993	Clark #	15	4	AHI >10 + Minderung AHI um 50%	73	62,5

randomisierte kontrollierte Studie

Zu 1. Der HTA-Report von ANAES (1999) basiert auf einer umfassenden, systematischen Literaturrecherche bis Oktober 1998. Zur Frage der Wirksamkeit intraoraler Schienen beim OSAS wurden neun Studien identifiziert, drei davon sind randomisiert kontrolliert (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999). Die Autoren kommen aufgrund der Datenlage zu dem Schluss, dass eine abschließende Bewertung der Bedeutung, Indikation und Langzeittoleranz intraoraler Schienen in der Therapie des OSAS nicht möglich ist. Die vorliegenden Studien variieren zu stark in Bezug auf Definition der Erfolgskriterien der Therapie und der untersuchten Schienen. Die Studien weisen oft einen Selektionsbias auf, da insbesondere Patienten eingeschlossen wurden, die bereits einen erfolglosen Therapieversuch mit CPAP oder eine chirurgische Intervention (UPPP) hinter sich hatten.

Zu der in der Tabelle aufgeführten Studie von Clark et al. (1993) ist 1996 eine Folge-studie publiziert worden, die die Wirksamkeit von intraoralen Schienen versus CPAP-Therapie bei 23 Patienten in einem randomisierten Crossover-Design untersucht (Clark et al. 1996). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die intraoralen Schienen eine geringere Wirksamkeit (gemessen durch den AHI) haben als die CPAP-Therapie, insbesondere bei schwereren Fällen des OSAS. Die Autoren weisen darauf hin, dass in dieser Studie die Patienten mit intraoraler Schienung nur eine Minderung des Ausgangs-AHI um 39% aufwiesen, während in der Publikation von 1993 eine Reduktion des RDI um 75% berichtet wurde. Die Begründung stützt sich auf folgende Punkte

- Die Studie von 1993 schob das Mandibulum um 75% bezogen auf die Ausgangsstellung vor, die Studie 1996 nur um maximal 66%.
- Die Studie von 1993 maß als Outcome-Parameter einen RDI berechnet als Anzahl der Apnoen >10 sec mit Sauerstoffentsättigung um 3%. Die Studie von 1996 berechnete den AHI als Anzahl der Apnoen >10 sec oder Hypopnoen mit 50%iger Reduktion des Luftflusses, ohne Berücksichtigung der Sauerstoffentsättigung.
- Die Auswertung der Studiendaten von 1993 erfolgte im Gegensatz zur Studie von 1996 nicht verblindet.
- Schließlich wurden nicht alle Patienten der Studie von 1993 posttherapeutisch durch Polysomnographie nachuntersucht, im Gegensatz zur Studie 1996. Die Autoren sehen das Problem dieser fehlenden Daten als das gravierendste an.

Zu 2. Der Review von Schmidt-Nowara et al. (Schmidt-Nowara et al. 1995) basiert auf einer Literaturrecherche in Medline von 1966 bis 1994 zum Thema intraorale Schienen zur Therapie des Schnarchens und des Schlaf-Apnoe-Syndroms. Über eine subjektive Verbesserung des Schnarchens berichteten 73 bis 100% der Patienten. Während 50% der Patienten unter Therapie auf einen AHI <10 kommen, bleiben 39% mit einem initialen AHI >20 auch unter Therapie über diesem Schwellenwert und in 14 der Studien zeigen 20 Patienten (13%) eine Verschlechterung des AHI unter Therapie. Die Autoren kommen wie die Reviewer der Cochrane Collaboration zu dem Schluss, dass eine abschließende Bewertung der therapeutischen Rolle der intraoralen Schienen aufgrund der Heterogenität der vorliegenden Studien nicht möglich ist.

II C.2.2.5 Elektrische Stimulation muskulärer Anteile des Pharynx

Diese Technik befindet sich noch im experimentellen Stadium (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999). Über einen neuromuskulären

elektrischen Stimulator, der sowohl unterhalb des Kinns als auch im Mund appliziert werden kann, werden biphasische Impulse (etwa 50/sec) an Zungen- und Rachenmuskulatur abgegeben, um die Öffnung des Rachens in der Ein- und Ausatemphase zu gewährleisten. Die wenigen Studien, die zu diesem Thema vorliegen, haben zu unbefriedigenden therapeutischen Ergebnissen bei einer noch offensichtlich unausgereiften Technik geführt (Guilleminault et al. 1995).

II C.2.2.6 Chirurgische Verfahren

Die diversen chirurgischen Therapieoptionen des OSAS sollen im folgenden kurz dargestellt werden

1. **Tracheotomie:** Die Tracheotomie gilt heute nur noch als ultima ratio. Nachdem Kuhlo et al. (1969) gezeigt hatten, dass die Tracheotomie alle obstruktiven Symptome der OSAS beseitigen konnte (Kuhlo et al. 1969), wurde sie besonders bei schweren Fällen obstruktiver Schlaf-Apnoe immer wieder notwendig, bis 1981 die nasale CPAP-Therapie eingeführt wurde. Heute ist die Tracheotomie nur noch selten notwendig, wenn eine nasale CPAP-Therapie nicht toleriert wird oder wenn durch irreparable Narben und Stenosen im Gaumen/Rachen (Velumbereich) trotz gesicherter Mundatmung im Schlaf eine schwere obstruktive Symptomatik beobachtet wird. Selten ist auch die Tracheotomie geworden, die früher bei einigen operativen Eingriffen im Kiefer- und Zungengrundbereich zur Behandlung der OSAS zur Sicherheit durchgeführt wurde. Für solche Fälle wird heute die sogenannte Minimaltracheotomie alternativ empfohlen (Pirsig and Lenders, 1998). Potentielle Komplikationen sind das inflammatorische Granulom mit progressiver Stenose des Tracheostomas (50%), psychologische Veränderungen im Sinne von Depressionen, Hämorrhagien, lokale oder broncho-pulmonale Infektionen (Agence Nationale d'Accredition et d'Evaluation en Sante 1999).
2. **Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP):** Die Basistechnik der UPPP wurde 1981 von Fujita et al. entwickelt (Fujita et al. 1981) und ihre Modifikationen sowie Komplikationen sind im Beitrag von Fairbanks zusammengefasst (Fairbanks and Fujita, 1994). Bei der UPPP mit ihren zahlreichen Modifikationen wird in unterschiedlicher Radikalität Gewebe im weichen Gaumen reduziert. Der Eingriff erfolgt in Narkose, oft in Kombination mit der Entfernung der Gaumenmandeln. Vor jeder UPPP sollte eine Polysomnographie erfolgen, um den Schweregrad der Schlafatmungsstörung zu definieren (Pirsig 1997).

Die UPPP beeinflusst nur eine Kollapsneigung oberhalb des Zungengrundes. Infolge zu radikaler, d.h. muskelzerstörender Operationstechnik können Kom-

plikationen bei der Aussprache, dem Schluckvermögen, Niesen und Pfeifen auftreten (Pirsig & Lenders 1998). Die Folgen dieser Komplikationen sind Näseln, Überschlucken von Nahrung in die Nase, pharyngeale Stenosen, Artikulationsveränderungen sowie Schwierigkeiten bei der Anpassung einer nasalen CPAP-Maske (orales Luftleck) (Pirsig 1997). Das orale Luftleck kennzeichnet den fehlenden Verschluss zwischen Zungengrund und Gaumensegel nach ventral, die kritische Stelle, an der der CPAP-Druck aufrecht erhalten wird.

1996 publizierten Sher et al. eine Metaanalyse mit Daten von 992 Patienten, die eine UPPP zur Behandlung eines OSAS erhielten. Die Übersichtsarbeit bildet die Grundlage der 'Practice Parameters' der American Sleep Disorders Association (American Sleep Disorders Association 1996). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass in einem unselektionierten Patientengut die UPPP bestenfalls in weniger als 50% der Fälle erfolgreich war (Sher et al. 1996).

Die systematische Aufarbeitung der Literatur durch ANAES (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999) ergibt eine Wirksamkeit der UPPP in nur 30-40% der Fälle, wobei die langfristigen Wirkungen unzureichend dokumentiert sind. Die UPPP kann eine Therapieoption sein bei

- einem AHI < 30,
- einem BMI < 30 kg/m²,
- einer Kollapsneigung ausschließlich oberhalb des Zungengrundes,
- einer Abwesenheit einer knöchernen Anomalie, wie z.B. dem Fehlbiss (maxilläre oder mandibuläre Retrognathie).

3. **Laser-Uvulopalatoplastik (LUPP)** oder auch laserassistierte Form der UPPP (LAUP): Eine 1994 publizierte Leitlinie der American Sleep Disorders Association stellt fest, dass die LAUP nicht zur Therapie des OSAS empfohlen werden kann, da anerkannte prospektive Studien fehlen, um die Wirksamkeit dieses Eingriffes für diese Indikation nachzuweisen. Patienten sollten über den Mangel an verfügbaren Daten über Nutzen, Risiken und Komplikationen aufgeklärt werden (American Sleep Disorders Association 1994). Da das Verfahren bei Schnarchen angewandt wird, sollten Patienten über die Tatsache informiert werden, dass hinter dem Symptom ‚Schnarchen‘ ein nicht diagnostiziertes Schlaf-Apnoe-Syndrom stehen kann, welches insbesondere in der perioperativen Periode mit einem erhöhten Risiko bei Einsatz von Schmerzmitteln, Sedativa (Beruhigungsmitteln) oder Alkoholkonsum assoziiert ist (American Sleep Disorders Association 1994).

Die Übersichtsarbeit von ANAES identifiziert in der Literatur Angaben zur Wirksamkeit des Verfahrens in Bezug auf die Symptome Schnarchen und Schläfrigkeit.

keit zwischen 37% und 84%. Aufgrund der unzureichenden Studiendesigns, die insbesondere Selektionseffekte vermuten lassen, kann keine abschließende Beurteilung erfolgen. Unerwünschte Nebenwirkungen schließen die postoperative Verschlechterung des OSAS ein: Mundtrockenheit, Veränderungen der Stimme, Überschlucken von Nahrung in die Nase, Geschmacksveränderungen und Pilzinfektionen (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999).

4. Reduktion von pharyngealem Gewebe durch **Radiofrequenztherapie**: Neben der UPPP und der LAUP stellt die Gewebeschrumpfung durch Radiofrequenztherapie eine neue therapeutische Option dar. Das zu behandelnde Gewebe wird durch Radiofrequenzenergie auf 60 bis höchstens 90 Grad erwärmt, abgebaut und durch Narbengewebe ersetzt. Hierdurch soll das behandelte Gewebe schrumpfen und eine Volumenreduktion einsetzen. Die Gewebeerwärmung nimmt, vom applizierten Punkt ausgehend, schnell ab. Dies ermöglicht, die Läsion präzise zu setzen. Gegebenenfalls muss die Behandlung noch ein- bis zweimal wiederholt werden. Das Verfahren wurde kürzlich in den USA für die Behandlung der Schlaf-Apnoe am Zungengrund zugelassen (Anonymous 1999). Es liegen bisher nicht genügend Daten vor, um eine Aussage über die Wirksamkeit dieses chirurgischen Verfahrens bei OSAS zu machen.
5. **Zungengrundchirurgie (Basisglossectomie)**: Ursprünglich entwickelt von Fujita (1980), wurde die Technik weiterentwickelt von Woodson und Fujita als Mittellinienglossectomie und Zungenplastik. Nach temporärer Tracheotomie werden Gewebe aus der Zungenmitte und aus den Zungengrundtonsillen entfernt und der freie Teil der Epiglottis sowie redundante supraglottische Schleimhaut exzidiert (Pirsig & Lenders 1998).

Laut ANAES schwanken die Literaturangaben zur Wirksamkeit zwischen 25 und 50% (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999). Aufgrund der unzureichenden Studiendesigns kann keine abschließende Beurteilung erfolgen

6. **Maxilläre/mandibuläre Osteotomie mit oder ohne hyoidaler Suspension**: Fehlbildungen im Kieferbereich werden durch eine Ober- und Unterkieferverlagerung korrigiert. Je nach Befund werden ein schrittweises Vorgehen unter Einschluss von Nasenoperationen, UPPP, Hyoidverlagerung und Kinnkorrektur oder ein einzelntages Operieren mit Kieferosteotomien allein praktiziert. Gruppen mit großer Erfahrung auf diesem Gebiet berichten von Erfolgsraten zwischen 70 und 90% , jedoch erlaubt der geringe Evidenzgrad der vorliegenden Studien nicht, die tatsächliche Wirksamkeit der Verfahren zu beurteilen (Riley et al. 1993, Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999). Bei den Umstellungsosteotomien sind für die kleine Gruppe der

Patienten mit Retrognathie Langzeitergebnisse veröffentlicht worden (Conradt et al. 1997, Conradt et al. 1998).

Es wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit der chirurgischen Therapien beim OSAS identifiziert.

Ein Cochrane Review von Bridgman SA, Dunn KM (Bridgman & Dunn 1997) und ein HTA-Bericht von ANAES (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999).

Der Cochrane Review fasst das Ergebnis einer systematischen Literaturrecherche und Bewertung nach den Kriterien der Cochrane Collaboration bis November 1997 zusammen. Zum Thema ‚Surgery for the treatment of obstructive sleep apnoea‘ wurden insgesamt 666 Veröffentlichungen identifiziert. Unter diesen befand sich keine randomisierte kontrollierte Studie, so dass keine Analyse von Daten erstellt werden konnte. Eine hohe Anzahl beschreibender Veröffentlichungen (overview, letters, Fallserien ohne Kontrollen etc.) wurde gefunden. Hierbei zeigte sich, dass ein Hauptproblem im mangelnden Konsens über die Definition des OSAS und seiner Schlüsselvariablen liegt. Diagnostische Parameter variieren (AHI, Symptom der exzessiven Tagesschläfrigkeit, Schnarchen, durch den Bettpartner registrierte Apnoephasen etc.) oder werden nicht spezifiziert; Schlaflaborstudien fehlen oder sind inkomplett. Auch die verwendeten Outcome-Parameter werden divergierend operationalisiert (physiologische Messungen wie Sauerstoffsättigung, objektive Daten wie Apnoen und/oder subjektive Ergebnisse wie kognitive Funktionen oder Kombinationen aller Parameter), so dass vergleichbare Kriterien fehlen, die den ‚Erfolg‘ der Operation definieren. Die Nachuntersuchungsintervalle sind zu kurz oder werden nicht dokumentiert, hinzu kommen inkomplette Daten der meist wenigen Patienten (Bridgman & Dunn 1997).

Der HTA-Report von ANAES fasst das Ergebnis einer systematischen Literaturrecherche und Bewertung publizierter Daten bis August 1998 zusammen. Zur Wirksamkeit chirurgischer Verfahren bei OSAS lag keine randomisierte kontrollierte Studie vor. Die vorliegenden, überwiegend nicht-vergleichenden Studien zeigen erhebliche Mängel:

- Das Patientenkollektiv ist meist klein. Probleme der statistischen Power werden nur ausnahmsweise diskutiert.
- Die überwiegende Zahl der Studien ist weder kontrolliert noch randomisiert.
- Das Nachuntersuchungsintervall ist häufig kurz und die Zahl der aus dem Studienkollektiv ausgeschiedenen Patienten teilweise hoch.
- Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht erwähnt oder ungenügend präzisiert. Evaluationskriterien sind zahlreich und häufig gar nicht oder ungenau definiert.

- Fragen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bleiben weitgehend unberücksichtigt.
- In der Ergebnisdarstellung und Interpretation werden Konfidenzintervalle nur sporadisch erwähnt.

Die von ANAES erstellten Empfehlungen zu einzelnen chirurgischen Verfahren sind vor diesem Hintergrund zu sehen. Sie summieren Ergebnisse aus dem vorhandenen Datenmaterial, gestützt durch Erfahrungen von Experten.

II C.2.2.7 Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP):

CPAP

Die nasale kontinuierliche Atemwegs-Überdruckbeatmung wurde 1981 (Sullivan et al. 1981). CPAP erzeugt einen möglichst konstanten Überdruck, der mittels Schlauchsystem und Nasenmaske (seltener Mund/Nasenmaske) auf die oberen Atemwege übertragen wird und durch pneumatische Schienung den Verschluss der oberen Atemwege verhindert. Dadurch wirkt das nasale CPAP über dem gesamten oberen Luftweg, im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Therapieansätzen, die innerhalb eines isolierten Segmentes ihren Einfluss ausüben (Hoffstein 1996).

Das aus einem Kompressor (Lüfter/Gebläse) bestehende elektronische Grundgerät saugt über Staub- und Bakterienfilter Raumluft an, verdichtet diese und erzeugt einen definierten, einstellbaren konstanten positiven Druck. Über ein angeschlossenes Schlauchsystem und spezielle Nasen- und Gesichtsmasken wird dieser Überdruck zum Patienten geleitet. Der Beatmungsdruck muss individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt und fest am Gerät eingestellt werden. Das Gerät verfügt über eine Steuer/Regelelektronik, so dass durch die Atmung des Patienten verursachte Rückwirkungen in Form von atemsynchronen Schwankungen des Beatmungsdrucks nicht unzulässig groß werden.

Die Höhe des erforderlichen therapeutischen Druckes wird individuell unter polysomnographischen Bedingungen in einem Schlaflabor ermittelt und liegt meist zwischen 6 cmH₂O und 13 cmH₂O. Er sollte ausreichend hoch sein, um Apnoen, Hypopnoen und Schnarchen möglichst weitgehend zu beseitigen, andererseits aber möglichst niedrig, um die Akzeptanz der Therapie durch den Patienten nicht zu gefährden und Nebenwirkungen zu vermeiden. Zu den druckabhängigen Nebenwirkungen zählen vor allem Komplikationen durch Masken-Lecks (z.B. Reizung der Bindehäute) und die Beeinträchtigung der Patienten durch die mit zunehmendem Behandlungsdruck vermehrte Geräuschentwicklung. Viele Patienten empfinden vor allem den hohen A-

temwegswiderstand bei hohen Behandlungsdrücken als unangenehm (Ficker et al. 1997a).

Bi-Level-CPAP

Erhöhter CPAP-Druck (über ca. 10 cmH₂O) sowohl in der Einatmungs- als auch Ausatmungsphase wird z.T. nicht toleriert, so dass die sogenannte Bi-Level-CPAP Therapie angewendet wird, bei der der expiratorische Überdruck reduziert und der Atemperiodik angepasst werden. Die Bi-Level-CPAP-Geräte verfügen über zwei Druckeinstellungen. Mit Beginn der Ausatmung bzw. Einatmung wird das Druckniveau automatisch auf den voreingestellten Wert geregelt. In jeder Atmungsphase ist Spontanatmung möglich (Barthlen et al. 2000). Die Bi-Level-CPAP-Geräte werden zur Behandlung der obstruktiven Schlaf-Apnoe immer im S-Modus, d.h. im assistierten Modus gefahren

Eine weitere Variante sind die Bi-Level-CPAP-Geräte mit Hintergrundfrequenz. Diese Geräte verfügen über eine festgelegte Mindestfrequenz in der kontrollierten druckgesteuerten Beatmung (ST-Modus), die bei kritisch vermindertem Atemantrieb aktiviert wird.

Auto-CPAP

Bei automatisch einstellenden PAP-Systemen (auto-CPAP) handelt es sich um eine sog. ‚intelligente‘ Geräte, die intraindividuelle Schwankungen zulassen. Sie messen entweder eine Abnahme des Luftstroms oder eine Zunahme des inspiratorischen Luftdrucks und erhöhen bzw. erniedrigen entsprechend den CPAP-Druck (Barthlen et al. 2000). Während CPAP- und Bi-Level-CPAP-Geräte den intrathorakalen Druck deutlich erhöhen (etwa 50% des applizierten Maskendrucks bei CPAP, 35% des inspiratorischen Drucks bei Bi-Level-CPAP) und in Einzelfällen zur Manifestation einer kardialen Insuffizienz führen können (Stammnitz et al. 1995), erwartet man von der auto-CPAP-Therapie ein insgesamt niedrigeres Druckniveau mit weniger nachteiligen hämodynamischen Auswirkungen und eine bessere Akzeptanz bei Patienten, bei denen schwere Apnoen nur phasenweise auftreten. Ihr Vorteil besteht darin, dass bei zunehmender Obstruktion eine computergestützte Druckanpassung erfolgt und in Phasen geringer oder nicht-obstruktiver Atmung der Beatmungsdruck reduziert wird. Als Größen zur Steuerung des CPAP-Druckes werden u.a. die inspiratorische Atemfluss-Zeit-Beziehung, Schnarchgeräusche, Erhöhung des Atemwiderstandes, Veränderung der Flussamplitude bei Apnoen und Hypopnoen herangezogen und danach der minimal effektive PAP-Druck eingestellt. Neben einem die Titration im Schlaflabor unterstützenden System steht ein flussamplitudengesteuertes System auch für die Heimbeatmung zur Verfügung (Hoster et al. 1996).

Wirksamkeit

Die CPAP-Therapie beseitigt weitgehend die Apnoephasen während des Schlafes. Die Therapie führt aber nicht zur Heilung, sondern mindert einige Symptome des Schlaf-Apnoe-Syndroms bei regelmäßiger Anwendung (American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association 1997).

Beim OSAS gilt die CPAP-Therapie inzwischen als Mittel der Wahl. Gleichwohl ist die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit der CPAP-Therapie immer noch unbefriedigend.

Im Juni 1997 wurde von der American Thoracic Society und der American Sleep Disorders Association ein 'Statement on Health Outcomes Research in Sleep Apnoe' publiziert (American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association, 1997). Diese Stellungnahme äußert sich auf der Basis eines Expertenkonsenses zur CPAP-Therapie bei OSAS:

- *Bluthochdruck*: OSAS Patienten entwickeln Blutdruckspitzen gegen Ende einer Apnoephase im Schlaf, die Tageswerte oft übersteigen (Somers et al. 1995). CPAP-Therapie mildert diese Blutdruckspitzen durch Reduktion der Apnoephasen. Es gibt Studienergebnisse, die darauf hinweisen, dass die chronische CPAP-Therapie eine geringgradige Senkung des Blutdruckes am Tage herbeiführt (Suzuki et al. 1993). Keine dieser Studien ist jedoch umfangreich oder langfristig genug gewesen, um nachzuweisen, dass die Behandlung der OSAS zur langfristigen Blutdruckkontrolle beiträgt.

- *Ischämische Herzkrankheit*: CPAP-Therapie führte in einer unkontrollierten Studie zur Verringerung der Anzahl nächtlicher ischämischer elektrokardiographischer Veränderungen und pectanginöser Episoden (Franklin et al. 1995). Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte bei Einsatz von CPAP in der ersten Nachthälfte versus keiner Behandlung in der zweiten Nachthälfte, dass die Anzahl der ST-Streckensenkungen während der CPAP-Behandlungsphase abnahmen (Hanly et al. 1993). Davon abgesehen gibt es keine prospektiven Daten zur Inzidenz ischämischer kardialer Ereignisse bei behandelten und unbehandelten Patienten mit OSAS.

- *Herzinsuffizienz*: Lediglich eine Studie berichtet, die über die Behandlung von OSAS Patienten mit Herzinsuffizienz berichtet. Die nächtliche CPAP-Behandlung führte bei Patienten mit Herzinsuffizienz unbekannter Genese zu deutlichen Verbesserungen und der CPAP-Entzug zu erneuter Entgleisung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Malone et al. 1991).

Etwa zeitgleich wurden zwei bereits erwähnte, grundlegende Übersichtsarbeiten mit systematischen Literaturrecherchen bis 1996 mit ähnlichen Ergebnissen publiziert (Australian Health Technology Advisory Committee 1998, Wright & White 1998). Für

die Bewertung der Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS lagen nur zwei randomisierte kontrollierte Studien (-Evidenzgrad II, siehe Anhang) zu den Ergebnisparametern Tagesschläfrigkeit, Stimmung und psychometrische Leistungsfähigkeit bei OSAS vor. Drei Studien des Evidenzgrades II lagen vor zu den Ergebnisparametern AHI, Schlafarchitektur und Sauerstoff(ent)sättigung sowie weitere Studien des Evidenzgrades III (Quality of care and health outcomes committee and National Health and Medical Research Council, 1995) (s. Anhang). Es lagen ungenügend Daten vor, um den möglichen Einfluss der CPAP-Therapie auf kardiovaskuläre Parameter zu beurteilen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz der hohen Zahl der bis Mitte der 90er Jahre veröffentlichten Studien ihre Aussagefähigkeit aufgrund methodischer Schwächen eingeschränkt ist.

- Ergebnisse werden nur von jenen Patienten berichtet, die die CPAP-Behandlung akzeptieren und behandlungstreu (compliant) sind.
- Die initialen Plazeboeffekte durch die bloße Anwendung eines (CPAP-)Gerätes bei OSAS Patienten sind insbesondere bei den vorher/nachher Studien mit kurzem Beobachtungszeitraum schlecht bzw. nicht beurteilbar.
- Die nicht randomisierte Auswahl der Patienten birgt ein hohes Risiko einer Selektionsverzerrung, indem 'passende' Probanden in das Studienprotokoll eingeschlossen werden.
- Ergebnisse von vorher/nachher Studien weisen in Bezug auf die Ergebnisparameter Tagesschläfrigkeit, AHI und Sauerstoffsättigung auf eine Verbesserung durch CPAP-Therapie hin, obwohl die Qualität der Studien oft unbefriedigend ist.

Therapietreue

Die CPAP Therapie muss der Patient in der Regel lebenslang und jede Nacht anwenden.

Die Therapietreue (Compliance) kann durch Patientenbefragungen beurteilt werden, wobei diese subjektive Erhebungsmethode sich als wenig zuverlässig erwiesen hat und bei Selbsteinschätzung der Patienten die durchschnittliche Anwendung der CPAP-Geräte im Mittel um eine Stunde pro Nacht zu hoch angegeben wird (Rauscher et al. 1993, Collard et al. 1997).

Die durchschnittliche Gerätenutzung pro Nacht kann auch durch eingebaute Betriebsstundenzähler am CPAP-Gerät errechnet werden (Kribbs et al. 1993). Allerdings kann die Zeit, in der das CPAP-Gerät angeschaltet ist, von dem Zeitraum differieren, in dem das Gerät tatsächlich genutzt wird. Diese sogenannte effektive

CPAP-Compliance lässt sich durch Messgeräte ermitteln, die die Zeit registrieren, in der effektiver Druck an der Nasenmaske aufgebaut wird (Kribbs et al. 1993). Die Diskrepanz zwischen Gerätelaufzeit und effektiver Nutzungszeit kann a) durch Lecks bei nicht korrekt angepasster Maske auftreten, b) bei Geräten, die den optimalen Druck langsam aufbauen, c) durch Anschalten der Geräte, ohne dass die Maske genutzt wird (z.B. um Schläuche nach Reinigung durch den Luftstrom zu trocknen).

Patienten brechen die CPAP-Therapie nach initialer Akzeptanz meist innerhalb der ersten Behandlungsmonate ab. Die ersten Wochen scheinen die kritische Phase zur Behebung von Nebenwirkungen und Etablierung einer dauerhaften Akzeptanz zu sein. Etwa 10% der Patienten brechen auf Dauer die Behandlung ab (Collard et al. 1997).

Die Angaben in der Literatur zu den Determinanten für Therapietreue differieren. Einige Studienergebnisse zeigten eine Korrelation zwischen Therapietreue und objektiven Maßen für die OSAS-Schwere (z.B. AHI), andere zeigen eine Korrelation zwischen Therapietreue und subjektiven Empfinden der OSAS-bedingten Tagesschläfrigkeit (Chollet et al. 1993, Rauscher et al. 1991, Rolfe et al. 1991). Patienten mit mildem OSAS und deren Ehepartner beschwerten sich häufiger über die Geräuschkulisse der CPAP-Maschine (Hoffstein et al. 1992). Etwa 25% der Patienten, die die CPAP-Behandlung abbrechen, tun dies, da sie keinen subjektiven Nutzen durch die Therapie empfinden (Engleman et al. 1996, Hoffstein et al. 1992, Rolfe et al. 1991).

Frühe Ablehnung der CPAP-Behandlung hängt meist mit einem oder mehreren der folgenden Faktoren zusammen: Angst, Klaustrophobie, Unannehmlichkeiten mit der Maschine verbunden zu sein, Lärm, Unannehmlichkeiten durch die Maske, Einschlafprobleme, Intoleranz gegenüber dem hohen Ausatemungsdruck, unzureichende Symptombesserung und grundsätzliche Ablehnung des Systems.

In prospektiven Studien zur Compliance von Patienten, denen CPAP neu verschrieben wurde, zeigte sich eine stärkere CPAP-Nutzung bei schwererem OSAS (Kribbs et al. 1993, Reeves Hoche et al. 1994). Die beständigste positive Korrelation lag zwischen täglicher CPAP-Nutzung und objektiv gemessener, zunehmender Schwere des OSAS (AHI, Schlafragmentierung, Sauerstoffsättigung) bei Diagnose (Kribbs et al. 1993, Reeves Hoche et al. 1994).

In einer Studie von Krieger et al. konnte gezeigt werden, dass die Qualität der CPAP-Einstellung im Schlaflabor positiv korreliert (Krieger et al. 1998).

Patienten mit geringer Compliance haben im Durchschnitt weder höhere CPAP-Drucke noch häufiger Nebenwirkungen als Patienten mit guter Compliance (Kribbs et al. 1993, Meurice et al. 1994, Pepin et al. 1995, Rauscher et al. 1993).

Die diskutierten Studien zeigen, dass OSAS-Patienten offensichtlich CPAP nicht immer anwenden. Die meisten Patienten, die das CPAP-Gerät mehr als drei Stunden pro Nacht nutzen, scheinen mit den subjektiven Verbesserungen zufrieden zu sein (Collard et al. 1997). Der Hauptantrieb, allnächtlich mit Maske und CPAP-Gerät auf unbestimmte Zeit zu schlafen, scheint die Wirkung auf Tagesschläfrigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu sein. Ein Grund, CPAP nicht durchgehend zu nutzen, könnte darin bestehen, dass Patienten lernen, bei welcher minimalen zeitlichen Nutzung sie eine subjektiv ausreichende Reduktion der OSAS-Symptome (insbesondere der Tagesschläfrigkeit) erreichen (Collard et al. 1997).

Ein kurzzeitiger, residualer Effekt von CPAP wurde beschrieben. Wenn das CPAP-Gerät in den ersten 4 Stunden der Nacht angewandt wurde, war eine teilweise Verbesserung der nicht-assistierten Atmung in der verbleibenden Zeit der Nacht sowohl bei neuen CPAP-Patienten als auch bei dauerhaften CPAP-Nutzern nachweisbar (Hers et al. 1997, Rauscher et al. 1991). Solche Verbesserungen sind auch bei CPAP-Entzug während einer oder mehreren Nächten aufgetreten (Collard et al. 1997; Collop et al. 1991). Ein möglicher Grund für diesen Überhang-Effekt sind therapiebedingte Verbesserungen der Morphologie und Reduktion der Kollapsneigung im Rachenraum (Verminderung des pharyngealen Ödems (Kribbs et al. 1993)), Korrektur der Schlafragmentierung und Änderungen der Atmungskontrolle. Damit stimmt auch überein, dass nach den ersten Wochen der CPAP-Therapie ein geringfügig niedrigerer CPAP-Druck (ca. 2 cmH₂O) nötig ist, um die Obstruktion der oberen Luftwege zu verhindern, als bei der ursprünglichen Titration zu Therapiebeginn ermittelt (Series et al. 1994). Allerdings zeigt sich nach CPAP-Entzug von nur einer Nacht bereits wieder eine Verschlechterung der subjektiv empfundenen Schläfrigkeit, während der AHI nicht sofort wieder zu den Werten vor Therapie ansteigt (Kribbs et al. 1993).

II C.3 Forschungsfragen

Die Wirksamkeit der nasalen kontinuierlichen Atemwegs-Überdruckbeatmung (CPAP) bei der Behandlung des OSAS ist Gegenstand des HTA-Reports.

Obwohl bis Mitte der 90er Jahre zahlreiche Studien zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie veröffentlicht worden sind, war die Zahl der randomisierten kontrollierten Studien sehr gering. Im Zentrum dieses HTA-Reports stehen die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, die seit 1996 veröffentlicht wurden. Hierbei interessieren folgende Fragen:

- Welche Patientengruppe profitiert von der CPAP-Therapie? Gibt es Hinweise auf verschiedene Schweregrade des OSAS, bei denen der Einsatz von CPAP gerechtfertigt ist?
- Bei welchen Ergebnisparametern ist die Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS Patienten durch valide und reliable Daten belegt?
- Gibt es valide und reliable Daten zur Therapietreue (Compliance) bei CPAP-Anwendung?

II C.4 Methoden

II C.4.1 Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts mit gesichertem OSAS und einem AHI>5 pro Stunde Schlaf.

II C.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswertung beschränkte sich auf systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Aus Titel oder Abstract der Publikation musste hervorgehen, dass die Bewertung der Wirksamkeit der CPAP-Behandlung bei OSAS ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit ist.

Ausgeschlossen wurden Studien,

- bei denen aus Titel oder Abstract nicht ersichtlich war, dass eine Randomisierung vorgenommen wurde,
- bei denen aus Titel oder Abstract nicht hervorging, ob eine und welche Kontrollbehandlung versus CPAP durchgeführt wurde,
- die über eine Patientenpopulation<10 berichteten,
- die nicht über eindeutiges Outcome-Kriterium berichteten,
- deren Studiendauer (CPAP-Therapie) unter drei Tagen liegt,
- die Vor- und Nachteile mittels des Vergleiches bestimmter *Gerätetypen* untersuchen (z.B. CPAP versus Bi-Level-CPAP oder auto-CPAP).

II C.4.3 Informationsquellen und Recherchen

Die Literatursuche zielte auf folgende Publikationstypen: systematische Übersichtsarbeiten (systematic reviews), randomisierte kontrollierte Studien, systematisch entwickelte Leitlinien, Metaanalysen und HTA-Reports.

1. Durchsicht der Publikations- und Projektlisten von HTA-Institutionen auf Themen, die den Bereich 'Schlaf Apnoe und CPAP' oder 'Schlaf-Apnoe und Therapie' betreffen: Publikationen zum Thema wurden von der Agence nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante (ANAES) ehem. (ANDEM), der Cochrane Collaboration, dem Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC), der Agency for Health Care, Quality and Research (AHQR) ehem. (AHCPR), dem Dutch Health Insurance Council/Ziekenfonds Raad (ZFR), dem Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) und dem Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante du Quebec (CETS) erstellt (s. Anhang 1).
2. Fachgesellschaften: Leitlinien inländischer und ausländischer Fachgesellschaften wurden gezielt unter dem Stichwort sleep apnea/Schlaf-Apnoe durchsucht.
3. Literaturrecherche in den unten aufgeführten biomedizinischen Datenbanken. Die Recherche diente der Auffindung von systematischen Reviews, randomisierten kontrollierten Studien und Metaanalysen, die in den Publikationen der unter Punkt 1 genannten Institutionen keine Berücksichtigung gefunden haben. Hier galt es neuere (nach 1995 publizierte) bzw. deutsch- oder französischsprachige Publikationen zu identifizieren. Die Suchstrategien der Medline- und Embase-Recherche sind im Anhang dokumentiert (s. Anhang 1). Als Zeitrahmen für die Literaturrecherche wurden die Jahrgänge 1996 - 8/2000 gewählt.
 - MEDLINE (National Library of Medicine, USA, Silverplatter), 16.7.1999 mit Aktualisierung August 2000
 - EMBASE (Excerpta Medica Data BASE), 10.6.1999 mit Aktualisierung August 2000Nach Elimination von Dubletten ergab die systematische Literaturrecherche in Medline und Embase 189 Treffer.
4. Zusätzliche Recherche in weiteren im Anhang aufgeführten Datenbanken (s. Anhang 1). Bei diesen Datenbanken wurde eine einfacher strukturierte Suchstrategie verwendet. Die Zahl der gefundenen records war gering, so dass sich eine spezifische Suchstrategie analog derjenigen der Medline- und Embase-Datenbank erübrigte. Suchbegriffe waren hier 'sleep apnea' und 'positive airways pressure' oder 'continuous positive airways pressure'.
5. Wissensressourcen: Folgende Kooperationspartner unterstützten die Erstellung des Berichtes und haben Informationen beigetragen:
 - Die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Köln

II C.5 Ergebnisse

II C.5.1 HTA-Reports

Insgesamt zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die den Einschlusskriterien genügten.

- ein Report von der Cochrane Collaboration (Wright & White 1998) und ein Report vom Australian Health Technology Advisory Committee (Australian Health Technology Advisory Committee 1998).

Weitere sechs Übersichtsarbeiten entsprachen nicht den Einschlusskriterien und sind im Anhang mit Ausschlussgründen aufgelistet (s. Anhang 2).

Wright J, White J. The effectiveness of continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1. Oxford: Update Software;1999-11-23

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um einen systematischen Review zur Wirksamkeit des CPAP bei der Behandlung des OSAS von Erwachsenen unter klinischen und Alltagsbedingungen. Die Cochrane Collaboration ist ein internationales wissenschaftliches Netzwerk, das zum Ziel hat, systematische Reviews auf der Basis aktuell verfügbarer randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) zur Wirksamkeit von Maßnahmen gesundheitlicher Versorgung zu erstellen. Die Ergebnisse der Reviews sollen Entscheidungsträgern auf allen Ebenen des Gesundheitswesens zugänglich gemacht werden (Bitzer et al. 1998).

b) Konkrete Fragestellung

Die Wirksamkeit der CPAP-Behandlung bei OSAS wird untersucht in Bezug auf die Ergebnisparameter Tagesschläfrigkeit, Stimmung und psychomotorisches Verhalten; Blutdruck; Compliance und andere klinische Messgrößen. Als Kontrollgrößen werden das Plazebo-CPAP (geringere Druckeinstellung als sie zur pneumatischen Schienung der oberen Atemwege im Bereich des Rachens nötig ist), Plazebo-Tabletten, medizinische oder chirurgische Interventionen, intraorale Schienen, Gewichtsreduktion oder präventive Interventionen angesehen. Alle klinischen Ergebnismessgrößen werden berücksichtigt bei der Frage "OSAS mit AH>5 pro

Stunde und Vergleich von CPAP mit Plazebo oder aktive Behandlungskontrollgruppe”.

c) Methodik

Eine computergestützte Literaturrecherche wurde in Medline (1966 bis Januar 1996), Embase (1974 bis 1996) und CINAHL (1983 bis Dezember 1995) vorgenommen. Alle randomisierten kontrollierten Studien in allen Sprachen wurden berücksichtigt. Jede Publikation wurde von zwei Personen unabhängig gelesen, die Studienqualität wurden gemäß "ABC Cochrane score" bewertet und Daten systematisch extrahiert sowie analysiert über die Cochrane Review Manager 3.0 software.

Folgende klinische Ergebnisparameter wurden berücksichtigt:

- Morbidität (auch Unfälle) und Mortalität
- Gesundheitsbezogener Lebensqualitätsindikator: Teil 2 des Nottingham Health Profile (NHP)
- Schläfrigkeitsscores: Epworth Sleepiness Scale (ESS) und Multiple Sleep Latency Test (MSLT)
- Indizes für psychiatrische, kognitive, neuropsychologische und Verhaltensfunktionen: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)
- Physiologische Parameter: AHI, Anzahl der Sauerstoffentsättigungen von 4% und mehr pro Stunde (ODI 4%), minimale Sauerstoffsättigung (Sa O₂), Schlafeffizienz und
- prozentualer Anteil an REM-Schlaf(REM%)

d) Ergebnisse

286 potentiell relevante Studien wurden identifiziert. Die Durchsicht der Abstracts ergab 73 CPAP-Evaluationen. Darunter wurden sieben randomisierte Studien identifiziert: Drei RCTs vergleichen CPAP mit der oralen Gabe einer Plazebo-Tablette. Eine Studie vergleicht CPAP mit konservativer Behandlung. Drei Studien vergleichen CPAP mit intraoralen Schienen. Sechs Studien waren so konzipiert, dass beide Studienpopulationen in einem zeitlichen Abstand sowohl die Kontroll- als auch die Interventionsbehandlungsbehandlung erhielten (cross-over design). Die methodische Qualität der sieben eingeschlossenen Studien war gering aus folgenden Gründen:

- Methoden der Randomisierung wurden nicht erwähnt. In einer Studie führten logistische Probleme bei der Beschaffung intraoraler Schienen dazu, dass ein Großteil der Patienten zunächst der CPAP-Behandlung unterzogen wurden.
- Durch das cross-over Design kann die Reihenfolge, in der Interventions- oder Kontrollbehandlung gegeben werden, einen Einfluss haben (*treatment order* Effekte). In einer Studie waren Lerneffekte offensichtlich. Keine der Studien, die CPAP mit Plazebo untersuchten, hatten Einwasch- oder Auswaschphasen für die Behandlung (*wash-in* oder *wash-out* Perioden). Die Wirkung der CPAP-Behandlung scheint jedoch nur kurzfristig zu sein, so dass möglicherweise die Ergebnisse nicht durch eine verlängerte *wash-out* Periode alteriert sind. Zwei Studien, die CPAP mit intraoralen Schienen verglichen, integrierten *wash-in/out* Perioden.
- Es wurde in keiner der Studien der Versuch einer Verblindung oder einer verdeckten Randomisierung (*concealed allocation*) unternommen.

Ergebnisse der Studien, die CPAP versus Plazebo untersuchen

Die Studien umfassten eine Population von insgesamt 61 Patienten. Es gab geringe, aber statistisch signifikante Verbesserungen des NHP Part 2, GHQ-28 und HADS unter der Behandlung mit CPAP. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung des ESS oder MSLT und kein signifikanter Effekt der CPAP-Therapie auf den Blutdruck. Veränderungen der Atmungsstörung oder Schlafqualität ließen sich aus dem Datenmaterial nicht ableiten.

Ergebnisse der Studien, die CPAP versus intraoraler Schiene untersuchten

Drei Studien mit 60 Patienten insgesamt trugen zu den Ergebnissen bei. Die Daten zeigten eine signifikante Verbesserung des AHI unter CPAP im Vergleich zur Behandlung mit intraoraler Schiene. Auch die minimale nächtliche Sauerstoffsättigung lag höher unter CPAP, jedoch mit signifikanter Heterogenität in diesen Ergebnissen (Chi-square 11.98, $p < 0.05$). Unklar ist, ob dies durch die Art der Schiene oder die Studiendauer bedingt ist. Der ESS verbesserte sich signifikant unter beiden Behandlungsformen, allerdings wurde dieser Parameter nur in einer Studie erhoben.

e) Abschließende Beurteilung

Die Studien, die CPAP versus Plazebo untersuchen, umfassten im Kontrollarm die Gabe einer Tablette. Der Vergleich einer Therapie mit CPAP-Maschine und

assistierter Maskenatmung zu der Einnahme einer Tablette am Abend lässt die Frage einer Vergleichbarkeit beider Interventionen offen.

- Bei der Untersuchung von sieben verschiedenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität- und Stimmungsindikatoren, zeigten sich im Vergleich zu Plazebo bei drei Indikatoren Verbesserungen unter CPAP (NHP, HADS anxiety and depression). Die objektiven und subjektiven Maße für das dominante Symptom des OSAS, Tageschläfrigkeit, weisen keine Verbesserung auf.
- Im direkten (head-to-head) Vergleich von zwei therapeutischen Ansätzen CPAP versus intraoraler Schiene zeigten sich bei zwei von fünf Indikatoren der respiratorischen Störungen signifikante Verbesserungen unter CPAP. Die Patienten präferierten nach 4-monatiger Studiendauer im cross-over Design jedoch die intraorale Schiene.
- Es konnten keine Studien identifiziert werden, die belegen, dass durch CPAP-Behandlung die Inzidenz oder Outcomes anderer Erkrankungen verändert wird, bei denen eine Assoziation mit dem OSAS angenommen wird, wie z.B. Bluthochdruck, zerebrovaskuläre oder kardiopulmonale Erkrankungen.
- Die vorliegende Evidenz weist auf die höhere Wirksamkeit der CPAP-Behandlung des OSAS im Vergleich zu Plazebo oder intraoraler Schiene hin. Diese Ergebnisse basieren allerdings auf wenigen Studien mit qualitativen Mängeln. Gefordert wurden insbesondere RCTs, die die CPAP-Behandlung mit effektivem Maskendruck mit einer subtherapeutischen CPAP-Einstellung vergleichen (sham CPAP).
- Es bedarf randomisierter kontrollierter Studien zur Wirksamkeit des CPAP bei anderen Parametern als gesundheitsbezogener Lebensqualität, respiratorischen Störungen und Tageschläfrigkeit, die Veränderungen der Morbidität oder Mortalität durch das OSAS unter Therapie belegen. Hierbei sollten kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Parameter im Vordergrund stehen.

Australian Health Technology Advisory Committee. The effectiveness and cost-effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) in the treatment of obstructive sleep apnea in adults. Second Stage Public Consultation Document. Canberra: National Health and Medical Research Council, New Zealand Ministry of Health; 1998

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um einen systematischen Review zu Wirksamkeit und Kosten-Nutzen der CPAP-Behandlung des OSAS von Erwachsenen unter klinischen und Alltagsbedingungen. Der Review stützt sich auf die methodischen Prinzipien der

evidenz-basierten Medizin, wie sie in den *Guidelines for the Development and Implementation of Clinical Practice Guidelines* 1995 durch den National Health and Medical Research Council (NHMRC) (Quality of care and health outcomes committee and National Health and Medical Research Council, 1995) festgelegt worden sind. Er ist erstellt worden vom Australian Health Technology Advisory Committee in Verbindung mit öffentlichen Anhörungen zu dem Thema.

b) Konkrete Fragestellung

Ziel des Reviews ist es, die Wirksamkeit und Kosten-Wirksamkeit von CPAP beim OSAS durch einen systematischen Literaturreview zu untersuchen. Angestrebt wird eine Metaanalyse aller randomisierten kontrollierten Studien, vorher/nachher Studien und Studien über Behandlungstreue, zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der CPAP-Behandlung und einer Summenschätzung zu Behandlungstreue sowie Nebenwirkungen.

c) Methodik

Die Literatursuche beschränkte sich auf englische Publikationen. Eine computergestützte Medline-Recherche von 1980 bis 1996 wurde durchgeführt. Zusätzlich wurden Dissertationen, Abstracts, Konferenz- und Symposiumsbeiträge sowie staatliche Publikationen in die Suchstrategie eingeschlossen. 136 Publikationen wurden identifiziert.

Mit dem Ziel, eine Metaanalyse von qualitativ hochwertigen Studien durchzuführen, wurden folgende Einschlusskriterien für RCTs festgelegt

1. Kurz- oder langfristige Wirkungen der OSAS Therapie, eingeschlossen CPAP
2. Studienpopulation bestehend aus Erwachsenen, bei denen mit reliablen und validen Methoden ein OSAS diagnostiziert wurde, einschließlich mindestens einer Polysomnographie.
3. Untersuchung von mehr als einem Behandlungsarm, einschließlich CPAP
4. Randomisierte Zuordnung der Patienten zu einzelnen Therapiearmen
5. Bei mehrfacher Publikation von Studien wird nur die aktuellste berücksichtigt

Im Ergebnis ließen sich fünf randomisierte kontrollierte Studien identifizieren, die den Einschlusskriterien genügten. Eine Metaanalyse konnte jedoch aufgrund der Heterogenität der Studien nicht durchgeführt werden. Eine Studie umfasste überwiegend Patienten mit zentraler Schlaf-Apnoe (Davies et al. 1993), eine Studie nutzte ein randomisiertes kontrolliertes Design zur Beurteilung der Wirksamkeit einer intraoralen Schiene (O'Sullivan et al. 1993), zwei Studien untersuchten Faktoren, die die Therapietreue bei CPAP-Behandlung beeinflussen (Fletcher and Lockett 1991,

Reeves Hoche et al. 1995) und der fünfte RCT untersucht in einem Cross-over-Design die Wirksamkeit von CPAP versus einem oralen Plazebo (Engleman et al. 1994).

Die Einschlusskriterien der vorher/nachher Studien waren wie folgt festgelegt

1. kurz- oder langfristige Wirkungen der OSAS Therapie, eingeschlossen CPAP
1. Studienpopulation bestehend aus Erwachsenen, bei denen mit reliablen und validen Methoden ein OSAS diagnostiziert wurde, einschließlich mindestens einer Polysomnographie.
2. die Studie untersucht wenigstens ein relevantes Ergebniskriterium, welches wenigstens einmal vor und nach der Behandlung gemessen wird
3. Bei mehrfacher Publikation von Studien wird nur die aktuellste berücksichtigt

Im Ergebnis ließen sich 50 Studien mit einem vorher/nachher Design identifizieren. Fünf der Studien konnten nicht in eine Metaanalyse eingeschlossen werden, da sie Subgruppen (Diabetes, Überleitungsstörungen am Herzen) von OSAS-Patienten untersuchten oder neue Therapieformen der CPAP-Behandlung (Split-night bzw CPAP-Titration zu Hause) einsetzten oder einen weiteren Einflussfaktor einschlossen (Alkohol).

Von den verbleibenden 45 Studien untersuchten 39 die Wirkung von CPAP, indem eine Vielzahl von Parametern bei OSAS-Patienten vor und nach der Behandlung erhoben wurden. 6 Studien untersuchten den Effekt des CPAP-Entzuges. Hier stand die Frage im Vordergrund, inwieweit CPAP einen permanenten Behandlungseffekt bewirkt.

d) Ergebnisse

Veränderungen der Ergebnisparameter

1. Die CPAP-Behandlung zeigt einen substantiellen Effekt auf die Reduktion der AHI bzw. AI und die Sauerstoffentsättigung. Es besteht erwartungsgemäß eine enge Korrelation zwischen dem Ausgangswert des AHI und der Amplitude seiner Veränderung unter CPAP-Therapie. Diese Korrelation ist linear über alle Schweregrade der Erkrankung und gibt Hinweise darauf, dass Patienten von mildem bis schwerem OSAS von der Behandlung profitieren können, vorausgesetzt, eine Assoziation besteht zwischen Behandlungsnutzen und Reduktion des AHI/AI. (Anzahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen vorher/nachher Studien: AHI 25, AI 7, Sauerstoffentsättigung 8).

2. Es gab keine signifikante Veränderung des Body Mass Index'. (Anzahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen vorher/nachher Studien: 6).
3. Der Einfluss von CPAP auf den Blutdruck ist nach Datenlage nur gering. Es zeigt sich eine moderate, jedoch signifikante Reduktion der Herzfrequenz. Der systolische und diastolische Blutdruck zeigt keine signifikante Veränderung (0.05). Unter dem Aspekt der kardiovaskulären Co-Morbidität des OSAS bezeichnen die Autoren dieses Ergebnis als überraschend. Sie führen an, dass nur wenige Studien die Grundlage der Ergebnisse lieferten und Studien mit Patienten mit präexistenten kardiovaskulären Krankheitsbildern ausgeschlossen waren aus Gründen der Homogenität der Studienpopulation. (Anzahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen vorher/nachher Studien: systolischer Blutdruck 5, diastolischer Blutdruck 5, Herzfrequenz 2).
4. Genügend Studiendaten lagen vor für eine Metaanalyse der geringsten Sauerstoffsättigung (O_2 Nadir) und des proportionalen Anteils der Gesamtschlafzeit mit weniger als 85% bzw. 90% Sauerstoffsättigung ($O_2 < 85\%$, $O_2 < 90\%$). Alle drei Parameter zeigten signifikante Verbesserungen unter nCPCP-Behandlung. Die Größe der Veränderung war eng korreliert mit dem Ausgangswert der Sauerstoffsättigung vor Behandlung, jedoch nicht mit einem Indikator für die Schwere des OSAS, dem Ausgangswert des AHI. Als Erklärung dafür wird angeführt, dass eine Sauerstoffsättigung vorwiegend abhängt von der Dauer der Apnoen/Hypopnoen und weniger von ihrer Frequenz. Hinzu kommt die geringe Zahl der Studien, auf denen diese Ergebnisse basieren. (Anzahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen vorher/nachher Studien: O_2 Nadir 12, $O_2 < 85\%$ 3, $O_2 < 90\%$ 5).
5. Untersuchungen der Schlafarchitektur zeigen eine signifikante Reduktion des Leichtschlafes der Stadien 1 und 2 begleitet von einer signifikanten Verlängerung des Tiefschlafes der Stadien 3 und 4 bei verlängerter Gesamtschlafzeit (TST). Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Ergebnisse kongruent sind mit der Annahme, dass das pathologische Defizit an Schlafstadien 3,4 beim OSAS eine Konsequenz der Schlaffragmentation durch Apnoen/Hypopnoen ist und einen entscheidenden Beitrag zum Symptom Tagesschläfrigkeit liefert. (Anzahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen vorher/nachher Studien: Leichtschlaf (der Stadien 1 und 2) 7, Tiefschlaf (der Stadien 3 und 4) 14, TST 8).
6. Der MSLT gilt als objektiver Indikator für Tagesschläfrigkeit. Es zeigt sich eine signifikante Zunahme des MSLT (Minderung der Tagesschläfrigkeit) nach CPAP Behandlung. Es gibt eine starke, jedoch nicht signifikante Assoziation zwischen Veränderung des MSLT sowie der Schlafarchitektur und Reduktion des AHI (Anzahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen vorher/nachher Studien: MSLT 4).

7. Eine Metaanalyse über 25 Studien wurde zur Therapietreue (Compliance) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Metaanalyse zur Therapietreue bei CPAP-Behandlung beim OSAS (Australian Health Technology Advisory Committee, 1998)

Compliance	gewichteter Mittelwert	Grenzen des 95% Konfidenzintervalls		Anzahl der Studien
Initiale Akzeptanz Rate (%)	64.1	59.2	67.0	14
Langzeit Akzeptanz Rate (%)	72.1	68.0	76.3	12
Subjektive Nutzung täglich (h/Tag)	6.64	5.32	7.95	5
Objektive Nutzung täglich (h/Tag)	6.06	4.99	7.12	9

Die initiale Akzeptanzrate spiegelt den Anteil an Patienten wider, der die CPAP-Behandlung akzeptiert. Etwa zwei Drittel der Patienten, bei denen eine CPAP-Behandlung indiziert ist, beginnen diese tatsächlich. Von diesen zwei Dritteln führen etwa 72% die Behandlung längerfristig (mehr als ein Monat) fort. Diese entspricht weniger als der Hälfte (46.2%) der ursprünglichen Patienten, denen CPAP empfohlen wurde.

Die Analyse der täglichen Nutzungsraten zeigt den bekannten Effekt, dass die Patienten ihre CPAP-Nutzung höher angeben als sie objektiv gemessen nachvollziehbar ist. Allerdings ist unter den Patienten, die die CPAP-Behandlung tatsächlich nutzen, die Therapietreue mit durchschnittlich sechs Stunden pro Tag gut.

8. Manche Studien berichteten neben Behandlungs- und Therapietreuedaten auch Daten zu Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen sind relativ harmlos, aber häufig. Etwa 40% der Patienten leiden unter Trockenheit der oberen Atemwege.

Tabelle 46: Metaanalyse zu Nebenwirkungen bei CPAP-Behandlung beim OSAS (Australian Health Technology Advisory Committee 1998)

Nebenwirkungen	gewichteter Mittelwert	Grenzen des 95% Konfidenzintervalls		Studienanzahl
Trockenheit von Nase/Mund/Kehle	41.7	38.2	45.1	6
Rhinitis	30.6	25.9	35.4	3
Nebengeräusche	29.0	25.2	32.8	5
verstopfte Nase	24.4	19.8	48.6	4
tränenende Augen	23.4	18.6	28.1	3
Kopfschmerz	16.0	9.9	22.1	1
Maskenprobleme	12.5	8.83	16.17	2
Beklemmung im Brustkorb	5.2	1.97	8.43	3

In einer abschließenden Beurteilung der eingeschlossenen Studien weisen die Autoren darauf hin, dass die interne Validität der Metaanalysenergebnisse potentiell durch Verzerrungen (biases) der vorher/nachher Studien beeinflusst sein kann. Dazu zählen:

- Daten werden nur von Probanden berichtet, die die CPAP-Behandlung akzeptieren und anwenden.
- Regression zur Mitte (regression to the mean) in einer Gruppe von Probanden, die aufgrund einer starken Ausprägung bei der ersten Messung eines Parameters ausgewählt wurden. Bei Folgemessungen rückt der Messwert im Durchschnitt näher an das Zentrum der Verteilung heran, ohne dass sich der Gesundheitszustand des Patienten unbedingt gebessert hat (Fletcher and Wagner 1999).
- Plazebo Effekte, die aufgrund nicht vorhandener Kontrollgruppe nicht aufgedeckt werden können.
- Veränderung des beobachteten Parameters über die Zeit, unabhängig von der Behandlung (z.B. durch Altern).
- Lerneffekte der Patienten bei wiederholter Anwendung eines Tests, die Verbesserung durch die Therapie vortäuschen.

- Patientenselektion und reaktive Effekte der Patienten auf die Untersuchungsumgebung.

Zusammenfassend kommen die Autoren zu folgenden Empfehlungen:

CPAP sollte symptomatischen Patienten mit moderater bis schwerer OSAS (AHI>30) empfohlen werden. Als Grundlage dient dazu Evidenz des Grades II und III für die Wirksamkeit der Behandlung. Es lag zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ungenügend Evidenz vor, um die CPAP-Behandlung bei geringgradiger OSAS (AHI 20-30) grundsätzlich zu empfehlen. Beim Vorliegen anderer Faktoren wie pathologische Tagesschläfrigkeit, schwere Sauerstoffentsättigung und Koppelung mit Atemwegs-, Gefäß- und zerebralen Erkrankungen kann die CPAP-Behandlung einen potentiellen Nutzen haben. Die Schwelle der Risikobündelung, die eine CPAP-Behandlung erfordert, sollte in Relation zum AHI gesehen werden.

- Ein AHI>30 sollte gekoppelt sein mit zwei der folgenden Symptome:
 1. chronisch oder persistierendes Schnarchen, nächtliche Apnoen
 2. Tageschläfrigkeit
 3. Störung von Konzentration, Gedächtnis oder Stimmung.
- Ein AHI 20-30 sollte mit den oben genannten Symptomen gekoppelt sein plus
 1. pathologische Tagesschläfrigkeit verifiziert durch einen pathologischen Epworth Sleepiness Score oder MSLT oder
 2. respiratorische Insuffizienz, gekennzeichnet durch pathologische arterielle Blutgasmessungen im Wachzustand mit Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) und/oder Hypoxämie ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) oder symptomatische kardio-vaskuläre oder zerebro-vaskuläre Erkrankung (symptomatische Angina, nach Myokard-Infarkt, Hypertonus, Linksherzinsuffizienz, signifikante nächtliche Herzrhythmusstörungen bzw. nach Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken).

e) Abschließende Beurteilung

Bei dem HTA-Report handelt es sich um die umfangreichste bislang durchgeführte systematische Übersicht zur Wirksamkeit der CPAP-Behandlung des OSAS. Im Gegensatz zum Cochrane Report liegen den Metaanalysen jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien zugrunde.

Es liegen randomisierte kontrollierte Studien vor (Evidenzgrad II), dass CPAP-Behandlung des OSAS im Vergleich mit einem Plazebo (kein CPAP) bei einer Gruppe von Patienten mit moderater bis schwerer Erkrankung (mittlerer AHI=28) Tagesschläfrigkeit (subjektiv und objektiv) reduziert und kognitive Funktionen und Stimmung über einen kurzen Zeitraum verbessert.

Es liegt Evidenz aus einer Metaanalyse nicht-experimenteller Studien (Evidenzgrad III) vor, die zeigt, dass CPAP-Therapie kurzfristig Störungen der Schlafarchitektur mindert. Mittelfristige Wirkungen zeigten sich in der Reduktion der nächtlichen Sauerstoffentsättigung und Tagesschläfrigkeit. Obwohl die Metaanalyse aufgrund von Verzerrungen (Biases) die Größe der Veränderung überbewertet haben kann, scheint der Effekt, den CPAP-Behandlung auf diese Parameter ausübt, ausgeprägt zu sein.

Einzelne nicht-experimentelle Studien (Evidenzgrad IV) unterstützen die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, dass CPAP-Behandlung eine Vielzahl psychologischer Parameter positiv beeinflusst, eingeschlossen kognitive Funktionen, Stimmung und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Es liegt keine qualitativ befriedigende Evidenz zu langfristigen Outcomes des OSAS vor, wie Gefäßsystemerkrankungen, Hospitalisierung, arbeitsmedizinische Störungen, Verkehrsunfälle oder Mortalität.

Lediglich einige nicht-experimentelle Studien (Evidenzgrad II-2) unterstützen die Annahme eines langfristigen Nutzens der CPAP-Behandlung des OSAS. Trotz der Validitätsprobleme dieser Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es Hinweise auf eine Reduktion von Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität unter der CPAP-Therapie gibt.

Umfangreiches Datenmaterial zeigt, dass die Akzeptanz der CPAP-Behandlung insbesondere langfristig relativ gering ist. Dies mag assoziiert sein mit der hohen Prävalenz leichter Nebenwirkungen. Es ist nicht geklärt aber möglich, dass der Nutzen einer CPAP-Behandlung mit verbesserter Therapietreue steigt.

II C.5.2 Randomisierte kontrollierte Studien

Insgesamt 44 RCTs wurden durch die Literaturrecherche identifiziert. Den Einschlusskriterien entsprachen 20 RCTs. Davon wurden neun in die Metaanalyse eingeschlossen. Die restlichen elf RCTs konnten nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden, da sie über singuläre Outcomes, die in keiner weiteren Publikation berücksichtigt worden waren, berichteten oder bei identischer Fragestellung die eingesetzte Kontrollbehandlung so differierte, dass die Studien ausschliesslich narrativ vorgestellt werden konnten.

Weitere 24 RCTs entsprachen nicht den Einschlusskriterien und sind im Anhang mit Ausschlussgründen aufgelistet (s. Anhang 2).

Alle 20 eingeschlossenen RCTs werden im folgenden narrativ dargestellt. Die exakten Daten zu den Ergebnissen sind im Anhang detailliert zu jeder Studie aufgeführt (s. Anhang 3). Zunächst werden dargestellt:

- Neun RCTs, die die **CPAP-Behandlung versus Plazebo** vergleichen.
- Zwei RCTs zur Wirksamkeit der **CPAP-Behandlung bei OSAS auf den Blutdruck versus Plazebo**.
- Sechs RCTs, die die **CPAP-Behandlung einer anderen Therapieform des OSAS (head-to-head) gegenüberstellen**:
 1. zwei RCTs zu **CPAP versus intraoraler Schiene**
 2. zwei RCT zu **CPAP versus konservativer Therapie**
 3. ein RCT zu **CPAP versus Schlafpositionstraining**
 4. ein RCT zu **CPAP versus chirurgischer Intervention (UPPP)**
- Desweiteren werden drei RCTs zur **CPAP-Therapietreue** dargestellt.

II C.5.2.1 CPAP-Behandlung versus Plazebo

Im folgenden werden neun Studien diskutiert. Die ersten vier (Engleman et al.) dieser neun Studien stammen aus der gleichen Institution (Abteilung für Schlafmedizin, University of Edinburgh) und sind nach einem einheitlichen Studiendesign mit unterschiedlichen Patientengruppen aufgebaut. Das Studiendesign, ein randomisierter kontrollierter Studienaufbau mit cross-over-Vergleich von CPAP und Plazebo, wird in der ersten Studie ausführlich und in den darauffolgenden nur noch summarisch dargestellt. Auf Unterschiede wird jeweils explizit hingewiesen.

Zum Bezugsrahmen dieser vier zuerst diskutierten Studien ist zu erwähnen, dass sie durch Drittmittel der British Lung Foundation unterstützt wurden. Der Seniorautor der Studie (Douglas) ist im wissenschaftlichen Beirat (medical advisor) der Firma ResMed Ltd., die CPAP-Geräte zur Verfügung stellte. Im 'conflict of interest statement' der Publikationen wird diese Tatsache erwähnt.

Anschließend werden die Ergebnisse aller 9 Studien insgesamt in einer Metaanalyse zusammengefasst. Berücksichtigt werden die Outcomeparameter, die in mehr als einer Studie erhoben werden und auf anerkannten und validierten Tests beruhen. Damit sind z.B. die häufig erwähnten 'hauseigenen' Fragebogen zu OSAS-bedingten Symptomen ausgeschlossen.

H. M. Engleman, S. E. Martin, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 343 (8897):572-575, 1994.

a) Dokumenttyp

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS in Bezug auf Tagesschläfrigkeit, kognitive Funktionen und Stimmung.

b) Konkrete Fragestellung

Die Studie untersucht im cross-over Design die Wirksamkeit von CPAP versus einer oralen Plazebogabe bei OSAS auf den MSLT und Testbatterien zu OSAS-Symptomen, Stimmungsprofilen und kognitive. Funktionen.

c) Methodik

Einschlusskriterien waren ein $AHI > 5$. 43 konsekutiv rekrutierte Patienten wurden zur Studienteilnahme aufgefordert, von denen 35 akzeptierten. Zwischen Interventions- bzw. Kontrollphase lagen keine wash-in/wash-out Zeiten. Drei Patienten brachen die Behandlung ab, es wurden nur die Ergebnisse der verbleibenden 32 Patienten berücksichtigt, also keine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt.

Im cross-over Design wurden die Patienten je 4 Wochen mit CPAP bzw. der oralen Gabe von Ranitidin am Abend als Plazebo therapiert. Den Patienten wurde gesagt, es handele sich um Tabletten, die die Funktion der oberen Luftwege verbessern.

Am letzten Tag jeder Behandlungsphase wurde ein MSLT zur objektiven Bewertung der Tagesschläfrigkeit durchgeführt.

Daneben wurden Testbatterien zu kognitiven Funktionen, OSAS-Symptomen und Stimmung durchgeführt (Einzelheiten s. Anhang 3).

Die Therapietreue wurde objektiv gemessen durch eingebaute Zeitmesser, die sowohl die reine Laufzeit des CPAP-Apparates (mean runtime), als auch die Nutzungszeit (effektive runtime) registrieren, in der effektiver CPAP-Druck an der Maske aufgebaut wird.

d) Ergebnisse

- Der MSLT verbesserte sich signifikant unter CPAP-Therapie im Vergleich zu Plazebo.
- Die kognitiven Funktionen verbesserten sich auf den Feldern der Vigilanz, geistigen Flexibilität und Kodierungsgeschwindigkeit. Keine Veränderungen traten bei Gedächtnisfunktionen und verbalen Fähigkeiten auf.

- Signifikante Verbesserungen traten in den Tests zur Stimmungslage, subjektivem Gesundheitsempfinden und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.
- Die Gerätenutzung betrug durchschnittlich 3.7 (SD 0.4) Stunden pro Nacht mit einem effektiven Druckaufbau an der Maske von 3.4 (SD 0.4) Stunden, d.h. die Patienten wendeten die Geräte im Schnitt 89% der Gerätelaufzeit an.

e) Abschließende Beurteilung

Unter CPAP-Therapie traten im Vergleich zur Plazebo-Behandlung signifikante Minderung der Tagesschläfrigkeit und Verbesserung von kognitiven Funktionen und Stimmung ein.

Die objektive CPAP-Nutzung pro Nacht ist mit 3.4 Stunden gering, entspricht aber anderen Angaben aus der Literatur.

Die Qualität der Studie wird durch einige Faktoren gemindert:

- Der durchschnittliche AHI von 28 des Patientenkollektivs liegt am unteren Bereich des moderaten OSAS. Veränderungen des AHI werden nicht berichtet.
- Die Studienperiode ist mit 4 Wochen relativ kurz und beinhaltet keine wash-in oder wash-out Phasen.
- Es wird nicht näher erläutert, warum die jeweiligen Test zu kognitiven Funktionen eingesetzt wurden, welche Effekte (key-outcomes) gemessen werden sollen und welche statistische Power dazu nötig ist.
- Lerneffekte traten in einigen Tests zu kognitiven Funktionen auf, werden allerdings durch das cross-over Design abgeschwächt.

H. M. Engleman, S. E. Martin, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 52:114-119, 1997.

a) Dokumenttyp

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei Patienten mit mildem OSAS in Bezug auf Tagesschläfrigkeit, kognitive Funktionen und Stimmung.

b) Konkrete Fragestellung

Die zweite Studie von Engleman et al. untersucht ebenfalls im cross-over Design die Wirksamkeit von CPAP versus einer oralen Plazebogabe auf den MSLT und

Testbatterien zu OSAS-Symptomen, Stimmungsprofilen und diverse kognitive Funktionen. Die Zielgruppe sind jetzt aber Patienten mit mildem OSAS.

c) Methodik

Das Design entspricht dem der vorherigen Studie

Neu war in dieser Studie, dass die Wirkung von CPAP auf Patienten mit mildem OSAS (AHI von 5 bis 15 und wenigstens zwei OSAS-Symptome) untersucht wurde. 28 konsekutiv rekrutierte Patienten wurden zur Studienteilnahme aufgefordert, von denen 18 akzeptierten. Zwei Patienten brachen die Behandlung ab, berechnet wurden nur die Ergebnisse der verbleibenden 16 Patienten, also keine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt (Details s. Anhang 3).

d) Ergebnisse

- Weder die objektiven noch subjektiven Messungen (MSLT, ESS) zur Tagesschläfrigkeit zeigten signifikante Verbesserungen unter CPAP.
- Die kognitiven Funktionstest zeigten nur in einer Dimension eine signifikante Verbesserung, nämlich der geistigen Flexibilität im Trailmaking-Test.
- Bei Bewertung der Stimmung, gesundheitsbezogener Lebensqualität und subjektivem Gesundheitsempfinden verbesserten sich die Werte des HADS signifikant, während GHQ-28 und NHP keine signifikanten Veränderungen aufwiesen.
- Die Compliance war mit einer durchschnittlichen Gerätelaufzeit von 3.2 (SD 0.7) h/Nacht und einer effektiven Maskennutzungszeit von 2.8 (SD 0.6) h/Nacht gering.
- Die subjektive Einschätzung von Symptomveränderungen zeigte eine signifikante Verbesserung unter CPAP. Wurde allerdings das Symptom 'Schnarchen' herausgenommen, waren die Veränderungen nicht mehr signifikant.

Die Autoren unterteilten daraufhin die Patientengruppe weiter in Patienten mit guter und Patienten mit geringer Therapietreue (je n=8). Erstere zeigten eine mittlere Compliance von 5.0 (SD 0.6) h/Nacht, letztere eine Compliance von 1.1 (SD 0.2) h/Nacht. Ebenso wie in der Gesamtgruppe waren bei den Patienten mit guter Compliance der Trailmaking-Test und der HADS signifikant verbessert unter CPAP. Neu war nach Bildung der Subgruppen eine signifikante Verbesserung von Subskalen des NHP bei den Patienten mit guter Compliance, wobei nicht näher erläutert wird, welche Subskalen diese Veränderung betrifft. Alle anderen Tests zeigten keine signifikante Veränderung nach Subgruppenbildung.

e) Abschließende Beurteilung

Die Studie untersucht den Einfluss von CPAP bei Patienten mit mildem OSAS durch diverse Testbatterien versus Plazebo.

Die Autoren kommen zu der abschliessenden Beurteilung, dass die Studie Evidenz dafür liefert, dass CPAP-Therapie bei Patienten mit mildem OSAS die Tagesfunktionen und OSAS-bedingte Symptome verbessert und somit ein CPAP-Therapieversuch bei symptomatischen Patienten mit einem AHI zwischen 5 und 15 gerechtfertigt sei. Die Qualität der Studie und damit Aussagekraft der Daten wird allerdings durch einige Faktoren gemindert:

- Die Patientengruppen sind mit n=16 und n=8 sehr klein.
- Die Schlussfolgerungen basieren auf positiven Veränderungen in 4 Tests unter CPAP, die erst nach einer nachträglichen – und methodisch umstrittenen – Subgruppenbildung gewonnen werden.
- Das objektive und subjektive Maß für das Leitsymptom des OSAS, Tagesschläfrigkeit, zeigte keine signifikante Unterschiede unter Therapie.
- Veränderungen des AHI werden nicht berichtet.
- Die Studienperiode ist relativ kurz und beinhaltet keine wash-in oder wash-out Phasen.
- Lerneffekte traten in einigen Test zu kognitiven Funktionen auf, werden allerdings durch das cross-over Design abgeschwächt.

H. M. Engleman, S. E. Martin, R. N. Kingshott, T. W. Mackay, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Randomised Plazebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 53 (5):341-345, 1998.

a) Dokumenttyp

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS in Bezug auf Tagesschläfrigkeit, kognitive Funktionen und Stimmung.

b) Konkrete Fragestellung

Die 3. Studie von Engleman et al. untersucht ebenfalls im cross-over Design die Wirksamkeit von CPAP versus einer oralen Plazebogabe auf den MSLT, ESS und Testbatterien zu OSAS-Symptomen, Stimmungsprofilen und diverse kognitive

Funktionen. Die Zielgruppe sind jetzt aber Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS.

c) Methodik

Das Design entspricht dem der vorherigen Studien

Neu war in dieser Studie, dass die Wirkung von CPAP auf Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS (AHI > 15 und wenigstens 2 OSAS-Symptome) untersucht wurde. 23 konsekutiv rekrutierte Patienten wurden zur Studienteilnahme aufgefordert. Alle Patienten beendeten die Studie. Zwischen Interventions- bzw. Kontrollphase lagen keine wash-in/wash-out Zeiten (Details s. Anhang 3).

d) Ergebnisse

- Der MSLT und die ESS verbesserten sich signifikant unter CPAP-Therapie im Vergleich zu Plazebo.
- Die kognitiven Funktionstests zeigten in keiner Dimension eine signifikante Veränderung.
- Ebenfalls keine signifikante Veränderungen traten in den Tests zur Stimmungslage, subjektivem Gesundheitsempfinden und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf.
- Die subjektiven Einschätzung von Symptomveränderungen zeigte eine signifikante Verbesserung unter CPAP bei zwei (Schnarchen, Kurzschlaf am Tage) von insgesamt acht Symptomen.
- Die Gerätenutzung betrug nur durchschnittlich 3.2 (SD 1.9) Stunden pro Nacht mit einem effektiven Druckaufbau an der Maske von 2.8 (SD 2.0) Stunden.

e) Abschließende Beurteilung

In dieser Studie zeigt sich – im Vergleich zu der vorherigen – eine signifikante Verbesserung der ursprünglich pathologischen MSLT und ESS Werte unter CPAP-Therapie bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS versus Plazebo. .

Kein Test zu kognitiven Funktionen, Stimmung, Gesundheitsempfinden und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigt signifikante Veränderungen. Die Autoren argumentieren, dass die geringe Studiengröße mit begrenzter statistischer Power dazu beigetragen haben könnte. Auch in dieser Studie sind die bereits besprochenen Mängel zu berücksichtigen.

- Veränderungen des AHI werden nicht berichtet.

- Die Studienperiode ist relativ kurz und beinhaltet keine wash-in oder wash-out Phasen.
- Lerneffekte traten in einigen Test zu kognitiven Funktionen auf, werden allerdings durch das cross-over Design abgeschwächt.

H. M. Engleman, R. N. Kingshott, P. K. Wraith, T. W. Mackay, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Randomized Plazebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:461-467, 1999.

a) Dokumenttyp

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS in Bezug auf Tagesschläfrigkeit, kognitive Funktionen und Stimmung.

b) Konkrete Fragestellung

Diese 4. Studie von Engleman et al. untersucht ebenfalls im cross-over Design die Wirksamkeit von CPAP versus einer oralen Plazebogabe auf den MSLT, ESS und Testbatterien zu OSAS-Symptomen, Stimmungsprofilen und diverse kognitive Funktionen. Die Zielgruppe sind jetzt wiederum Patienten mit mildem OSAS. Ziel ist es, in einer größeren Patientenpopulation die Studienergebnisse von 1997 zu verifizieren, wobei geringfügige Änderungen in der Testbatterie erfolgten (siehe Methodik).

c) Methodik

Das Design entspricht dem der vorherigen Studien. Neu sind folgende Faktoren:

- Die Tests zu kognitiven Funktionen wurden reduziert auf diejenigen, die in den früheren Studien Veränderungen unter CPAP zeigten (Details s. Anhang 3).
- Neu ist der Ersatz des MSLT durch den MWT. Der MWT ist eine Variante des MSLT, hat jedoch den umgekehrten Ansatz. Der MSLT misst die Zeit bis der Proband einschläft und der MWT die Zeit, die der Proband wach bleiben kann. Beide Tests messen objektiv die Tagesschläfrigkeit. Nach Angabe der Autoren wurde der MWT gewählt, da der MSLT in der 1997er Studie keine Veränderungen unter CPAP aufwies.
- Neu ist ebenfalls, dass der GHQ-28 durch den SF-36 ersetzt wurde.

Die Wirkung von CPAP auf Patienten mit mildem OSAS (AHI von 5 bis 15 und wenigstens 2 OSAS-Symptome) wurde untersucht. 59 Patienten wurden zur Studienteilnahme aufgefordert, von denen 37 akzeptierten. Die Randomisierung der

Patienten erfolgte in Blöcken. Zwischen Interventions- bzw. Kontrollphase lagen keine wash-in/wash-out Zeiten. 3 Patienten brachen die Behandlung ab.

Die Ergebnisse beruhen wie in den Studien von 1994 und 1997 nicht auf einer Intention-to-treat-Analyse, allerdings werden in dieser Studie Powerberechnungen dokumentiert: Bei 34 Patienten beträgt die Power für beobachtete statistisch signifikante Differenzen ($p < 0.05$) zwischen den Therapiearmen bei den Variablen Symptome 95%, 25% für MWT, >99% für ESS, 60% für PASAT, and 85% für HADS depression scores.

d) Ergebnisse

- Während sich die ESS signifikant unter CPAP-Therapie im Vergleich zu Plazebo verbesserte, waren Veränderungen des MWT nicht signifikant.
- Zwei der fünf kognitiven Funktionstests zeigten eine signifikante Verbesserung unter CPAP.
- Die Veränderungen in den Tests zur Stimmungslage, subjektivem Gesundheitsempfinden und gesundheitsbezogener Lebensqualität waren heterogen: Der HADS zeigte signifikante Verbesserungen in der Dimension 'depression', nicht jedoch in der Dimension 'anxiety'. Veränderungen des NHP waren nicht signifikant. Der SF-36 zeigte signifikante Veränderungen den Subskalen allgemeine Gesundheit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität.

Auch in dieser Studie wurde von den Autoren eine Unterteilung in zwei Subgruppen vorgenommen: Patienten mit guter ($n=17$) und Patienten mit geringer ($n=17$) Therapietreue. Als Schwellenwert wurde eine durchschnittliche Compliance von 2.5 Stunden/Nacht angenommen. Dadurch wurden die Veränderungen im NHP und zwei weiteren Subskalen des SF-36 signifikant (körperliche Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden).

e) Abschließende Beurteilung

Insgesamt hat die vorliegende Studie eine höhere Qualität als die vorherigen. Bestehen bleibt das grundsätzliche Problem, ob eine Plazebo-Tablette ein adäquater Vergleich zu einem CPAP-Gerät mit angeschnallter Maske über Nacht sein kann. Die Autoren führen dazu ins Feld, dass CPAP in subtherapeutischer Druckeinstellung, also Plazebo-CPAP, Risiken von Hypoxämien beinhaltet und dass die Maskenatmung den Schlaf stören und somit zu fälschlichen Ergebnissen in den Testbatterien führen könnte. Zusätzlich wird auf die Gefahr hingewiesen, dass die Patienten in einer crossover-Studie ein Plazebo-CPAP- von einem wirksamen CPAP-Gerät unterscheiden könnten und somit keine Verblindung mehr bestünde. Während letzterer Punkt zweifellos Gewicht hat, ist zu den ersten Argumenten zu sagen, dass

zu diesem Zeitpunkt bereits Studien mit sogenannten sham-CPAP (subtherapeutische Druckeinstellung) erfolgreich liefen (Jenkinson et al. 1999, Loredó et al. 1999). Diese Studien werden im weiteren Verlauf vorgestellt.

Wie bereits vorher festgestellt, ist die Studienperiode relativ kurz und beinhaltet keine wash-in oder wash-out Phasen. Ein kurzzeitiger, residualer Effekt von CPAP wurde beschrieben. Wenn das CPAP-Gerät in den ersten 4 Stunden der Nacht angewandt wurde, war eine teilweise Verbesserung der nicht-assistierten Atmung in der verbleibenden Zeit der Nacht sowohl bei neuen CPAP-Patienten als auch bei dauerhaften CPAP-Nutzern nachweisbar (Hers et al. 1997, Rauscher et al. 1991). Solche Verbesserungen sind auch bei CPAP-Entzug während einer oder mehreren Nächten aufgetreten (Collard et al. 1997, Collop et al. 1991). Ein möglicher Grund für diesen Überhang-Effekt sind therapiebedingte Verbesserungen der Morphologie und Kollapsneigung im Rachenraum (Verminderung des pharyngealen Ödems (Kribbs et al. 1993)), Korrektur der Schläffragmentierung und Änderungen der Atmungskontrolle. Damit stimmt auch überein, dass nach den ersten Wochen der CPAP-Therapie nur noch ein geringfügig niedrigerer CPAP-Druck (ca. 2 cmH₂O) nötig ist, um die Obstruktion der oberen Luftwege zu erreichen, als bei der ursprünglichen Titration zu Therapiebeginn ermittelt (Series et al. 1994). Allerdings zeigt sich nach CPAP-Entzug von nur einer Nacht bereits wieder eine Verschlechterung des MSLT und der subjektiv empfundenen Schläfrigkeit, während der AHI nicht sofort wieder zu den Werten vor Therapie ansteigt (Kribbs et al. 1993). Somit bleibt in den beschriebenen Studien die Frage eines potentiellen carry-over Effektes ungeklärt.

Veränderungen des AHI werden nicht berichtet.

Die Unterteilung in den Studien 97 und 99 in Subgruppen mit guter und geringer Therapietreue zeigte, dass eine höhere Compliance mit besserem Behandlungserfolg (treatment response) verbunden ist.

Den vier Studien von Engleman et al. mangelt es an einer klaren Hypothese, wo Veränderungen durch die CPAP-Therapie vermutet werden und welche Instrumenten ausgewählt wurden, um diese zu messen. Es wurden eine Vielzahl von Testbatterien (teilweise bis zu 17 Tests) angewendet, deren inkonsistente Ergebnisse auch die Problematik des multiplen Testens widerspiegeln. So wird in der Studie von 1999 von einer signifikanten Verbesserung der Subskala körperliche Schmerzen im SF-36 berichtet, obwohl das OSAS nicht mit körperlichen Schmerzen assoziiert ist. Der GHQ zeigt in verschiedenen Studien sowohl positive als auch negative Veränderungen unter CPAP-Therapie versus Plazebo-Therapie.

Abschließend werden die Ergebnisse einer Metaanalyse für jene Parameter, die ausschließlich in den 4 Studien von Engleman et al gemessen wurden und bei denen die Präsentation der Ergebnisse in den Publikationen die Durchführung einer Metaanalyse zulassen.

Ergebnisse der Metaanalyse für die Tests: HADS anxiety, HADS depression, GHQ, PASAT und Trail B

- **HADS depression:** Die Ergebnisse sind homogen und konsistent, die Konfidenzintervalle schmal. Die Metaanalyse zeigt Vorteile für die CPAP-Therapie.
- **HADS anxiety:** bei diesem Test sind die Ergebnisse nicht eindeutig einer bevorzugten Behandlung zuzuordnen. Das Ergebnis ist nicht signifikant.
- **GHQ:** die Ergebnisse sind inhomogen. Der gepoolte Effektschätzer zeigt Vorteile für die CPAP-Therapie. Die Ergebnisse von einer der drei Studien gehen in die entgegengesetzte Richtung als die Ergebnisse der beiden anderen Studien, so dass die Vermutung naheliegt, dass hier Zufallseffekte auftraten.
- **PASAT:** der Effekt liegt in der Tendenz zugunsten der CPAP-Therapie, ist jedoch nicht signifikant.
- **Trail B:** die Ergebnisse sind inkonsistent und ohne signifikanten Effekt.

Tabelle 47: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter HADS depression score

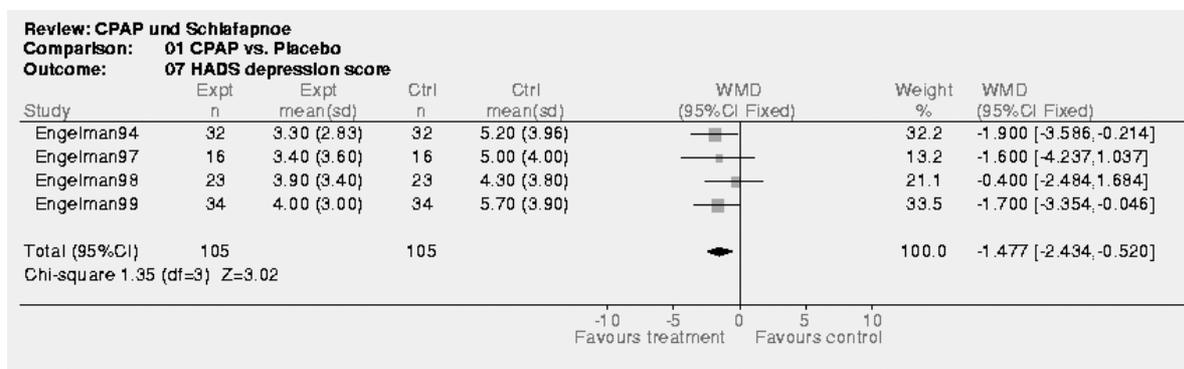


Tabelle 48: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter HADS anxiety score

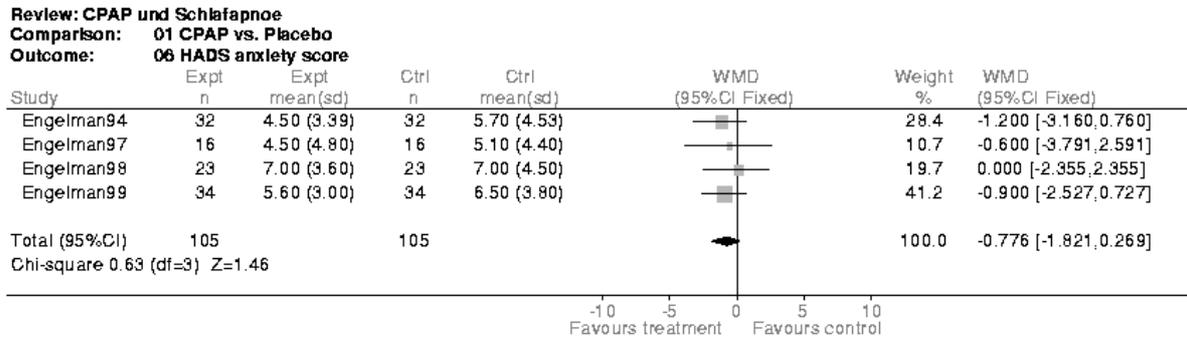


Tabelle 49: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter GHQ

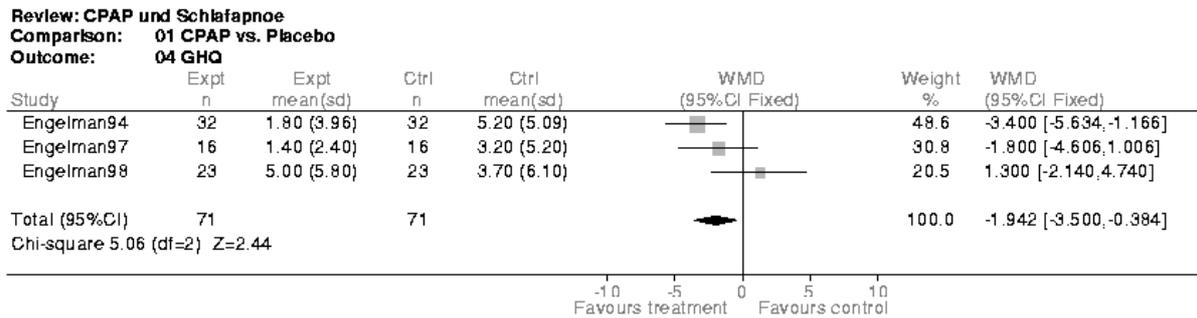


Tabelle 50: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter PASAT

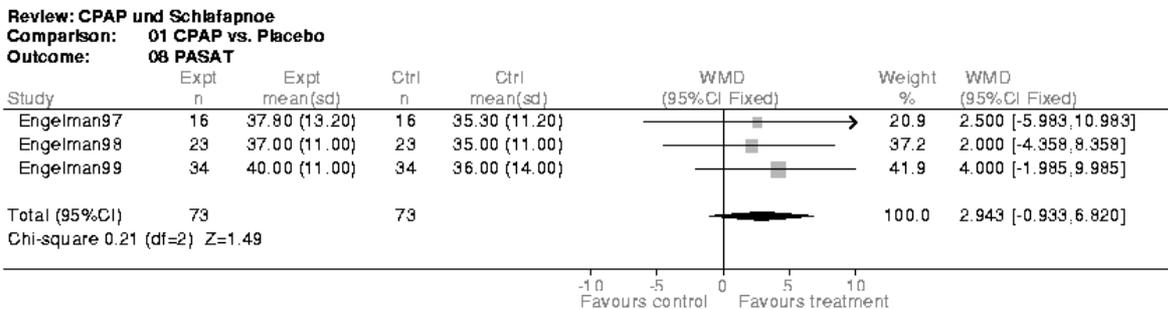
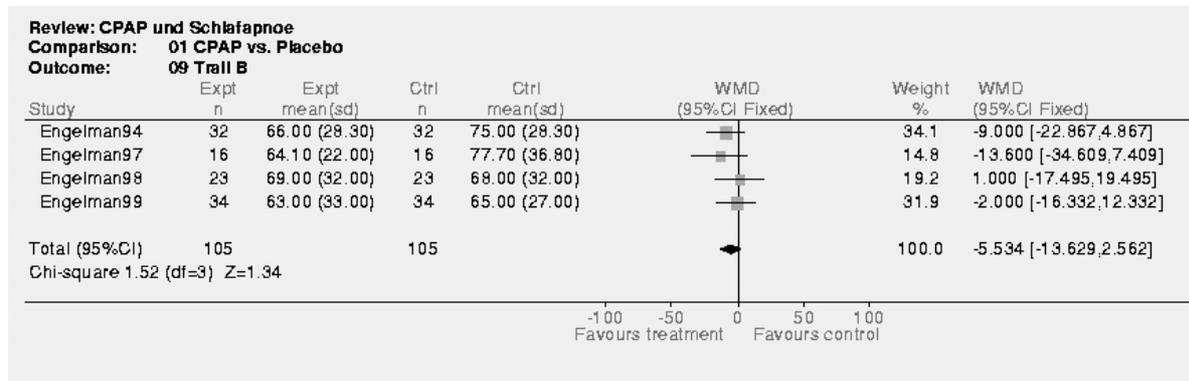


Tabelle 51: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter Trail B



S. Redline, N. Adams, M. E. Strauss, T. Roebuck, M. Winters, and C. Rosenberg. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. Am J Respir Crit Care Med 157:858-865, 1998.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der CPAP-Behandlung versus konservativer Therapie bei mildem bis moderatem OSAS. Die Studienpopulation war nicht innerhalb einer Schlafklinik rekrutiert worden, sondern setzte sich weitgehend aus freiwilligen Teilnehmern zusammen, die aufgrund des Symptoms 'Schnarchen' auf die Studie aufmerksam gemacht wurden und die vorher keinen Kontakt zur Schlafmedizin hatten.

b) Konkrete Fragestellung

Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, welchen Effekt die CPAP-Behandlung bei mildem bis moderatem OSAS auf die Outcomeparameter allgemeines Gesundheitsempfinden, Stimmung und Energie-/Erschöpfungsniveau hat im Vergleich zu einem Nasen-Dilatator als Plazebo-Gerät.

c) Methodik

Eingeschlossen waren Patienten mit einem AHI zwischen 5 und 30.

Das Behandlungsprotokoll beinhaltet für Interventions- und Kontrollgruppe eine sogenannte konservative Therapie. Diese umfasst Beratung über Schlafposition, Schlafhygiene und Gewichtsreduktion. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich die

Anwendung eines CPAP-Gerätes. Die Kontrollgruppe erhielt als 'Plazebogerät' einen sogenannten mechanischen Nasendilatator, dessen Benutzung nächtlich empfohlen wurde.

Ursprünglich war die Studiendauer auf mindestens acht bis höchstens zwölf Wochen festgelegt. Sie musste dann aber auf 16 bzw. bei drei Patienten auf 19 Wochen ausgedehnt werden, da sich keine Termine für die Testbatterien früher vereinbaren ließen. Testbatterien wurde zu Beginn der Studie und nach acht bis maximal 19 Wochen erhoben. Sie umfassten folgende Tests

- MSLT und ESS zur Bewertung von Tagesschläfrigkeit.
- Der Outcomeparameter Gesundheitszustand und OSAS-bedingte Symptome wurde erfasst durch eine modifizierte Version des SCOR-Sleep and Health Questionnaires (Kump et al. 1994).
- Der Outcomeparameter Stimmung wurde erfasst durch den Profile of Moods Test (POMS) (McNair et al. 1971) und den Positive and Negative Affect Scale (PANAS) (Watson et al. 1988), welche getrennte Bewertungen der positiven und negativen emotionalen Zustände liefern.
- Schließlich wurde die Medical Outcomes Survey Short Form 36 (MOS) (Steward et al. 1988) für die Outcomeparameter Wohlbefinden und allgemeine Funktionsfähigkeit eingesetzt. Hierbei wurden die Subskalen energy/fatigue, general health perception, physical role limitation und emotional role limitation abgefragt.

Die Compliance wurde durch eingebaute Zeitmesser in den CPAP-Geräten gemessen.

Zur Teilnahme meldeten sich 114 Patienten. Davon verweigerten drei die Randomisierung. Die verbleibenden 111 Patienten wurden computergestützt randomisiert in die Interventionsgruppe (n=52) und Kontrollgruppe (n=59). Weitere sechs Patienten in der Kontroll- und acht Patienten in der Interventionsgruppe brachen ab. Die Ergebnisse werden von den verbleibenden 97 Patienten berichtet, also nicht auf einer Intention-to-treat-Basis.

d) Ergebnisse

- Die Tagesschläfrigkeit, objektiv gemessen am MSLT, veränderte sich nicht. Subjektiv gemessen durch die ESS, zeigten sich signifikante Verbesserungen in der CPAP-Gruppe gegenüber den Ausgangswerten, jedoch nicht in der Kontrollgruppe.

- Der AHI reduzierte sich in der Interventionsgruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe.
- Die Sauerstoffsättigung war signifikant verbessert in der CPAP-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe.
- Die objektive Compliancemesung in der Interventionsgruppe ergab eine Gerätenutzung von 3.1 h/Nacht im Durchschnitt.
- Weder Kontroll- noch Interventionsgruppe zeigten Veränderungen des Gewichtsdurchschnitts.
- Die Ergebnisse der Testbatterien zeigten, dass 49% der Patienten in der CPAP-Gruppe im Vergleich zu 29% der Patienten der Kontrollgruppe in wenigstens zwei der drei untersuchten Outcomeparameter (allgemeines Wohlbefinden, Stimmung und Funktionsstatus) eine Verbesserung verzeichneten. Positive Veränderung durch CPAP-Behandlung war nicht gekoppelt mit Geschlecht, Rasse, Alter, OSAS-Symptomen, AHI, Tagesschläfrigkeit oder Schlafarchitektur. Obwohl es keine signifikante Gewichtsveränderung in beiden Gruppen gegeben hatte, war mit steigendem Körpergewicht die Wahrscheinlichkeit höher, durch konservative oder CPAP-Therapie eine Verbesserung in den Testbatterien zu erfahren.

e) Abschließende Beurteilung

Die Möglichkeit eines Selektionsbias ist durch das Auswahlverfahren und die Größe der Studienpopulation geringer als in den vorherigen Studien. Studiendesign und Studienziele sind ausführlich dargestellt. Der ursprünglich avisierte Zeitplan ist erheblich überzogen worden.

Die Ergebnisdarstellung der Testbatterien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt nicht tabellarisch, sondern verbal, sodass die Überprüfung und weitere Verwendung der Daten (z.B in einer Metaanalyse) erschwert wird. Dagegen sind die Ergebnisse der polysomnographischen Auswertung übersichtlich präsentiert.

Die Tatsache, dass mit steigendem Körpergewicht der Patienten sowohl in Interventions- als auch Kontrollgruppe im Studienverlauf eine zunehmende Verbesserung in den Testbatterien auftrat, kann zwei Gründe haben. Entweder ist das Körpergewicht ein Surrogat für die Krankheitsschwere gewesen; ein Kriterium, das der AHI nicht erfüllte. Oder deutlich übergewichtige Patienten profitierten verstärkt von der Basisberatung in beiden Untersuchungsgruppen.

C. Jenkinson, R. J. O. Davies, R. Mullins, and J. R. Stradling. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 353:2100-2105, 1999.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP-Behandlung bei OSAS in Bezug auf Tagesschläfrigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Pathologische Tagesschläfrigkeit ist die Hauptindikation zur OSAS-Behandlung in England. Die Autoren haben deshalb diesen Parameter als Ausgangsbasis gewählt. Eingeschlossen wurden Patienten mit behandlungsbedürftiger Tagesschläfrigkeit und OSAS. Definiert war dies durch eine ESS größer oder gleich 10 und mehr als 10 Episoden eines arteriellen Sauerstoffabfalls >4%. Dieser Index sagt die Schwere der OSAS-Symptome und die Effekte von Behandlung ebenso gut voraus, wie andere Indices (Bennett et al. 1997).

b) Konkrete Fragestellung

Die Studie untersucht in einem doppelblind randomisierten Design die Wirksamkeit von therapeutischer CPAP-Behandlung versus subtherapeutischer Placebo-CPAP-Behandlung bei OSAS-Patienten.

c) Methodik

Von 172 Patienten, die im Setting einer Schlafklinik rekrutiert wurden, waren 107 mit der Randomisierung einverstanden. Die Autoren beschreiben das Randomisierungsverfahren. Der Interventionsgruppe wurden 54 Patienten, der Kontrollgruppe 53 Patienten zugeordnet. In der Interventionsgruppe brachen zwei Patienten die Behandlung ab und in der Kontrollgruppe 4 Patienten, die Gründe werden genannt. Die Ergebnisse wurden für 52 Patienten in der Interventionsgruppe und 49 Patienten in der Kontrollgruppe präsentiert, also nicht auf Intention-to-treat-Basis. Powerberechnungen wurden durchgeführt.

Das Design sah eine einmonatige CPAP-Behandlung vor. Die Interventionsgruppe erhielt eine individuelle therapeutische Einstellung ihrer CPAP-Geräte, die CPAP-Geräte der Kontrollgruppe waren subtherapeutisch (1 cm H₂O) eingestellt. Zusätzlich hatten die CPAP Schläuche Lecks, um einer CO₂-Reinhalation vorzubeugen. Als Beobachtungsgrößen wurden die Tagesschläfrigkeit objektiv durch den MWT und subjektiv durch die ESS erfasst. Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den SF-36 erhoben. Die Tests wurden zu Beginn und am Ende der einmonatigen Behandlung durchgeführt. Die Patienten hatten nie Kontakt mit CPAP-Geräten gehabt und waren nicht in der Lage unterschiedliche Druckeinstellungen zu beurteilen. Die Betreuer wussten nicht, welche Patienten CPAP mit therapeutischer

oder subtherapeutischer Einstellung erhalten hatten, somit war die Behandlung doppel-blind.

d) Ergebnisse

Tagesschläfrigkeit

- die ESS zeigte signifikante Veränderungen in der Interventionsgruppe. Er zeigte ebenfalls signifikante Veränderungen in der Plazebo-CPAP-Gruppe, deren Ausmaß jedoch gering war. Der Unterschied der Veränderung zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant größer unter therapeutischem CPAP. Bei 73% der Interventionsgruppe kehrte die ESS zu Werten der Normalbevölkerung zurück, während dieses nur bei 29% der Kontrollgruppe der Fall war.
- der MWT war nur in der Interventionsgruppe signifikant verlängert. Bei Therapiebeginn waren 8% der Patienten in der Interventionsgruppe in der Lage, während des MWT wach zu bleiben, nach Therapieende erhöhte sich dieser Anteil auf 37%. Die durchschnittliche MWT-Zeit lag bei 30 Minuten, der Normbereich liegt bei 35 Minuten. Die 50% der Patienten mit der höchsten Compliance (>5.4 h/Nacht) hatten einen durchschnittlichen MWT von 33 Minuten.

Sauerstoffsättigung

- Die Sauerstoffsättigung am Tage gemessen zeigte einen geringen, aber signifikanten Anstieg in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die Werte der Kontrollgruppe blieben unverändert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Der SF-36 zeigte in allen 8 Dimensionen signifikante Veränderungen unter therapeutischer CPAP-Therapie im Vergleich zu den Basiswerten. Allerdings zeigt der SF-36 auch unter subtherapeutischer CPAP-Behandlung in den Dimensionen Energie/Vitalität, psychisches Wohlbefinden und beiden Summenscores signifikante, wenn auch geringere Veränderungen gegenüber Basisdaten. Vergleicht man die Endpunkte beider Untersuchungsarme miteinander, so ist der erzielte Effekt unter therapeutischem CPAP signifikant größer als unter subtherapeutischem CPAP in den Dimensionen Energie/Vitalität, psychisches Wohlbefinden, körperliche und emotionale Rollenfunktion und beiden Summenscores.

Therapietreue

- In der Interventionsgruppe lag die Compliance bei 5.4 h/Nacht, in der Kontrollgruppe bei 4.6 h/Nacht. Es lag in der Interventionsgruppe eine Korrelation

zwischen der durchschnittlichen Nutzungsdauer der CPAP-Geräte und der Verbesserung der ESS vor, die in der Kontrollgruppe nicht zu beobachten war.

e) Abschließende Beurteilung

Das Design der vorliegenden Studie schließt durch das subtherapeutisch eingestellte CPAP ein adäquates Placebo als Kontrolle ein. Die Patienten waren vor Studienbeginn nie mit CPAP in Berührung gekommen und konnten daher den (sub- oder therapeutischen) Druck nicht beurteilen. Das auswertende Personal hatte keine Information über die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Therapiearmen.

Die therapeutische CPAP-Behandlung führte in allen beobachteten primären Outcomes zu Verbesserungen. Das Hauptsymptom des OSAS, Tagesschläfrigkeit, wurde im Vergleich zur Placebobehandlung subjektiv und objektiv gemindert. Die Verbesserungen korrelierten (nur) in der Interventionsgruppe signifikant mit der Gerätenutzungszeit. Die Verbesserung des MWT war in dieser Studie deutlich größer als in der Studie von Engleman et al. 1999. Dies kann mit der höheren durchschnittlichen Therapietreue in der vorliegenden Studie zusammenhängen (5.4 vs. 3.3 h/Nacht).

Placeboeffekte ließen sich in den Tests mit subjektiven Maßen (ESS, SF-36) nachweisen. Die objektiven Maße (MWT und Sauerstoffsättigung) blieben im Kontrollarm unverändert.

M. Hack, R. J. O. Davies, R. Mullins, S. J. Choi, S. Ramdassingh-Dow, C. Jenkinson, and J. R. Stradling. Randomized prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 55:224-231, 2000.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP-Behandlung bei OSAS in Bezug auf Verkehrstauglichkeit mittels Fahrsimulator. Die vorliegende Publikation berichtet über dieselben Patienten wie in der Studie von Jenkinson et al. bei Fokussierung auf andere Ergebnisparameter. Sie ist somit eine Fortführung der Jenkinson-Studie und die Daten werden nicht in der Metaanalyse berücksichtigt.

b) Konkrete Fragestellung

Die Studie untersucht in einem doppelblind randomisierten Design die Wirksamkeit von therapeutischer CPAP-Behandlung versus subtherapeutischer Placebo-CPAP-Behandlung auf Fahrtüchtigkeit bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS.

c) Methodik

Die Patienten dieser Studie wurden teilweise aus der vorherigen Studie von Jenkinson et al. rekrutiert. Die Einschlusskriterien und Studiendesign waren deshalb identisch. Alle Geräte waren mit Zeitmessern zur Registrierung der Gerätenutzungsdauer ausgestattet.

Von 137 Patienten wurden 69 randomisiert (32 Interventionsgruppe, 37 Kontrollgruppe) und ihre Basiswerte bei ESS, MWT, Fahrsimulator erhoben. Am Ende der Studie lagen vollständige Datensets bei 26 Patienten in der Interventionsgruppe und 33 Patienten in der Kontrollgruppe vor. Über diese Daten wird berichtet (keine Intention-to-treat-Basis).

d) Ergebnisse

- **Fahrtüchtigkeit:** subtherapeutische CPAP-Einstellung hatte keinen Effekt auf Steuerungsfähigkeit (Kollisionen, Abweichungen von der Straße usw.) und Reaktionszeit. Unter therapeutischer CPAP-Behandlung verbesserten sich die Tests, obwohl statistische Signifikanz bei Unterschieden zwischen den Gruppen nicht immer erreicht wurde und die Werte durchschnittlich nach wie vor unter denen der Normalbevölkerung lagen.
- **Tagesschläfrigkeit:** MWT und ESS verbesserten sich signifikant unter therapeutischem CPAP. Ein deutlicher Plazebo-Effekt zeigte sich in der Kontrollgruppe bei der ESS. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen der vorherigen Studie.
- Es ließ sich keine Korrelation zwischen verbesserten Werten bei Tagesschläfrigkeit und Fahrtüchtigkeit in der Interventionsgruppe nachweisen. Die Autoren vermuten, dass Schläfrigkeit und somit reduzierte Vigilanz nicht die einzigen Faktoren sind, die Leistung im Fahrsimulator beeinflussen.
- Die Sauerstoffsättigung blieb unter subtherapeutischem CPAP unverändert und bestätigt die Kontrollfunktion des Plazebo.
- Die Gerätenutzungszeit lag in der Interventionsgruppe geringgradig (nicht-signifikant) höher als in der Kontrollgruppe und weist wie in der vorherigen Studie auf mögliche Korrelation von (subjektiv registrierter) Wirksamkeit und Compliance hin.

e) Abschließende Beurteilung

Therapeutische Druckeinstellung bei CPAP-Behandlung verbesserte im Vergleich zu subtherapeutischer Einstellung die Tests im Fahrsimulator und zur Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS.

J. S. Lored, S. Ancoli-Israel, J. E. Dimsdale. Effect of continuous positive airway pressure versus Plazebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest* 116 (6):1545-1549, 1999.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP auf die Verbesserung der Schlafqualität bei OSAS-Patienten. Die Studie wurde in San Diego (USA) durchgeführt und durch Drittmittel des National Institute of Health unterstützt.

b) Konkrete Fragestellung

Die Therapie mit CPAP versus Plazebo-CPAP wird in einem randomisierten doppelblinden Design untersucht. Es wrde untersucht, ob CPAP-Therapie die Schlafarchitektur, den AHI, Anzahl der Weckreaktionen und Sauerstoffsättigung bei Patienten mit OSAS verbessert.

c) Methodik

Patienten wurden nach einer häuslichen Schlafstudie, wenn sich ein $AHI > 20$ ergab, in die Studie aufgenommen. Ein Polysomnogramm innerhalb der Klinik wurde zur Bestätigung des AHI-Wertes und Erhebung der Basisdaten durchgeführt, anschließend erfolgte die Randomisierung in die Interventionsgruppe mit therapeutisch optimal eingestellten CPAP-Druckwerten und die Kontrollgruppe mit subtherapeutisch (1,5 bis 2 cm H₂O) eingestellten CPAP-Druckwerten. Nach der ersten CPAP-Nacht und nach einer Woche (7 CPAP-Nächte) wurden erneut alle Daten zu den untersuchten Parametern erhoben, um gegebenenfalls Zeiteffekte der CPAP-Wirkung zu erfassen. Die Zielparameter waren Schlafqualität - repräsentiert durch Schlafeffizienz, Gesamtschlafzeit, Anzahl der Weckreaktionen, Anteil von Schlafstadium 1 und REM-Phasen – der AHI und Sauerstoffsättigung.

48 Patienten wurden zur Studienteilnahme aufgefordert, von denen sich bei fünf im Polysomnogramm ein $AHI > 20$ nicht mehr bestätigte. Die verbleibenden 43 wurden randomisiert; Gründe für einen Studienabbruch werden genannt. Daten für 18 Patienten in der Kontrollgruppe und 23 Patienten in der Interventionsgruppe werden berichtet. Die Ergebnisse sind nicht auf Intention-to-treat-Basis berechnet, Powerberechnungen werden nicht berichtet.

Beim Vergleich beider randomisierter Gruppen gab es in Bezug auf das Körpergewicht und Sauerstoffsättigung signifikante Unterschiede, indem die Interventionsgruppe im Durchschnitt übergewichtiger und (gemäß SAO₂) schwerer erkrankt war. Bei Schlafarchitektur und -qualität gab es keine Unterschiede.

d) Ergebnisse

- Der AHI und der Index der Weckreaktionen wurden signifikant unter therapeutischem CPAP reduziert.
- Die Sauerstoffsättigung stieg signifikant innerhalb der Interventionsgruppe, allerdings war der Ausgangswert der Interventionsgruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe.
- In Schlafarchitektur und Schlafqualität gab es zwischen therapeutischem und subtherapeutischem CPAP keine Unterschiede. Es zeigten sich aber in beiden Gruppen signifikante Zeiteffekte.

e) Abschließende Beurteilung

Der Ausgangshypothese gemäß ist die Wirksamkeit von CPAP-Behandlung auf AHI und Sauerstoffsättigung nachweisbar gewesen.

Entgegen der Ausgangshypothese und Ergebnissen unkontrollierter Studien sind keine Veränderungen durch CPAP-Therapie auf Schlafarchitektur und –qualität eingetreten. Ohne die Kontrolle des subtherapeutischen CPAP als Plazebo hätten die in beiden Gruppen aufgetretenen Zeiteffekte als Therapiefolgen missinterpretiert werden können.

Ähnliche Plazebo-Effekte hatten sich durch die Verwendung eines CPAP-Gerätes als Kontrolle in den beiden vorherigen Studien aus den Arbeitsgruppen um Stradling nachweisen lassen (ESS und SF-36).

Die Studiendauer ist mit sieben Tagen relativ kurz. Einige der beobachteten Effekte in der Schlafarchitektur beider Gruppen könnten auf Akklimatisationsfolgen bei Schlaf unter Laborbedingungen, mit ungewohnter Umgebung und Ausrüstung, zurückzuführen sein (Mendelson 1994, Meyer et al. 1993).

Diese randomisierte Studie zeigt wie die beiden vorherigen (Jenkinson, Hack) die Bedeutung eines adäquaten Plazebos bei Anwendung eines CPAP-Gerätes in der Interventionsgruppe.

B.-H. Yu, S. Ancoli-Israel, and J. E. Dimsdale. Effect of CPAP treatment on mood states in patients with sleep apnea. *J Psych Res* 33:427-432, 1999.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP auf die Verbesserung der Stimmungslage bei OSAS-Patienten. Die Studie wurde in San Diego (USA) durchgeführt und durch Drittmittel des National Institute of Health unterstützt.

b) Konkrete Fragestellung

Die Therapie mit CPAP versus Plazebo-CPAP wird in einem randomisierten doppelblinden Design untersucht. Es wurde untersucht, ob CPAP-Therapie die Stimmungslage bei Patienten mit OSAS verbessert.

c) Methodik

34 Patienten wurden nach Diagnose eines OSAS ($RDI > 20$) in die Studie aufgenommen und randomisiert. Alle Patienten füllten vor Therapiebeginn das Profile of Mood States (POMS) aus. Die Interventionsgruppe wurde in zwei Nächten auf therapeutisches CPAP eingestellt und die Kontrollgruppe wurde im gleichen Zeitraum mit subtherapeutisch eingestelltem CPAP vertraut gemacht. Nach sieben Tagen therapeutischer bzw. subtherapeutischer CPAP-Anwendung wurde die Erhebung des POMS wiederholt. Zusätzlich zur Erfassung der Stimmungslage durch den POMS wurden als objektive Kontrollparameter der AI, RDI und die minimal gemessene Sauerstoffsättigung während des Schlafes gemessen.

d) Ergebnisse

- Die objektiven Parameter AI, RDI und minimale Sauerstoffsättigung wurden signifikant verbessert unter therapeutischem CPAP im Gegensatz zur subtherapeutischen Einstellung.
- Beide Untersuchungsgruppen zeigten in allen Subskalen des POMS signifikante Verbesserungen, die Subskala Tatkraft ausgenommen.

e) Abschließende Beurteilung

Die Studie zeigt den Plazeboeffekt der CPAP-Behandlung auf subjektive Parameter. Die Verbesserung der Stimmungslage in der therapeutisch und subtherapeutisch behandelten Gruppe kann auch auf einen Effekt des wiederholten psychologischen Testens bzw. einem Zuwendungseffekt beruhen.

Die Studiendauer ist mit sieben Tagen relativ kurz. Bemängelt werden muss auch die fehlende Auskunft über Studienabbrecher nach Randomisierung und die Gründe dafür.

Abschließende Metaanalyse aus den RCTs zu CPAP versus Plazebo mit Daten über MWT, MSLT, ESS

- Tagesschläfrigkeit

MSLT: die Metaanalyse zeigt kein signifikantes Ergebnis, obwohl in der Tendenz CPAP dem Plazebo überlegen ist.

MWT: der Effekt innerhalb der Metaanalyse geht in die gleiche Richtung, indem CPAP favorisiert wird. Das Ergebnis ist nicht signifikant.

ESS: es zeigt sich ein deutlicher Effekt zum Vorteil der CPAP-Therapie.

Tabelle 52: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter MSLT

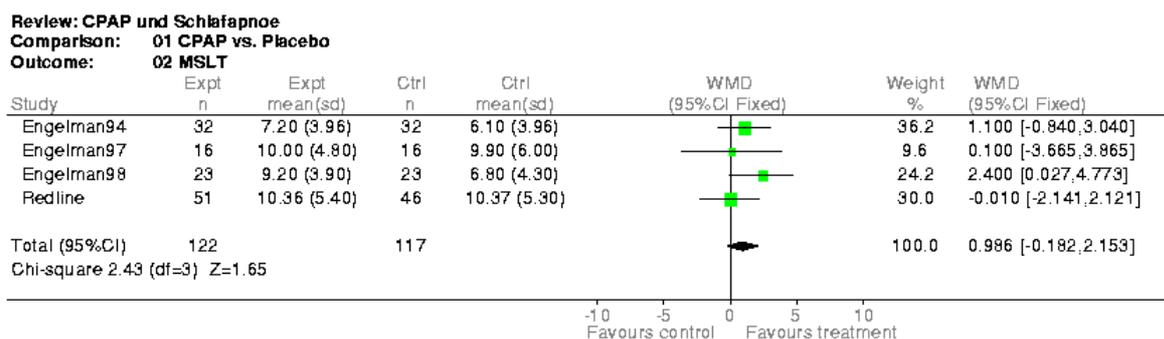


Tabelle 53: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter MWT

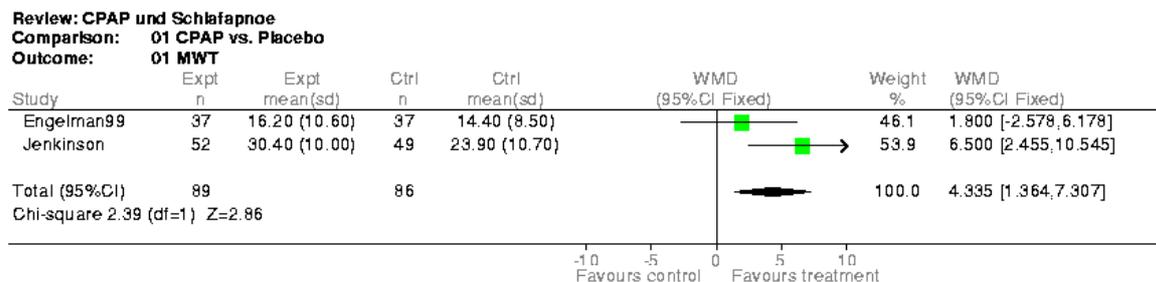
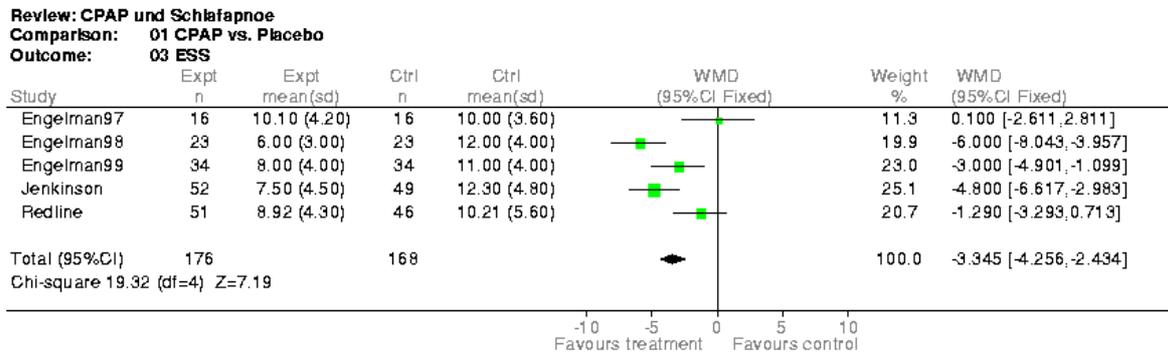


Tabelle 54: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter ESS



II C.5.2.2 CPAP versus Plazebo: Wirksamkeit auf den Blutdruck

J. E. Dimsdale, J. S. Lored, and J Profant. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a Plazebo trial. *Hypertension* 35 (1):144-147, 2000.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP bei OSAS auf den Blutdruck. Die Studie wurde in San Diego (USA) durchgeführt und durch Drittmittel des National Institute of Health unterstützt. Die Autoren entstammen derselben Arbeitsgruppe, wie in der vorher besprochenen Publikation.

b) Konkrete Fragestellung

Doppel-blinde plazebo-kontrollierte Studie

c) Methodik

Patienten wurden durch öffentliche Ankündigungen rekrutiert. In einem ambulanten Screening wurden OSAS (RDI>20) Patienten identifiziert. Eingeschlossen waren Patienten zwischen 30 und 65 Jahren mit 100% bis 175% der idealen Körpergewichtes. Ausgeschlossen waren Patienten mit anderen Erkrankungen als OSAS und Bluthochdruck. Antihypertensive Medikation wurde ausschleichend abgesetzt und der Blutdruckstatus (RR) mit einer dreiwöchigen Auswaschphase bestätigt. Normotensiv wurde definiert als RR<140/90 mmHg und hypertensiv als RR>140/90 mmHg, aber <180/110 mmHg.

39 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 21 in die Interventionsgruppe und 18 in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. Die Daten der beiden Kollektive bezüglich Alter, RDI und RR unterschieden sich nicht, die Patienten der Interventionsgruppe waren allerdings übergewichtiger als die der Kontrollgruppe.

Ein Polysomnogramm wurde bei allen Patienten durchgeführt; die Interventionsgruppe erhielt CPAP in optimaler Titration, während die Kontrollgruppe ein Placebo-CPAP (subtherapeutischer Druck) erhielt mit scheinbarer Titration. Alle Patienten waren zu Studienbeginn CPAP-unerfahren. Bei allen Patienten wurden ambulante 24-Stunden Blutdruckmessungen in 3 Etappen durchgeführt:

- vor CPAP- bzw. Placebo-CPAP Randomisierung
- nach einem Tag CPAP bzw. Placebo-CPAP Behandlung
- nach sieben Tagen CPAP bzw. Placebo-CPAP Behandlung
- Blutdruckmessungen erfolgten in diesen drei Etappen alle 15 Minuten zwischen 6 Uhr morgens und 10 Uhr abends und alle 30 Minuten zwischen 10 Uhr abends und 6 Uhr morgens.

d) Ergebnisse

Die Compliance beider Untersuchungsgruppen war äquivalent (>5 h/Nacht).

- In beiden Gruppen sank der RDI. In der Interventionsgruppe sank der RDI signifikant stärker als in der Kontrollgruppe.
- Es gab einen unspezifischen Effekt in Bezug auf Blutdrucksenkung in beiden Gruppen über die sieben Behandlungstage. Der Tagesblutdruck sank in beiden Behandlungsgruppen äquivalent. Der nächtliche Blutdruck sank in der CPAP-Behandlungsgruppe stärker als in der Kontrollgruppe.
- Die Analyse wurde wiederholt mit dem BMI als Co-Variable. Auch nach Kontrolle des BMI zeigte sich kein spezifischer blutdrucksenkender Effekt.
- Bei Analyse der Daten mit dem initialen Blutdruck als Ausgangsbasis (normotensiv oder hypertensiv) fanden sich keine Belege dafür, dass CPAP einen stärkeren blutdrucksenkenden Effekt auf die hypertensiven Patienten innerhalb der Studienpopulation hatte.

e) Abschließende Beurteilung

Die Studiendauer ist mit sieben Tagen relativ kurz.

Ohne die Einbindung einer Plazebo-Behandlung wäre der Schluss naheliegend, dass CPAP einen robusten blutdrucksenkenden Effekt hat. Die vorliegenden Daten zeigen jedoch, dass sowohl CPAP, als auch Plazebo-CPAP einen blutdrucksenkenden Effekt haben. Es gibt nur einen geringen Akklimatisierungseffekt an die Blutdruckmanschette (Dimsdale et al. 2000). Somit muss die allgemeine Blutdrucksenkung in beiden Untersuchungsgruppen auf einem nicht-spezifischen Behandlungseffekt, einem Plazebo- oder Zuwendungseffekt beruhen. Daneben gab es einen spezifischen CPAP-Effekt auf die nächtliche Blutdrucksenkung.

H. M. Engleman, K. Gough, S. E. Martin, R. N. Kingshott, P. L. Padfield, and N. J. Douglas. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 19 (5):378-381, 1996.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP auf Bluthochdruck bei OSAS Patienten. Die Studie ist am Scottish National Sleep Laboratory von derselben Arbeitsgruppe durchgeführt worden, die die ersten vier RCTs, die im Ergebnisteil dargestellt werden, publiziert hat.

b) Konkrete Fragestellung

In einem Cross-over Design wurde der Einfluss von CPAP auf den Tages- und nächtlichen Blutdruck untersucht. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf der CPAP-Wirkung bei den Patienten, die keinen Blutdruckabfall über Nacht haben (sogenannte 'non-dippers') und somit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind.

c) Methodik

Die Studienpopulation erhielt im Cross-over Design CPAP-Therapie über 21 bis 35 Tage bzw. am Abend eine Plazebo-Tablette, von der ihnen gesagt wurde, sie verbessere die Funktion des oberen Rachenraumes. Zwischen beiden Therapiearmen lagen keine Übergangsphasen. Die Patienten, die zu Studienbeginn eine antihypertensive Medikation erhielten, wurden weiterhin medikamentös behandelt. Die objektive Gerätenutzung wurde durch eingebaute Zeitmesser am CPAP-Gerät abgelesen.

Der Blutdruck wurde ambulant in 30-minütigen Intervallen über 24 Stunden gemessen. Über die Zeitpunkte, an denen gemessen wurde, werden keine Angaben gemacht.

16 Patienten wurden rekrutiert, die einen $AHI > 5$ hatten und unter wenigstens zwei OSAS Symptomen litten. Drei davon hatten nur inkompletten Datensätze und wurden

nicht in die Analyse einbezogen, die Berechnung der Daten erfolgt also nicht auf der Basis einer Intention-to-treat Analyse. Vier Patienten hatten antihypertensive Medikation, die über die Studiendauer unverändert blieb.

Powerangaben wurden gemacht: Bei einer Effektgröße von 5 mmHg betrug die Power, Unterschiede im diastolischen Blutdruck bei einem Signifikanzniveau von 0.01 zu zeigen, 95%. Die Power für Unterschiede im mittleren arteriellen Blutdruck betrug 75%. Für den systolischen Blutdruck betrug die Power, Unterschiede bei einem Signifikanzniveau von 0.05 zu zeigen (Effektgröße 5 mmHg), nur 65%.

Für weitere Analysen wurden Subgruppen gebildet:

1. 'non-dippers' (n=5), von denen zum Zeitpunkt der Untersuchung zwei einen manifesten Bluthochdruck hatten und zwei antihypertensive Medikation (Bluthochdruckbehandlung) erhielten. Alle anderen Ausgangsdaten unterschieden sich nicht signifikant von der gesamten Studienpopulation.
2. Hypertensive Patienten (n=5), diastolischer RR>84 mmHg und systolischer RR>134 mmHg zum Zeitpunkt der Untersuchung.
3. Patienten mit guter Compliance (n=9), CPAP-Nutzung >3 h/Nacht.

d) Ergebnisse

- Die durchschnittliche objektive Therapieetreue betrug 4.3 h/Nacht.
- Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Blutdruckvariablen der CPAP-Phase oder der Plazebo-Phase.
- Es gab keine signifikante Änderung der Anzahl von hypertensiven Patienten oder 'non-dippers'.
- Bei Analyse der Subgruppe von hypertensiven Patienten gab es keine signifikante Veränderung der gemessenen Blutdruckwerte.
- Bei Analyse der Subgruppe von Patienten mit guter Compliance zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss von CPAP-Therapie auf den Blutdruck.
- In der Subgruppe der 'non-dippers' fiel der mittlere arterielle Blutdruck signifikant von 102 (4) mmHg auf 98 (4) mmHg.

e) Abschließende Beurteilung

Bis auf eine Subgruppe von fünf Patienten (non-dippers) ließ sich kein CPAP-Effekt auf den Blutdruck nachweisen.

Die Limitationen der Studie sind ähnliche, wie sie in den vorher beschriebenen Studien von Engleman mit demselben Design ausführlich besprochen worden sind: keine Übergangsphasen (wash-in/wash-out) und ein dem CPAP-Gerät gegenüber fraglich adäquates Plazebo. Hinzu kommt, dass die antihyperstensive Medikation fortgeführt wurde und keine genauen Zeitangaben zu den ambulanten Blutdruckmessphasen angegeben wurden.

Die einzige signifikante Blutdruckveränderung unter CPAP wurde bei den Werten des mittleren arteriellen Blutdruckes in der Subgruppe der fünf 'non-dippers' nachgewiesen.

II C.5.2.3 CPAP versus intraoraler Schiene

K. A. Ferguson, T. Ono, A. A. Lowe, S. P. Keenan, J. A. Fleetham. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 109 (5):1269-1275, 1996.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der CPAP-Therapie mit Therapie durch intraorale Schiene bei mildem bis moderatem OSAS. Die Studie ist an einer Schlafklinik der University of British Columbia in Vancouver durchgeführt worden.

b) Konkrete Fragestellung

Die Studie überprüft im cross-over Design die Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Therapietreue und Patientenpräferenzen von CPAP versus intraoraler Schiene bei Therapie des OSAS.

c) Methodik

Die Studie begann mit einem Polysomnogramm zur Beurteilung des OSAS-Schweregrades und Aufnahme der Basisdaten. Anschließend folgte eine 2-wöchige Auswaschphase ohne Behandlung, aber mit häuslicher Schlafüberwachung (home-sleep-monitoring) und Erhebung eines Fragebogen. Danach folgte die Randomisierung in zwei Therapiearme: CPAP oder intraorale Schiene. Die erste Behandlungsphase umfasste vier Monate. Anschließend kam die Auswaschphase mit home-sleep-monitoring und Fragebogen am Ende. Es folgte im Cross-over Design die zweite Behandlungsphase mit und Fragebogen zum Abschluss.

27 Patienten wurden zur Teilnahme aufgefordert und randomisiert. Zwei Patienten brachen vor und vier nach Therapiebeginn ab, Abbruchgründe werden genannt. Es liegen somit 21 CPAP-Patienten Daten vor. Im Kontrollarm gab es zwei weitere Therapieabbrecher. Die Daten werden über die verbleibenden Patienten, also nicht auf Intention-to-treat-Basis präsentiert. Eine Powerberechnung wird nicht dokumentiert.

Zielparameter sind der AHI (und AI), Sauerstoffsättigungen unter 90%, minimal gemessener Sauerstoffsättigungswert während des Nacht (minimum SAO₂), Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz, NREM- und REM-Phasen, sowie Anzahl der Weckreaktionen.

d) Ergebnisse

- Der AHI sank in beiden Behandlungsarmen signifikant; die Reduktion innerhalb des CPAP-Armes war dazu auch signifikant größer als im Kontrollarm (intraorale Schiene).
- Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der Sauerstoffsättigung im CPAP-Behandlungsarm, nicht aber bei Therapie mit intraoraler Schiene.
- Weder mit CPAP noch mit intraoralen Schienen zeigten sich Veränderungen der Schlafarchitektur und Schlafqualität.
- Die Anzahl der Nebenwirkungen war größer bei CPAP, die jedoch im Einzelnen nicht aufgeführt werden.
- Die Therapieergebnisse wurden schließlich in Therapieerfolge, Therapieversager und Complianceversager unterteilt. Therapieerfolg ist hierbei definiert als Aufhebung der OSAS-Symptome und Abfall des AHI auf Werte unter 10/h, Therapieversager sind definiert als AHI weiterhin >10/h und Persistieren der OSAS-Symptome, Complianceversager umfassen Patienten, die die Behandlung nicht fortführen wollen. 62% der Patienten mit CPAP-Behandlung zeigten Therapieerfolge, es gab keine Therapieversager und 38% waren Complianceversager. Im Vergleich dazu waren 48% der Behandlungen mit intraoraler Schiene Therapieerfolge, 24% waren Therapieversager und 28% waren Complianceversager.

e) Abschließende Beurteilung

Die abschließende Beurteilung dieser Studie erfolgt im Anschluß gemeinsam mit der folgenden Studie, die ebenfalls von Ferguson et al. publiziert wurde.

K. A. Ferguson, T. Ono, A. A. Lowe, S. al Majed, L. L. Love, J. A. Fleetham. A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 52:362-368, 1997.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Die Studie entspricht im Design exakt der vorherigen Studie. Unterschiedlich ist nur die im Kontrollarm verwendete intraorale Schiene, die individuell adjustierbar ist.

b) Konkrete Fragestellung

Die Studie überprüft im cross-over Design die Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Therapietreue und Patientenpräferenzen von CPAP versus intraoralen Schienen bei Therapie des OSAS.

c) Methodik

Das Studiendesign ist in der vorherigen Studie ausführlich dargestellt worden.

In dieser Studie wurden 24 Patienten zur Teilnahme aufgefordert und randomisiert. Abbruchgründe von vier Patienten werden genannt. Die Daten der verbleibenden 20 Patienten werden berechnet, also nicht auf der Basis einer Intention-to-treat Analyse. Eine Powerberechnung wird nicht dokumentiert.

Zielparameter sind der AHI (und AI), Sauerstoffsättigungen unter 90%, minimal gemessener Sauerstoffsättigungswert während des Nacht (minimum SAO₂), Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz, NREM- und REM-Phasen, sowie Anzahl der Weckreaktionen. Neu ist in dieser Studie die zusätzliche Erhebung der ESS.

d) Ergebnisse

- der AHI sank in beiden Behandlungsarmen signifikant. Allerdings lag er am Ende der Therapie mit intraoraler Schiene bei durchschnittlich 14/h – also noch im Bereich des milden OSAS – während der AHI unter CPAP bis auf durchschnittlich 4/h reduziert wurde.
- Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der Sauerstoffsättigung im CPAP-Behandlungsarm, nicht aber bei Therapie mit intraoraler Schiene.
- Weder mit CPAP noch mit intraoralen Schienen zeigten sich Veränderungen der Schlafarchitektur und Schlafqualität.
- die ESS sank unter beiden Therapieformen signifikant, ohne dass sich die Endpunkte im Durchschnitt voneinander unterschieden.

- Auch in dieser Studie wurden Therapieergebnisse in Therapieerfolge, Therapieversager und Complianceversager unterteilt. Therapieerfolg ist hierbei definiert als Aufhebung der OSAS-Symptome und Abfall des AHI auf Werte unter 10/h, Therapieversager sind definiert als AHI weiterhin >10 und Persistieren der OSAS-Symptome, Complianceversager umfassen Patienten, die die Behandlung nicht fortführen wollen. 70% der Patienten mit CPAP-Behandlung zeigten Therapieerfolge, es gab keine Therapieversager und 30% waren Complianceversager. Im Vergleich dazu waren 55% der Behandlungen mit intraoraler Schiene Therapieerfolge, 40% waren Therapieversager und 5% waren Complianceversager.

e) Abschließende Beurteilung beider Studien von Ferguson et al.

In den objektiv messbaren Parametern (AHI, SAO₂) ist die CPAP-Behandlung der Therapie durch intraorale Schienen überlegen.

Bei subjektiv gemessenen Parametern (ESS und OSAS-Symptome) ist kein Unterschied zwischen beiden Therapieformen zu messen.

Der Prozentsatz der CPAP-Therapieerfolge war höher als der bei Behandlung mit intraoraler Schiene. Es gab keine Therapieversager unter CPAP.

Keine Therapieform verbessert Schlafarchitektur und Schlafqualität.

Es gab keine Unterschiede in Nebenwirkungsrate und selbstberichteter Gerätenutzung, jedoch lagen die Patientenpräferenzen eindeutig bei der intraoralen Schiene.

Die genaue Auflistung der OSAS-Symptome, die abgefragt wurden und die Definition der Nebenwirkungen werden nicht dokumentiert, so dass sich die Aussagen zu diesen Parametern nur schwer nachvollziehen lassen.

Ergebnisse der Metaanalyse bei CPAP versus intraoraler Schiene für die Tests: AHI, AI, minimale Sauerstoffkonzentration, Schlaffeffizienz, NREM, REM

- **AHI** und **AI**: es zeigt sich ein eindeutiger Effekt zugunsten der CPAP-Therapie. Die Ergebnisse sind signifikant.
- **Schlaffeffizienz**: als prozentualer Anteil der Schlafphasen an der Gesamtschlafzeit. Es zeigt sich ein minimaler, nicht signifikanter Effekt zugunsten der CPAP-Therapie.
- **minimale gemessene Sauerstoffsättigung**: hier zeigt sich ein eindeutiger, wenn auch geringer, signifikanter Effekt zugunsten der CPAP-Therapie.

- **NREM und REM:** bei beiden Schlafstadien ist keine Verbesserung durch die CPAP-Therapie im Vergleich zur intraoralen Schiene nachweisbar. Die Effekte liegen nicht-signifikant zum Vorteil der Kontrollbehandlung (intraorale Schiene).

Tabelle 55: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter AHI

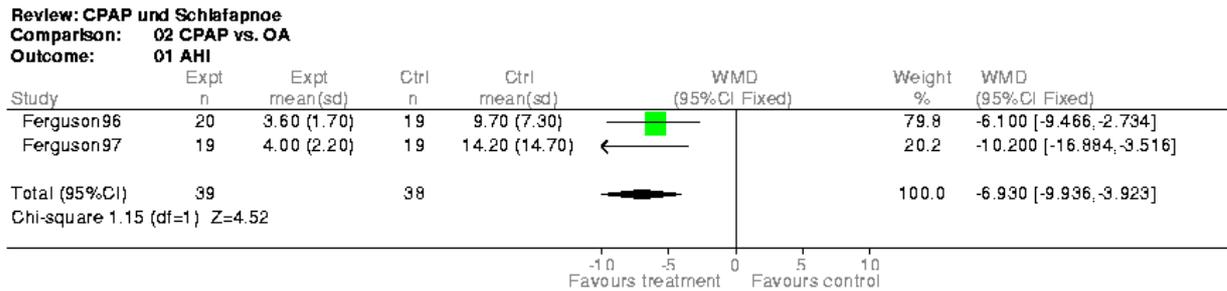


Tabelle 56: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter AI

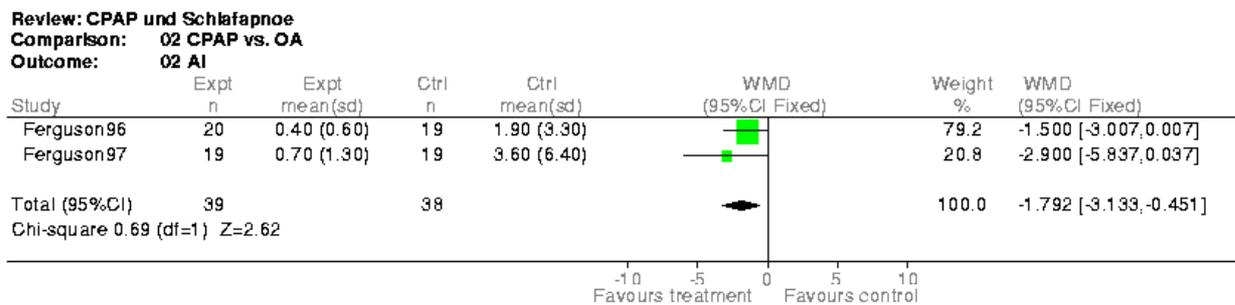


Tabelle 57: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter Schlafeffizienz

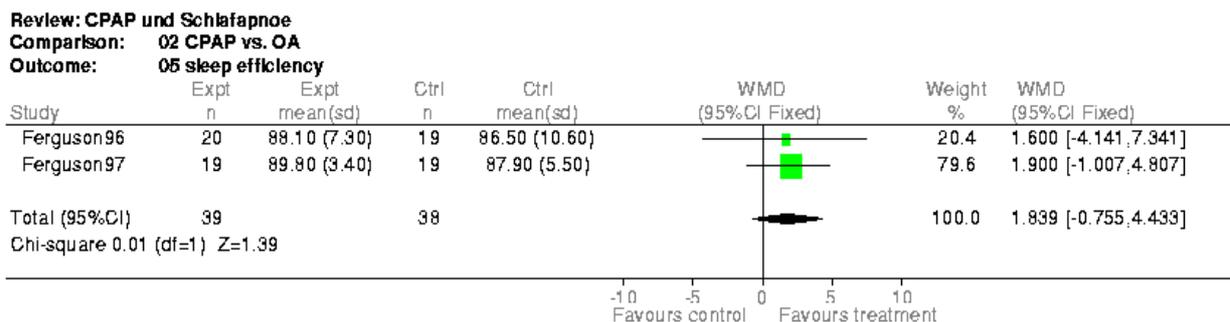


Tabelle 58: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter minimale gemessene Sauerstoffsättigung während des Schlafes

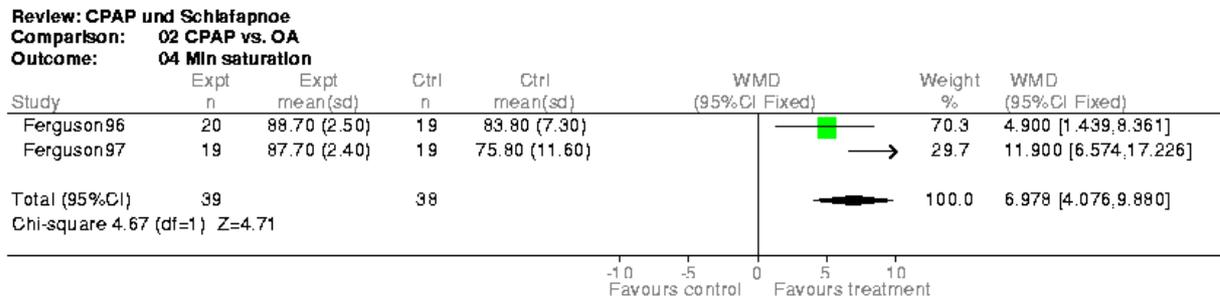


Tabelle 59: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter NREM

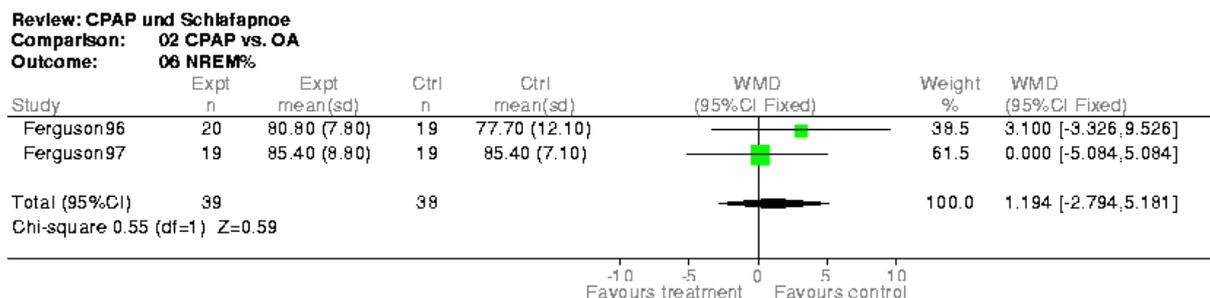
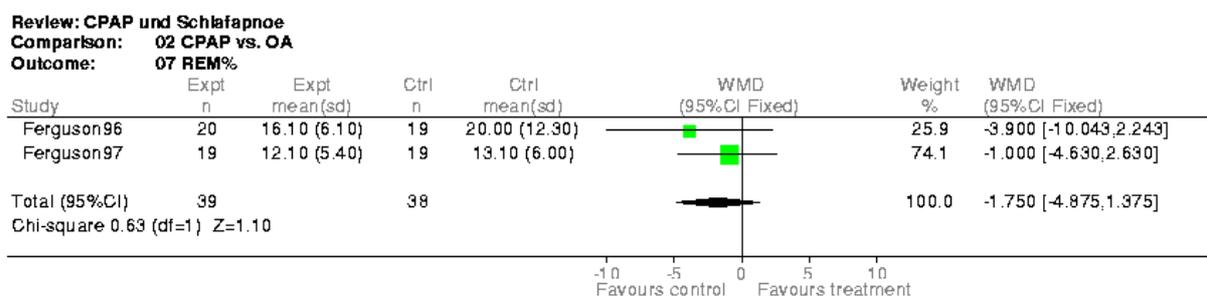


Tabelle 60: Metaanalyse aller RCTs über CPAP-Therapie versus Plazebo mit dem Ergebnisparameter REM



II C.5.2.4 CPAP versus konservativer Therapie

E. Ballester, J. R. Badia, L. Hernandez, E. Carrasco, J. de Pablo, C. Fornas, R. Rodriguez-Roisin, J. M. Montserrat. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 159 (2):495-501, 1999.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Frage der CPAP-Behandlung bei moderatem bis schwerem OSAS. Die Studie wurde unterstützt durch Drittmittel aus einem wissenschaftlichen Fonds der spanischen Sozialversicherungen und dem Rat der Universitäten Kataloniens.

b) Konkrete Fragestellung

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit der CPAP-Behandlung auf OSAS-bedingte Symptome, Tagesschläfrigkeit, selbstempfundene Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu evaluieren. Der Effekt einer konservativen Therapie (Schlafhygiene und Gewichtsverlust) wird verglichen mit der Wirkung einer konservativen plus CPAP- Behandlung.

c) Methodik

Die Studienpopulation umfasste ursprünglich 114 konsekutive Patienten. Einschlusskriterien waren schwer beeinträchtigende Symptome der Tagesschläfrigkeit mit einem $AHI > 15$ oder ein $AHI > 30$ mit milden bis moderaten klinischen Symptomen. Die tatsächliche Studienpopulation betrug 105 Patienten (AHI -Mittel=56, SD 20), die randomisiert der CPAP-Behandlung mit konservativer Therapie oder ausschließlich konservativer Therapie unterzogen wurden. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 der Interventionsgruppe ($n=68$) und der Kontrollgruppe ($n=37$) zugeordnet. Alle Patienten erhielten schriftliche Informationen über Schlafhygiene, Seitenlage im Schlaf und ein Programm zur Gewichtsabnahme. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich CPAP. Die Betreuung beinhaltete Kontrolltermine nach vier, acht und zwölf Wochen und wöchentliche Telefonate durch eine geschulte Krankenschwester. Das Gewicht wurde zu Beginn und am Ende (drei Monate) gemessen, zu diesem Zeitpunkt wurden fünf Fragebogen unter Aufsicht eines geschulten Interviewers ausgefüllt. Die Datenerhebung umfasste.

- Tagesschläfrigkeit: ESS
- OSAS-bedingte Symptome: Schnarchen, nächtliche Atempausen, Nykturie, trockener Mund, Morgenkopfschmerz, Schläfrigkeit.
- Funktionen des täglichen Lebens: hauseigener Fragebogen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität: NHP
- Therapietreue

d) Ergebnisse

- Der Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe war mit 3.1kg i.D. größer als in der Interventionsgruppe (1.1kg).
- Die Daten zu Tagesschläfrigkeit, OSAS-bedingten Symptomen und Tagesfunktion zeigten signifikante Verbesserungen in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Das NHP verbesserte sich in den Dimensionen 'soziale Isolation' und 'Energieverlust' signifikant unter CPAP-Therapie, marginale Verbesserungen traten bei 'emotionale Beeinträchtigung' und „physische Mobilität' auf, keine Differenzen zwischen beiden Therapiearmen waren unter den Dimensionen 'Schmerz' und 'Schlafstörungen' zu finden. Das Symptom 'Schmerz' tritt allerdings bei der OSAS nicht auf und die Dimension 'Schlafstörungen' im NHP misst Schlaflosigkeit.
- Die odds ratio, eine Verbesserung der oben dargestellten subjektiven Parameter unter CPAP plus konservativer Therapie im Vergleich zu alleiniger konservativer Therapie zu erzielen, war 6.25 (OR=2.51 bis 17.6, 95% CI).

e) Abschließende Beurteilung

Die Studie zeigt eine signifikante Verbesserung subjektiv empfundener Krankheitssymptome des moderaten bis schweren OSAS unter CPAP-Therapie im Vergleich zu alleiniger konservativer Behandlung nach drei Monaten.

Der Gewichtsverlust war gering und spiegelt den komplexen Pathomechanismus bei Übergewicht wider, dem schriftliche Beratung nicht Genüge tut.

Die Analyse der Ergebnisse beruht auf Intention-to-treat-Basis. Messungen von Parameteränderungen durch objektive Tests wurden nicht durchgeführt. Ebenso wird keine Power-Berechnung berichtet.

J. Lojander, P. Maasilta, M. Partinen, P. E. Brander, T. Salmi, H. Lehtonen. Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. A randomized study. *Chest* 110 (1):114-119, 1996.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen:

Ziel der randomisierten Studie ist es, die Wirksamkeit von CPAP bzw. Uvulopalatoplastik versus konservativer Behandlung des OSAS zu untersuchen. Die Autoren kommen aus den Abteilungen Pulmonologie, Neurologie und Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen der Universität Helsinki in Finland.

b) Konkrete Fragestellung

Der Effekt von CPAP-Behandlung oder chirurgischer Behandlung (UPPP) oder konservativer Therapie über ein Jahr auf Sauerstoffsättigung und OSAS-bedingte Symptome wird in einem randomisierten Design untersucht.

c) Methodik

Die Patienten innerhalb einer Universitätsklinik wurden nach polysomnographischer Diagnose eines OSAS rekrutiert. Ausgeschlossen waren Patienten mit Asthma, COPD, periodic leg movement, Hyperthyreose oder anderer schwerer Erkrankung. Patienten mit einem BMI > 40 wurden in eine andere Studie aufgenommen. 121 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Alle Patienten wurden zunächst einem Expertenkomitee - bestehend aus einem Pulmonologen, einem Neurologen, einem Neurophysiologen, einem HNO-Arzt und einem Gesichtschirurgen – vorgestellt und in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten geeignet für CPAP und Patienten geeignet für Uvulopalatopharyngoplastik mit und ohne mandibulärer Osteotomie. Die CPAP-Gruppe umfasste 44 Patienten, die UPPP-Gruppe 32 Patienten. Erst an diesem Punkt erfolgte die Randomisierung in CPAP versus konservativer Therapie respektive UPPP versus konservativer Therapie. Da der Fokus dieser Analyse auf der Wirksamkeit von CPAP liegt, werden die Ergebnisse dieser Studie primär für die CPAP-Gruppe vorgestellt. Hinzu kommt, dass Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien zur Diskussion stehen und die Randomisierung in Interventions- und Kontrollgruppe erst nach der Zuweisung zum CPAP-Untersuchungsarm erfolgte. Von den 44 Patienten dieser CPAP-Gruppe wurden 21 mit CPAP behandelt und 23 erhielten als Kontrolle eine konservative Therapie. Die konservative Therapie wird nicht näher beschrieben. Lediglich in der Einleitung wird erwähnt, dass unter konservativer Therapie Beratung zu Alkohol- und Sedativakarenz, Gewichtsverlust und Schlafposition zu verstehen ist. Im Methodenteil wird erwähnt, dass alle betroffenen Patienten beraten wurden zu Alkohol- und Zigarettenvermeidung sowie Gewichtsreduktion, aber keine spezifische Behandlung erfolgte.

Von den 21 Patienten, die in die CPAP-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, lehnten sechs eine weitere Behandlung nach der ersten CPAP-Nacht ab. Zwei weitere Patienten brachen die Therapie wegen nasaler Probleme ab. Ein Patient in der Kontrollgruppe starb während der Studienperiode an einem Herzstillstand und ein weiterer Patient erlitt eine transitorische ischämische Attacke.

Alle CPAP-Geräte hatten eingebaute Zeitmesser zur Registrierung der Compliance.

Als Ergebnisparameter wurde die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen von 4% oder mehr (ODI4) und 10% oder mehr (ODI10) pro Stunde Schlaf und ein hauseigener Fragebogen zu OSAS-bedingten Symptomen ausgewertet. Die Compliance wird auf Intention-to-treat-Basis dargestellt, alle weiteren Ergebnisse jedoch nicht.

Powerberechnungen bei einem Signifikanzniveau von 5% ergaben eine notwendige Gruppenstärke von zwölf Patienten je Gruppe.

d) Ergebnisse

- In der Intention-to-treat Analyse lag die Compliance nach einem Jahr bei 62% (13/21). Bei den Patienten, die nach der initialen CPAP-Nacht die Behandlung aufnahmen, war die Compliance 87% (13/15). Die Patienten, die CPAP anwendeten, nutzten ihre Geräte im Durchschnitt 4 Stunden pro Nacht.
- Nach einem Jahr war bei den zwölf Patienten der CPAP-Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung der Sauerstoffsättigung eingetreten im Sinne normaler Sauerstoffentsättigungswerte ($ODI4 < 10$); die Werte der Kontrollgruppe waren bis auf einen Patienten weiterhin pathologisch.
- Die anhand eines hauseigenen Fragebogens eingeschätzte Tagesschläfrigkeit verbesserte sich in der Interventionsgruppe signifikant.

e) Abschließende Beurteilung

Die Selektion der Probanden im Vorfeld der Randomisierung durch ein Expertengremium ist problematisch. Erst im CPAP-Arm erfolgte eine tatsächliche Randomisierung der bereits vorselektionierten (CPAP-geeigneten) Patientenpopulation. Dadurch wird die externe Validität (Übertragbarkeit) der Ergebnisse eingeschränkt. miteinander vergleichbar. Es lassen sich im Grunde genommen nur noch Aussagen treffen über OSAS-Patienten, die für eine UPPP nicht in Frage kommen.

Die Compliance der gesamten CPAP-Gruppe ist niedrig, mehr als ein Drittel der Patienten bricht die CPAP-Behandlung ab. Allerdings gab es bei den Patienten, die CPAP regelmäßig anwendeten, keine Therapieversager.

Die Erhebung der Daten zur Tagesschläfrigkeit erfolgt durch ein nicht validiertes Instrument. Hinzu kommt, dass diese subjektiven Parameter für die Wirksamkeit der CPAP-Therapie im Vergleich zu einer inadäquaten Plazebo-Behandlung erhoben werden. Aus Studien, die subtherapeutisches CPAP als Plazebo verwenden, geht der Plazebo-Effekt des CPAP-Gerätes an sich auf subjektive Parameter deutlich hervor.

II C.5.2.5 CPAP versus Schlafpositionstraining

R. Jokic, A. Klimaszewski, M. Crossley, G. Sridhar, M. F. Fitzpatrick. Positional treatment vs. continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 115 (3):771-781, 1999.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Ziel der randomisierten Studie ist es, die Wirksamkeit von CPAP versus Schlafpositionstraining bei Patienten mit schlafpositionsabhängigem OSAS zu untersuchen. Die Studie wurde in Kanada in einem Universitätskrankenhaus der Universität von Saskatchewan durchgeführt. Ihre Durchführung wurde finanziell ermöglicht durch Drittmittel der Health Services Utilisation and Research Commission, einer staatlichen Institution zur Versorgungsforschung und Reformierung des Gesundheitssystems.

b) Konkrete Fragestellung

Die Studie soll im cross-over Design anhand objektiver Ergebnisparameter untersuchen, welche Wirksamkeit ein Schlafpositionstraining bei Patienten mit lageabhängigem OSAS im Vergleich zu CPAP-Behandlung hat. Daten zu Tagesschläfrigkeit, gesundheitsbezogener Lebensqualität, psychomotorischen Funktionen, Stimmung und Schlafqualität sowie AHI werden erhoben.

c) Methodik

Patienten mit lageabhängigem OSAS waren potentielle Studienteilnehmer. Das lageabhängige OSAS war definiert durch einen AHI im Schlaf, der in Rückenlage mindestens zweimal höher war als in Seitenlage, einen AHI in Seitenlage <15 und subjektive Tagesschläfrigkeit. 14 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 13 die Studie beendeten. Bei einem Patienten wurde nach Studienbeginn eine co-existente idiopathische Hypersomnolenz diagnostiziert. Die Studienpopulation hatte mit einem AHI von 17 (8) im Durchschnitt ein mildes OSAS. Die Daten werden

auf Basis einer Intention-to-treat-Analyse präsentiert. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen:

1. CPAP-Behandlung für zwei Wochen, daran anschliessend ohne Auswaschphase im cross-over
 2. zwei Wochen Schlafpositionstraining. Dazu trugen die Patienten nachts einen Rucksack, in den ein Softball eingenäht war und der die Rückenlage als Schlafposition unmöglich machen sollte.
- Am Ende jedes zweiwöchigen Behandlungsarmes wurde ein Polysomnogramm (AHI, Schlafarchitektur, Weckreaktionen) durchgeführt, sowie die ESS, MWT, psychomotorische Testbatterie (Kurzzeitgedächtnis, Wachsamkeit und Konzentration, Koordination von Hand- und Augenkontrolle), Stimmung und subjektives Gesundheitsempfinden (HADS, GHQ-28, NHP) erhoben.

d) Ergebnisse

- Schlafarchitektur und Schlafeffizienz wurden durch keine der beiden Behandlungen beeinflusst. Die statistische Power für die Messung der Schlafarchitektur und Schlafeffizienz lag bei 95%.
- Die Schwere des OSAS wurde durch beide Behandlungen signifikant positiv beeinflusst, wobei die Veränderungen des AHI unter CPAP größer waren als beim Schlafpositionstraining. Die Minderung der Weckreaktionen war dagegen unter beiden Behandlungsformen gleich groß.
- Die minimale Sauerstoffsättigung war höher unter CPAP im Vergleich zum Schlafpositionstraining, jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede in der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung über Nacht zwischen beiden Behandlungsformen.
- Tageschläfrigkeit: der MWT wird für beide Behandlungsarme angegeben, ohne dass Daten vor Behandlungsbeginn vorliegen. In der Diskussion wird erwähnt, dass das Ergebnis in beiden Behandlungsarmen sich nicht voneinander unterschied, ohne dass ersichtlich ist, ob eine Verlängerung (und damit Verbesserung) unter Therapie stattgefunden hat. Die ESS verbesserte sich signifikant, ohne dass es bei den Endpunkten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsformen gegeben hätte. Die statistische Power für die ESS lag bei 95%, für den MWT bei 85%.
- Psychomotorische Testbatterie: Obwohl drei der sechs Tests signifikante Verbesserungen gegenüber den Basisdaten zeigten, gab es keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen beider Behandlungsformen. Die statistische Power für den Trail-B-Test ist mit 90% angegeben.

- Stimmungsprofile und subjektives Gesundheitsempfinden wurden unter beiden Behandlungsformen verbessert, wobei Datenangaben dazu fehlen.

e) Abschließende Beurteilung

Das Patientengut ist eingeschränkt auf lageabhängiges OSAS und die Patienten haben ein mildes OSAS. Von den Autoren wird das Auftreten eines lageabhängigen OSAS mit 20% angegeben.

Wie bereits in vorher beschriebenen Studien zeigt CPAP-Behandlung keinen Einfluss auf die Schlafarchitektur. Bei AHI, Sauerstoffsättigung und Weckreaktionen sind jedoch eindeutige Verbesserungen zu beobachten.

Die beiden Therapieformen unterscheiden sich nur in dem überlegenen Einfluss des CPAP auf den AHI, während die Veränderungen bei Weckreaktionen, Sauerstoffsättigung, psychomotorischer Funktion, Tagesschläfrigkeit, Gesundheitsempfinden und Stimmung in beiden Behandlungsarmen auftreten und keine Behandlungsform der anderen überlegen ist.

Die Ergebnisse wurden auf der Basis einer Intention-to-treat-Analyse errechnet. Angaben zu der statistischen Power werden bei fünf Tests gemacht.

Die Studie hat Limitationen. Die Fallzahl ist sehr klein. Zwischen den Behandlungsarmen, die mit zwei Wochen von kurzer Dauer sind, liegt keine wash-out-Phase. Ergebnisse sind weitgehend narrativ dargestellt, wobei detaillierte Zahlenangaben (tabellarisch) fehlen.

II C.5.2.6 CPAP versus chirurgischer Intervention (UPPP)

Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR). Continuous positive airways pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome - primary research. Amstelveen, The Netherlands: 1998.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Kosten-Wirksamkeitsanalyse im Design einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich von CPAP versus UPPP als Primärtherapie des OSAS. Durchgeführt wurde die Studie vom Ziekenfondsraad, der die Finanzierung und Leistungsgewährung der einzelnen Krankenversicherungen kontrolliert und den Finanzausgleich durchführt. Als Dachverband der vorwiegend regional organisierten Krankenkassen berät der Krankenversicherungsrat das Gesundheitsministerium

hinsichtlich Beitragssatz und Leistungsspektrum der Krankenkassen (Bitzer et al. 1998)

b) Konkrete Fragestellung

Ziel der Studie war es, die beste initiale Therapieform des OSAS für die Niederlande zu ermitteln. Die Hauptfragen, die beantwortet werden sollten, waren:

1. Wie effektiv sind CPAP oder UPPP in der Reduktion der Tagesschläfrigkeit und in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität?
2. Wie effektiv sind beide Therapieformen in der Reduktion nächtlicher Sauerstoffentsättigungen?
3. Wie effektiv sind beide Therapieformen in der Reduktion nächtlicher kardialer Arrhythmien und Bluthochdruck am Tage? Diese Kriterien wurden ausgewählt als indirekte Indikatoren (Schätzer) für kardiovaskuläre Belastung.
4. In welcher Therapieform ist die Anzahl der Therapiewechsler am höchsten?
5. Welche Therapieform hat die besten Ergebnisse in einer Kosten-Nutzen-Analyse?

c) Methodik

Die prospektive, randomisierte Multi-Center-Studie vergleicht zwei Strategien: der Beginn einer CPAP-Behandlung versus dem Beginn mit UPPP mit der Möglichkeit zu der alternativen Behandlung zu wechseln, wenn nur ungenügende Verbesserungen der Tagesschläfrigkeit oder nächtlichen Sauerstoffentsättigung mit der initialen Behandlung erreicht werden. Der Wechsel von UPPP zu CPAP war frühestens nach 6 Monaten gestattet, um zu vermeiden, dass unzureichende Wundheilung nach dem chirurgischen Eingriff für persistierende Tagesbeschwerden verantwortlich gemacht werden könnte.

120 Männer und 5 Frauen (Durchschnittsalter 49 Jahre) mit polysomnographisch nachgewiesenem OSAS (SaO_2 Abfall $>3\%$ 3x per h) und pathologischer Tagesschläfrigkeit wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten zeigten bei HNO-ärztlicher Untersuchung eine nächtliche Obstruktionsneigung im Bereich des weichen Gaumens. Tagesschläfrigkeit wurde durch einen studieneigenen Fragebogen erhoben. Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch das NHP, eine somatische Subskala der Hopkins Symptom Checklist (SOMAT), den Bradburn Affect Balance Scale (ABS) und den Profile of Mood Scale (POMS) erhoben. Sauerstoffentsättigung, Herzrhythmus und Blutdruck wurden registriert.

Eine *Intention-to-treat* Analyse wurde durchgeführt zum Vergleich von 'CPAP-first strategy' (Beginn mit CPAP und Einschluss von Patienten, die später zu UPPP

wechselten) und 'UPPP-first strategy' (Beginn mit UPPP und Einschluss von Patienten, die später zu CPAP wechselten).

Ebenso wurde eine *As-treated* Analyse durchgeführt zum Vergleich von CPAP-Therapie (nur CPAP), UPPP-Therapie (nur UPPP), UPPP nach CPAP und CPAP nach UPPP. Die Variablen wurden bei Randomisierung, nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten erhoben.

d) Ergebnisse

- Tagesschläfrigkeit: in der Intention-to-treat Analyse zeigte jede Therapieform eine signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit. Keine signifikanten Unterschiede waren zwischen beiden Therapieformen nach sechs und zwölf Monaten zu verzeichnen.

Die *As-treated* Analyse zeigte dieselben signifikanten Verbesserungen in den vier Therapiegruppen. Keine signifikanten Unterschiede waren zwischen beiden Therapieformen nach sechs und zwölf Monaten zu verzeichnen.

- Therapiewechsel: Nach zwölf Monaten hatten 45% der Patienten in der UPPP-first strategy zu CPAP gewechselt und 17% der Patienten in der CPAP-first strategy zu UPPP gewechselt. Nach 24 Monaten hatten 77% der Patienten in der UPPP-first strategy zu CPAP gewechselt und 23% der Patienten in der CPAP-first strategy zu UPPP gewechselt.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: in der Intention-to-treat Analyse ergab jede Therapieform signifikante Verbesserungen in fast allen Dimensionen der verwendeten Fragebögen. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Therapieformen trat zum geringen Vorteil von CPAP auf der Depressions-Skala des POMS auf.

Die *As-treated* Analyse zeigte keine Unterschiede zwischen den vier Strategien.

- Nächtliche Sauerstoffentsättigung: Nur die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen über 3% des Ausgangswertes werden präsentiert (desaturation index=DI). Die Intention-to-treat Analyse zeigte signifikante Unterschiede bei der Verbesserung des DI nach sechs Monaten zugunsten von CPAP. Nach zwölf Monaten (und später) sind die Verbesserungen des DI signifikant in beiden Gruppen und es bestehen keine Unterschiede zwischen den Therapieformen mehr.

Es wurden zwei Kriterien definiert:

A: mögliche reduzierte kardiovaskuläre Belastung=Reduktion>50% des DI und DI unter 20.

B: kardiovaskuläre Erholung= Reduktion>50% des DI und DI unter 5.

Die Ergebnisse der Intention-to-treat Analyse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 61: Prozentsatz der Patienten, die Verbesserungen gemäß Kriterium A innerhalb einer Therapieform bei Nachuntersuchung zeigten

Kriterium A	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
UPPP-erst	12%	44%	65%	76%
CPAP-erst	77%	79%	77%	65%
P	<0.0001	0.0001	NS	NS

Tabelle 62: Prozentsatz der Patienten, die Verbesserungen gemäß Kriterium B innerhalb einer Therapieform bei Nachuntersuchung zeigten

Kriterium B	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate
UPPP-erst	5%	13%	29%	57%
CPAP-erst	55%	55%	67%	45%
P	<0.0001	<0.0001	0.002	NS

In der As-Treated Analyse sind die Verbesserungen des DI signifikant in der nur-CPAP-Gruppe und in der CPAP nach UPPP Gruppe. In der nur-UPPP-Gruppe zeigte sich nach zwölf Monaten eine signifikante Verbesserung des DI, dies legt nahe, dass eine kleine Gruppe von UPPP-Patienten (25%) gute Responder zu sein scheinen. In der UPPP nach CPAP Gruppe konnten keine DI Verbesserungen nachgewiesen werden. Bis zur Nachuntersuchung nach 18 Monaten sind die Unterschiede der Therapieformen zum Vorteil der CPAP-Behandlung.

- **Kardiovaskuläre Parameter:** Keine klinisch relevanten Veränderungen in Herzfrequenz, Blutdruck oder Herzrhythmus traten auf. Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl in der Intention-to-treat Analyse, als auch in der As-Treated Analyse.
- **Prognostische Faktoren:** Ein geringerer Halsumfang korreliert mit einer größeren Verbesserung der Tagesschläfrigkeit. Eine größere Ausgangszahl der nächtlichen Sauerstoffsättigungen geht mit einer besseren Therapieantwort des DI einher.

Die Ergebnisse lassen sich abschließend so darstellen:

- CPAP-first und UPPP-first strategy zeigen gleiche Wirksamkeit bei der Verbesserung der Tagesschläfrigkeit.
- Etwa 77% der initialen UPPP-Patienten wechseln zu CPAP und 23% der initialen CPAP-Patienten werden schließlich operiert.
- Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist geringfügig höher in den CPAP-first und CPAP-only Gruppen.
- Behandlung mit CPAP führt im Vergleich zur UPPP zu signifikanter Verbesserung der nächtlichen Sauerstoffsättigung.
- Eine kleine Untergruppe der UPPP-behandelten Patienten (25%) sind gute responder nach 24 Monaten. Bedauerlicherweise kann diese Gruppe nicht vor Behandlung identifiziert werden.

e) Abschließende Beurteilung

Die randomisierte kontrollierte Studie zeichnet sich aus durch eine Intention-to-treat- und As-Treated-Analyse bei allen Outcome-Parametern.

Es wird die abschließende Empfehlung ausgesprochen, die initiale Behandlung des OSAS, verursacht durch Kollapsneigung im weichen Gaumen, mit CPAP zu beginnen. UPPP sollte nur bei den Patienten angewandt werden, die CPAP ablehnen oder sich nicht daran adaptieren können.

II C.5.2.7 CPAP-Therapietreue

C. J. Hoy, M. Vennelle, R. N. Kingshott, H. M. Engleman, N. J. Douglas. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 159 (4 Pt 1):1096-1100, 1999.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Frage, ob intensive Schulung und Unterstützung der CPAP-Therapie die Compliance erhöht. Die Autoren kommen aus der Arbeitsgruppe um N.J. Douglas, Edinburgh, in der ebenfalls die Studien von Engleman et al. durchgeführt wurden.

b) Konkrete Fragestellung

Es wird postuliert, dass ein Schulungs- und Therapiebegleitprogramm die Therapietreue und damit auch die Ergebnisse verbessert. Zusätzlich wird untersucht, ob die CPAP-Nutzung bei Patienten, die aus eigener Initiative medizinische Hilfe suchen, größer ist als bei solchen, die auf Drängen von Familienmitgliedern kommen.

c) Methodik

Alle Patienten erhielten (nach polysomnographischer Verifizierung eines OSAS) zu Beginn verbale und video-unterstützte Informationen über Nutzen und Anwendung von CPAP. Die Patienten hatten nie vorher Kontakt zu CPAP-Behandlung gehabt. Nach Maskenanpassung wurde eine Titrationsnacht durchgeführt. Daran anschließend wurden die Patienten am 2. und 21. Tag der Heimbehandlung von einer Krankenschwester telephonisch kontaktiert, um eventuelle Probleme und Nebenwirkungen zu beseitigen. Ambulante Nachuntersuchungen erfolgten nach einem, drei und sechs Monaten.

Die Interventionsgruppe erhielt zu dem oben beschriebenen Programm zusätzlich zu Beginn eine weitere Schulung zu Hause im Beisein des Partners. Es wurden zur Titration insgesamt 3 Nächte angesetzt, um frühe Probleme wirksamer bekämpfen zu können. Eine Krankenschwester machte Hausbesuche am 7., 14. und 28. Tag, sowie nach 4 Monaten zur Motivationsintensivierung.

Bei jeder ambulanten Nachuntersuchung (1,3,6 Monate) wurden die Zeitmesser zur Gerätenutzung abgelesen. Zu Therapiebeginn (vor CPAP) und nach 6 Monaten wurden die ESS, MWT, Stanford Sleepiness Scale, HADS anxiety and depression, SF-36 und NHP Teil 2 erhoben. Dazu wurden kognitive Funktionen über den PASAT, Trailmaking-Test, SteerClear und Reaktionszeit gemessen. Zu OSAS-bedingten Symptomen wurde ein hauseigener Fragebogen erhoben.

Die Daten wurden auf einer Intention-to-treat Basis analysiert. Powerberechnungen werden nur unvollständig angegeben.

In die Studie wurden 80 Patienten aufgenommen, die polysomnographisch einen $AHI > 15$ hatten, sowie pathologische Tagesschläfrigkeit oder zwei Hauptsymptome des OSAS. Von dieser Population hatten sich 39 aus eigener Motivation in medizinische Behandlung begeben und 41 durch Initiative der Lebenspartner medizinische Hilfe gesucht (Selbsteinweisungen/Partnereinweisungen). Bei den Selbsteinweisungen lag die ESS signifikant höher als bei den Partnereinweisungen. Von den initial 80 Patienten nahmen sieben (vier Kontrollen und drei Interventionsgruppe) nicht an den Nachuntersuchungen nach sechs Monaten teil.

d) Ergebnisse

- Die Interventionsgruppe hatte eine signifikant höhere Nutzungszeit als die Kontrollgruppe. CPAP-Nutzung war ebenfalls höher bei den Selbsteinweisungen als bei den Partnereinweisungen.
- Tagesschläfrigkeit: Es gab keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bei der ESS oder MWT.
- Stimmung: Depressive Anteile waren signifikant verringert in der Interventionsgruppe (HADS depression score). Der anxiety Score des HADS war ohne Unterschiede zwischen beiden Gruppen.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Es gab keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich des SF-36 und des NHP Teil 2.
- Kognitive Funktionen: die Reaktionszeit war signifikant kürzer in der Interventionsgruppe. Alle anderen Tests waren ohne Unterschiede zwischen beiden Gruppen.
- Patienten der Interventionsgruppe klagten über signifikant weniger OSAS-bedingte Symptome als die der Kontrollgruppe.

e) Abschließende Beurteilung

Die randomisierte kontrollierte Studie zeigt im Ergebnis, dass intensivere Betreuung von CPAP-Patienten zu einer Verbesserung der Compliance und Gerätenutzung führt. In den Ergebnisparametern verbessern sich depressive Stimmungen und subjektive Symptome. Der einzige objektive Parameter (MWT) zeigt zwischen beiden Untersuchungsgruppen keinen Unterschied. Höhere und dauerhaftere Motivation zur Therapietreue bestand in der Gruppe der Selbsteinweisungen im Gegensatz zu den Partnereinweisungen.

R. D. Chervin, S. Theut, C. Bassetti, M. S. Aldrich. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 20 (4):284-289, 1997.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirkung von Betreuungskomponenten auf CPAP-Compliance. Die Studie wurde in der Schlafklinik der University of Michigan, USA, durchgeführt.

b) Konkrete Fragestellung

Es soll analysiert werden, ob und welche Form der Betreuung von CPAP-Patienten zur Erhöhung der Therapietreue beiträgt.

c) Methodik

Es wurden drei Gruppen gebildet:

1. Die erste Gruppe erhielt zur Unterstützung der Compliance und zur Behebung von Problemen wöchentliche Telephonanrufe.
2. Die zweite Gruppe erhielt zwei schriftliche Informationsbroschüren zum Thema OSAS und CPAP-Nutzung
3. Die dritte (Kontroll)Gruppe erhielt keine dieser unterstützenden Maßnahmen.

Das Patientenkollektiv war zusammengesetzt aus neuen CPAP-Patienten und solchen, die bereits über einen längeren Zeitraum CPAP nutzen. 33 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, davon wurden zwölf in die Gruppe mit Telephonunterstützung, 14 in die Gruppe mit schriftlicher Informationsunterstützung und sieben in die Kontrollgruppe randomisiert. Ein Patient in der Kontrollgruppe lieferte keine Daten, da ihm kein CPAP-Gerät geliefert worden war. Die Daten werden präsentiert auf Intention-to-treat-Basis.

Es traten Unterschiede in den Populationen auf, die zwar keine statistische Signifikanz erreichten, aber in der Kontrollgruppe im Durchschnitt jüngere Patienten mit (gemäß AHI) einem OSAS an der Schnittstelle von mild zu moderat sammelten, während in den Interventionsgruppen ein durchschnittlich moderat bis schweres OSAS vorlag. Die durchschnittliche ESS war in den Basisdaten in den Interventionsgruppen im pathologischen Bereich, während er in der Kontrollgruppe im Normbereich lag. Die Patienten lasen ihre Ergebnisse an den Gerätezeitmessern selber ab und berichteten diese telephonisch.

d) Ergebnisse

Mit marginaler statistischer Signifikanz ($p=0.059$) war die Compliance der Gruppe mit schriftlicher Information am höchsten, gefolgt von der Gruppe mit telephonischer Unterstützung. Bei neuen CPAP-Nutzern war der Interventionseffekt größer als bei dauerhaften CPAP-Nutzern, ohne dass dieser Unterschied statistische Signifikanz erreicht.

e) Abschließende Beurteilung

Die Studie hat erhebliche Limitationen. Die Gruppenstärke ist klein, exakte Powerangaben fehlen, während in der Diskussion bei unerwarteten Effekten auf

möglicherweise zu geringe Power als Erklärung hingewiesen wird. Die Interventionsgruppen sind schwerer erkrankt als die Kontrollgruppe, somit kann die erhöhte Compliance auch allein auf einen erhöhten Leidensdruck zurückzuführen sein. In der Diskussion wird angeführt, dass die Kontrollgruppe doch einige telefonische Kontakte mit dem Schlafmedizinzentrum zur Behebung von Problemen hatten, somit ist die unterschiedliche Behandlung der einzelnen Gruppen nicht gewährleistet gewesen. Die Patienten berichteten ihre Daten selbstständig telefonisch nach ein bis zwei Monaten, ohne dass eine objektive Kontrolle erfolgte. Die Ergebnisunterschiede zwischen allen drei Gruppen sind statistisch nicht signifikant.

E. C. Fletcher and R. A. Lockett. The effect of positive reinforcement on hourly compliance in nasal continuous positive airway pressure users with obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis* 143 (5 I):936-941, 1991.

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Randomisierte Studie im Crossover-Design zur Compliance bei CPAP-Therapie und dem Effekt intensiver Betreuung. Die Studie wurde im Veterans Administration Medical Center in Houston, Texas durchgeführt. Es wurden Drittmittel durch den General Research Service of the Department of Veterans Affairs bereitgestellt. Weiterhin wird ein 'equipment grant' eines Herstellers für medizinische Beatmungsgeräte (Respironics Inc.) angeführt.

b) Konkrete Fragestellung

Die Studie hat zwei Teile. Erstens wird prospektiv in einer Population chronischer CPAP-Nutzer die Gerätenutzungszeit analysiert. Dieser Studienteil ist nicht randomisiert oder kontrolliert und wird deshalb in dem vorliegenden HTA-Report nicht besprochen.

Der zweite Teil besteht aus einer randomisierten kontrollierten Studie zur Wirkung intensiver Betreuung auf CPAP-Compliance bei Patienten, die mit der CPAP-Therapie beginnen.

c) Methodik

Nach Polysomnographie, Titrationsnacht und umfassender Aufklärung über CPAP wurden die Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt bei der Heimbehandlung mit CPAP regelmässige telefonische Unterstützung über drei Monate, während die Kontrollbehandlung keine besondere Betreuung erhielt. Es wurden lediglich Gerätenutzungszeiten, die am Zeitmesser abgelesen werden konnten, abgefragt.

Nach drei Monaten wurden die beiden Untersuchungsgruppen im cross-over Design jeweils der anderen Intervention zugeordnet.

Schließlich wurde die gesamte Studienpopulation über weitere drei Monate in Bezug auf Compliance weiterverfolgt.

In den 2. Teil der Studie wurden elf Patienten aufgenommen, von denen ein Patient innerhalb der Studie wegzog und nur unvollständige Daten vorliegen.

d) Ergebnisse

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Telephonische intensive Betreuung führte in keiner der Gruppen zu erhöhter Compliance.

e) Abschließende Beurteilung

Das Patientenkollektiv ist mit $n=10$ sehr klein. Powerangaben fehlen. Die Analyse der Daten erfolgte nicht auf Intention-to-treat-Basis. Da die Patienten ihre Gerätenutzungszeiten selbst angaben und die Studie ein Cross-over Design hatte, war eine Verblindung nicht möglich. Insgesamt ist die durchschnittliche Compliance in jeder Gruppe mit 6.0 h/Nacht relativ hoch.

II C.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Wirkungen von CPAP bei Patienten mit OSAS sind in den beiden folgenden Übersichtstabellen zusammengefasst. Dabei wurde unterschieden zwischen Patienten mit mildem OSAS ($AHI < 20$) und Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS.

Folgende klinischer Ergebnisparameter wurde eingeschlossen:

- Physiologische Parameter: AHI, Anzahl der Sauerstoffentsättigungen von 4% und mehr pro Stunde, minimale Sauerstoffsättigung (SaO_2)
- Schläfrigkeitsscores: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Maintenance of Wakefulness Test (MWT) und Multiple Sleep Latency Test (MSLT)
- Gesundheitsbezogener Lebensqualitätsindikator: Teil 2 des Nottingham Health Profile (NHP) und der SF-36

- Skalen für psychiatrische, kognitive, neuropsychologische und Verhaltensfunktionen: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und the General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)
- Schlaffeffizienz und prozentualer Anteil an REM-Schlaf (REM%)
- Blutdruck
- effektiv gemessene Compliance

Tabelle 63: Übersichtstabelle zu den Ergebnissen aus RCTs an Patienten mit mildem OSAS

	Anzahl der Patienten Anzahl der AHI / Stunde Schlaf	CPAP versus	Ergebnis signifikant verbessert gegenüber Kontrolle	Ergebnis nicht signifikant verbessert gegenüber Kontrolle	Compliance h/Nacht
Redline 1998	n=97 mean AHI 13	konservative Behandlung+ Plazebo Nasaldilatator	ESS AHI SAO2	MSLT	3.1
Engleman 1999	n=34 mean AHI 10	Plazebo- Tablette	ESS SF-36 (Dimension Energie und Vitalität)	MWT NHP HADS anxiety HADS depress.	2.8
Engleman 1997	n=16 mean AHI 11	Plazebo- Tablette	 HADS depression	MSLT ESS NHP HADS anxiety	Keine Angabe
Jokic 1999	n=13 mean AHI 17	Schlafpositions- training	ESS AHI	Schlafarchitektur HADS anxiety HADS depress.	6.3

Tabelle 64: Übersichtstabelle zu den Ergebnissen aus RCTs an Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS

	Anzahl der Patienten Anzahl der AHI / Stunde Schlaf oder Anzahl der Sauerstoffent-sättigungen >4% / Stunde Schlaf	CPAP versus	Ergebnis signifikant verbessert gegenüber Kontrolle	Ergebnis nicht signifikant verbessert gegenüber Kontrolle	Compliance h/Nacht
Ferguson 1997	n=24 mean AHI 26	orale Schiene	ESS AHI SAO2	Schlafarchitektur	keine Angabe (19/23)
Ferguson 1996	n=25 mean AHI 24	orale Schiene	AHI SAO2	Schlafarchitektur	keine Ang. (20/27)
Engleman 1994	n=32 mean AHI 28	Plazebo-Tablette	MSLT NHP HADS anxiety HADS depression		3.4 (32/35)
Engleman 1998	n=23 mean AHI 43 21O2dips>4%/h	Plazebo-Tablette	MSLT ESS HADS depression	NHP HADS anxiety	2.8 (23/23)
Jenkinson 1999	n=101 30O2dips>4%/h	Plazebo-CPAP	MWT ESS SAO2		5.4 4.6 (52/54)
Loredo 1999	n=41 mean AHI 50	Plazebo-CPAP	AHI SAO2	Schlafarchitektur	keine Ang. (23/24)
Ballester 1999	n=105 mean AHI 56	konservative Behandlung	ESS NHP		5.2 (68/68)
Lojander 1996	n=44	konservative Behandlung	SAO2		(13/21)
ZFR 1998	n=125	UPPP	SAO2		

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse zusammen, die zu einzelnen Symptomen des OSAS in den verschiedenen Studien gewonnen worden sind.

Tagesschläfrigkeit

- Das Leitsymptom des OSAS, Tagesschläfrigkeit wird objektiv gemessen durch den MSLT bzw. MWT. Bei moderatem bis schwerem OSAS ist der positive Effekt von CPAP auf Tagesschläfrigkeit eindeutig. Bei mildem OSAS konnte eine eindeutiger Effekt von CPAP auf MSLT oder MWT nicht nachweisbar.

Tabelle 65: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf den MWT bzw. MSLT gemessen haben.

Studie	MSLT
Engleman 1994	+
Engleman 1997	-
Engleman 1998	+
Redline	-
Studie	MWT
Jenkinson	+
Engleman 1999	-

+ statistisch signifikante Veränderung, - keine statistisch signifikante Veränderung

- Das subjektive Maß der Tagesschläfrigkeit, gemessen mit der ESS wird durch CPAP-Therapie eindeutig gemildert. Bei Plazebo-CPAP kontrollierten Studien ist nachweisbar, dass ein Teil dieses Effektes durch die Plazebo-Wirkung des CPAP-Gerätes hervorgerufen wird. Die tatsächliche Wirkung der Therapie unterscheidet sich in ihrer Größe allerdings signifikant von der Plazebo-Wirkung.

Tabelle 66: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf die ESS gemessen haben.

Signifikante Änderung durch CPAP	ESS
Engleman 1997	-
Engleman 1998	+
Engleman 1999	+
Redline	+
Jenkinson	+
Ferguson 1997	+
Ballester	+
Jokic	+

+ statistisch signifikante Veränderung, - keine statistisch signifikante Veränderung

Sauerstoffsättigung

- Die Sauerstoffsättigung, die Anzahl der nächtlichen Sauerstoffsättigungen über 4% und die minimal gemessene Sauerstoffsättigung während des Schlafes verbessern sich eindeutig unter CPAP-Therapie.

Tabelle 67: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf Sauerstoffsättigungen gemessen haben.

Signifikante Änderung durch CPAP	SAO ₂
Redline	+
Jenkinson	+
Loredo	+
Ferguson 1996	+
Ferguson 1997	+
Lojander	+
ZFR	+

+ statistisch signifikante Veränderung, - keine statistisch signifikante Veränderung

Apnoe/Hypopnoe Index

- CPAP ist eine effektive Behandlung zur Reduktion der Apnoen und Hypopnoen bei OSAS Patienten.

Tabelle 68: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf AHI und Schlafarchitektur gemessen haben.

Signifikante Änderung durch CPAP	AHI
Ferguson 1996	+
Loredo	+
Redline	+
Loredo	+
Ferguson 1997	+
Jokic	+

+ statistisch signifikante Veränderung, - keine statistisch signifikante Veränderung

Schlafarchitektur

- Entgegen Ergebnissen nicht-randomisierter und unkontrollierter Studien ließ sich in den vorliegenden RCTs kein signifikanter CPAP-Effekt auf die Schlafqualität und Schlafarchitektur nachweisen. Bei Plazebo-CPAP kontrollierten Studien ließ sich ein deutlicher Plazebo-Effekt des CPAP-Gerätes auf die Schlafarchitektur nachweisen.

Tabelle 69: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf AHI und Schlafarchitektur gemessen haben.

Signifikante Änderung durch CPAP	Architektur
Loredo	-
Ferguson 1996	-
Ferguson 1997	-
Jokic	-

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand NHP, SF-36 und HADS

- Die CPAP-Therapie hat einen teilweise positiven Einfluss auf subjektive Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Während das NHP bei moderatem bis schwerem OSAS eine positive CPAP-Wirkung zeigt, sind die Dimension Energie und Vitalität des SF-36 auch bei mildem OSAS verbessert. Bei Plazebo-CPAP kontrollierten RCTs war ein deutlicher Plazebo-Effekt des CPAP-Gerätes auf Ergebnisse des SF-36 nachweisbar.

Tabelle 70: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf NHP und SF-36 gemessen haben.

signifikante Änderung durch CPAP	Änderung	NHP		SF-36
Ballester		+	Jenkinson energy/vitality und physical role	+
Engleman 1994		+	Engleman99 energy/vitality und physical role	+
Engleman 1997		-		
Engleman 1998		-		
Engleman 1999		-		

+ statistisch signifikante Veränderung, - keine statistisch signifikante Veränderung

- Die psychische Belastung gemessen durch den HADS zeigt keine Verbesserung der Angst, jedoch häufig der Depression.

Tabelle 71: Randomisierte kontrollierte Studien, die den Einfluss von CPAP-Therapie auf HADS gemessen haben.

Studie	HADS anxiety scale	HADS depression scale
Engleman 1994	+	+
Engleman 1997	-	+
Engleman 1998	-	+
Engleman 1999	-	-
Jokic	-	-

+ statistisch signifikante Veränderung, - keine statistisch signifikante Veränderung

- CPAP-Therapieeffekte auf den Blutdruck sind aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht eindeutig nachweisbar.
- Die Compliance der Patienten betrug in den vorliegenden Studien durchschnittlich 4.5 h/Nacht. 10% der Patienten, die in die CPAP-Gruppe randomisiert wurden, brachen die Therapie ab.

II C.6 Diskussion

Die Behandlung des OSAS durch CPAP wird seit knapp zwei Dekaden als Therapie der Wahl angesehen. Nichtsdestotrotz haben zwei umfassende systematische Reviews Mitte der 90er Jahre deutlich auf den Mangel an methodisch korrekt erhobener Evidenz für den Nutzen der CPAP Behandlung auf OSAS Symptome hingewiesen (Australian Health Technology Advisory Committee, 1998; Wright and White 1998). Ziel des vorliegenden Reports ist es, auf Basis dieser beiden systematischen Reviews Daten zur CPAP-Therapie aus Publikationen seit 1995 aufzuarbeiten. Hauptaugenmerk wurde dabei auf 19 randomisierte kontrollierte Studien gelegt, die zu dem Thema identifiziert werden konnten.

Einer der Hauptkritikpunkte der systematischen Reviews der Cochrane Collaboration und des Australian Health Technology Advisory Committee war der Mangel an randomisierten kontrollierten Studien und die schwerwiegenden methodischen Schwächen der zu dem Zeitpunkt vorliegenden Studien. Die Zahl der RCTs ist bis zu Abschluß der Literaturrecherche dieses Reviews deutlich gestiegen. Es gibt jedoch nach wie vor methodische Schwächen, die im folgenden dargestellt werden.

II C.6.1 Methodische Schwächen der eingeschlossenen Studien

II C.6.1.1 Definition des OSAS

Die Kriterien, nach denen ein OSAS definiert wird, sind in der Literatur nach wie vor uneinheitlich. Infolgedessen finden sich in den eingeschlossenen Studien unterschiedliche Einschlusskriterien für Patienten mit OSAS. Dies beginnt schon bei der Abgrenzung des milden OSAS vom moderaten oder schweren OSAS.

So finden sich Definitionen des milden OSAS, die von einem *'AHI zwischen 5 und 15 mit zwei Symptomen des OSAS und Tagesschläfrigkeit gemessen an der ESS'* (Engleman et al. 1997; Engleman et al. 1998) ausgehen, bis hin zu *'AHI 5 bis 30 ohne pathologische, subjektive Tagesschläfrigkeit'* (Redline et al. 1998).

Allgemeine Definitionen des OSAS (ohne Unterteilung in mild/moderat/schwer) beginnen bei *'AHI größer 5'* (Engleman et al. 1994), daneben definieren andere Studien ein OSAS ab einem $AHI > 20$ (Loredo et al. 1999); es gibt Studien mit Einschlusskriterien, die den AHI überhaupt nicht messen, sondern *'Tagesschläfrigkeit gemessen durch die ESS und nächtliche Sauerstoffentsättigungen'*

(Jenkinson et al. 1999). Auch der Schwellenwert der nächtlichen Sauerstoffentsättigungen variiert zwischen *'mindestens 3/Stunde >3% des Basiswertes'* (Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR), 1998) oder *'über 10/Stunde >4%'* (Hack et al. 2000, Jenkinson et al. 1997), bis zu dem nicht näher definierten Kriterium *'symptomatische Patienten mit nächtliche Sauerstoffentsättigungen'* (Lojander et al. 1996).

In der Literatur nimmt die Diskussion um den Schwellenwert des OSAS, von dem an eine CPAP-Behandlung medizinisch notwendig ist, einen großen Raum ein. Da die CPAP-Behandlung lebenslang durchgeführt werden muss, hat die Frage, welcher Schweregrad der Erkrankung therapiepflichtig ist und wie dieser Schweregrad definiert ist, auch erhebliche finanzielle Folgen. Diese Frage ist jedoch vor dem geschilderten Hintergrund nicht abschließend zu beantworten

II C.6.1.2. Plazebo-Effekte

Die Arbeitsgruppen um Jenkinson, Hack und Loredó (Hack et al. 2000, Jenkinson et al. 1997; Loredó et al. 1999) benutzten als Kontrolle ein Plazebo-CPAP-Gerät und konnten dabei nachweisen, dass die Anwendung des CPAP-Gerätes zu Verbesserungen der Symptome Tagesschläfrigkeit, Sauerstoffsättigung, AHI und gesundheitsbezogener Lebensqualität führte, während die Schlafarchitektur unbeeinflusst blieb.

Interessant ist in diesen Studien der eindeutig nachweisbare Plazebo-Effekt des Plazebo-CPAP-Gerätes auf alle subjektiven Parameter (z.B. ESS, SF-36), während objektiv messbare Parameter unter der Plazebo-Behandlung unverändert blieben. Dies bestätigt einerseits die erfolgreiche Kontrollfunktion des Plazebo-Gerätes, die Ergebnisse zeigen aber auch, dass die Anwendung eines CPAP-Gerätes an sich durch seinen mechanischen Einfluss (Maske, Schläuche), die Geräuschkulisse und andere Faktoren eine deutliche Plazebo-Wirkung auf Patienten ausübt. Dieser Effekt ist umso stärker, je kürzer die Studiendauer ist. Somit werfen diese Ergebnisse auch ein anderes Licht auf die 4 Studien von Engleman, die dem aktiven CPAP-Gerät als Kontrolle nur eine Plazebo-Tablette in einem Untersuchungszeitraum von 4 Wochen gegenüberstellten. Die Autoren führen dazu ins Feld, dass CPAP in subtherapeutischer Druckeinstellung, also Plazebo-CPAP, Risiken von Hypoxämien beinhaltet und dass die Maskenatmung den Schlaf stören und somit zu fälschlichen Ergebnissen in den Testbatterien führen könnte. Zusätzlich wird auf die Gefahr hingewiesen, dass die Patienten in einer crossover-Studie ein Plazebo-CPAP- von einem wirksamen CPAP-Gerät unterscheiden könnten und somit keine Verblindung mehr bestünde. Während letzterer Punkt zweifellos Gewicht hat, ist zu den ersten Argumenten zu sagen, dass zu diesem Zeitpunkt bereits die Studien mit soge-

nanntem sham-CPAP (subtherapeutische Druckeinstellung) erfolgreich liefen (Jenkinson et al. 1999; Loredó et al. 1999). Die Studien von Engleman haben einheitlich sowohl für das milde wie moderate bis schwere OSAS den eindeutigen Nutzen durch CPAP-Therapie hervorgehoben. Die Ergebnisse in den vorwiegend subjektiv beeinflussten Parametern wie Stimmung, kognitive Funktionen und gesundheitliches Wohlbefinden müssen unter dem Aspekt eines erheblichen Plazebo-Effektes des Gerätes jedoch neu bewertet werden.

Gleiches gilt für die Studie von Redline (Redline et al. 1998), in der Outcomeparameter wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Stimmung und Energie-/Erschöpfungsniveau im Vergleich zu einem Nasen-Dilatator als Plazebo-Gerät gemessen werden.

Ähnlich stellt sich die Situation in den beiden einzigen RCTs zum Einfluss von CPAP auf den Blutdruck dar. Die Studie von Engelman untersucht die Wirkungen von CPAP auf den Blutdruck im Vergleich zur Gabe einer Plazebo-Tablette (Engleman et al. 1996). Die Studie von Dimsdale stellt der aktiven CPAP-Behandlung ein Plazebo-CPAP gegenüber (Dimsdale et al. 2000). Während anhand des AHI ein signifikanter Behandlungseffekt durch aktives CPAP nachweisbar war, zeigten sich bei den Blutdruckmessungen in beiden Gruppen Behandlungseffekte, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachweisbar waren. Die Autoren diskutieren, dass sie ohne adäquate Kontrolle, die Blutdrucksenkung einer starken spezifischen Wirksamkeit der CPAP-Behandlung zugeschrieben hätten. Durch Kontrolle mittels subtherapeutischem CPAP erwies sich die Blutdrucksenkung jedoch als unspezifischer (z.B. Plazebo) Behandlungseffekt. Alle Patienten erhielten erhöhte medizinische Aufmerksamkeit und konnten Erwartungen an die Maschinerie des CPAP-Gerätes stellen. In diesem Sinne reihen sich die Effekte des CPAP-Gerätes auf den Blutdruck in eine Gruppe anderer Therapien ein, die einen nützlichen jedoch unspezifischen Effekt ausüben (Dimsdale et al. 2000).

II C.6.1.3 Fallzahlen und Powerberechnungen

Die Fallzahlen der eingeschlossenen Studien variieren stark.

Von den sechs Studien, die Fallzahlen zwischen zehn und 20 Patienten haben, geben nur zwei Powerberechnungen an (Engleman et al. 1996, Jokic et al. 1999).

Von sieben Studien, die Fallzahlen zwischen 21 und 41 Patienten haben, geben zwei Powerberechnungen an (Engleman et al. 1999, Lojander et al. 1996).

Die verbleibenden sechs Studien haben Fallzahlen von 59 bis 105 Patienten und drei dieser Studien geben Powerberechnungen an (Hack et al. 2000, Jenkinson et al. 1999, Redline et al. 1998).

Bei den Studien mit niedriger Fallzahl besteht die Gefahr eines Fehlers II. Art (β), d.h. ein vorhandener Effekt wird übersehen. Der Stichprobenumfang steht auch in Beziehung zum Risiko eines α -Fehlers, beim dem gefolgert wird, dass die Therapie wirksam ist, wenn sie es aber in Wirklichkeit nicht ist (Fletcher & Wagner, 1999). Dies betrifft vor allem die Studien, die den CPAP-Effekt beim milden OSAS mit geringen Fallzahlen untersuchen (Engleman et al. 1997, Engleman et al. 1999, Jokic et al. 1998). Dieser Effekt kann nur gering sein, da er sich in der Grauzone zwischen physiologisch zu pathologisch bewegt.

II C.6.1.4 Subgruppenanalysen

Eine Gefahr bei der Untersuchung von Subgruppen ist die größere Möglichkeit, in einer bestimmten Subgruppe Effekte zu finden, die in Wirklichkeit auf lange Sicht nicht nachzuweisen sind. Diese Gefahr ergibt sich daraus, dass multiple Vergleiche mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu einem falschpositiven Befund führen, als das durch den individuellen Wert für p nur für diesen Vergleich geschätzt wird (Fletcher & Wagner 1999).

Methodisch fragwürdig sind insbesondere Ergebnisse, in denen erst die Unterteilung in Subgruppen mit z.T. Fallzahlen unter 10 dazu führten, dass statistisch signifikante Ergebnisse erreicht wurden, aber Powerberechnungen zu diesen Ergebnissen nicht erfolgen (Engleman et al. 1997). Zweifelhaft ist auch die Unterteilung in 'gute' versus 'schlechte' CPAP-Nutzer und anschließende Analyse dieser Subgruppendaten, insbesondere auch unter der Möglichkeit einer erhöhten Plazebowirkung bei Patienten, deren gute Therapietreue auf eine positive Einstellung zur Intervention hinweist und unter dem völligen Verlust des Balancierungseffektes einer Randomisierung (Engleman et al. 1999).

II C.6.1.5 Intention-to-treat

Bei dem Intention-to-treat-Prinzip geht es darum, sicherzustellen, dass die Vorteile einer Randomisierung nicht durch die Einführung von Auswahlverzerrungen (selection bias) in der Auswertungsphase der Studie verloren gehen (Po 1998). Patienten, die zufällig einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, sollen auch in dieser Gruppe analysiert werden, unabhängig davon, ob sie tatsächlich die zugeordnete

(„intendierte) Behandlungsform erhalten haben. Durch Patienten, die aus der Studie fallen, die zugeordneten Gruppen wechseln oder im Studienverlauf verloren gehen, kann die durch Randomisierung hergestellte Balance gestört werden. Die Intention-to-treat-Analyse trägt diesem Problem Rechnung (Perleth and Antes 1999).

Es gibt nicht nur einen korrekten Weg, Studienergebnisse zu analysieren. Steht im Vordergrund des Interesses, wie die Ergebnisse einer Behandlung angewandt auf eine Population sind, dann bietet sich die Intention-to-treat-Analyse an und alle Patienten, die initial einer Behandlung oder Kontrolle zugeordnet wurden, werden eingeschlossen, unabhängig ob sie die Behandlung abgeschlossen, abgebrochen oder den Behandlungsarm gewechselt haben. Dieser Focus verschleiert allerdings den Effekt der Behandlung auf diejenigen Patienten, die compliant (therapietreu) waren. Aus Sicht der Patienten besteht Interesse zu wissen, wie die Effekte einer Behandlung sind, wenn Therapietreue besteht, ohne dass die Ergebnisse verzerrt werden durch diejenigen Patienten, die die Behandlung abbrechen. Statistiker tendieren dazu, die Intention-to-treat-Analyse vorzuziehen, da sie die ursprüngliche (randomisierte) Zuordnung der Patienten enthält. Kliniker und Hersteller einer medizinischen Technologie tendieren dazu, die Ergebnisse nur für die Patienten zu präsentieren, die auf die Behandlung reagieren und compliant sind, um einen maximalen Effekt zu zeigen. Der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung reagieren bzw. sie langfristig anwenden ist eine Information, die publiziert werden sollte. Die Schlussfolgerung daraus ist, weder ausschließlich den einen noch den anderen Analyseweg zu wählen, sondern beide (David L. Doggett, ECRI, e-mail Korrespondenz vom 22.8.2000).

Von den eingeschlossenen Studien legen acht (von insgesamt 19) Ergebnisse vor, die auf dem Boden einer Intention-to-treat-Analyse berechnet wurden. Die so erhaltenen Ergebnisse spiegeln eher die in der Praxis unter Alltagsbedingungen möglichen Effekte wider (Perleth & Antes 1999). Hierbei stellt eine positive Ausnahme die Studie des Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR) 1998) dar, die die Ergebnisse sowohl auf Intention-to-treat als auch auf As-treated-Basis präsentiert.

Alle anderen elf Studien präsentieren Ergebnisse, die nur von den Patienten erhoben wurden, die bis zum Schluß mit vollständigen Datensätzen in der Studie geführt wurden. Zu den Patienten, die in diesen Studien nicht mehr berücksichtigt wurden, zählen auch solche, die wegen Intoleranz des CPAP-Gerätes (Nebenwirkungen) die Therapie abgebrochen haben. Es lässt sich aus dem Datenmaterial der einzelnen Studien nicht angeben, ob die fehlende Intention-to-treat-Analyse das CPAP-Verfahren begünstigt oder benachteiligt hat.

II C.6.1.6 Studiendauer

Langfristige Studien mit balancierten Gruppen und adäquater Studiendauer fehlen nach wie vor. Die eingeschlossenen RCTs hatten überwiegend eine Studiendauer von einer Woche bis zu vier Monaten. Eine Studie hatte einen Untersuchungszeitraum über ein Jahr (Lojander et al. 1996) und eine weitere bis zu zwei Jahren (Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR) 1998).

II C.6.1.7 Wash-in/out Phasen

Bei einigen Studien mit cross-over Design ist die Studienperiode relativ kurz und beinhaltet keine Einwasch- oder Auswasch-Phasen (wash-in/wash-out). Ein kurzzeitiger, residualer Effekt von CPAP wurde beschrieben. Wenn das CPAP-Gerät in den ersten vier Stunden der Nacht angewandt wurde, war eine teilweise Verbesserung der nicht-assistierten Atmung in der verbleibenden Zeit der Nacht sowohl bei neuen CPAP-Patienten als auch bei dauerhaften CPAP-Nutzern nachweisbar (Hers et al. 1997, Rauscher et al. 1991). Solche Verbesserungen sind auch bei CPAP-Entzug während einer oder mehrerer Nächte aufgetreten (Collard et al. 1997, Collop et al. 1991). Ein möglicher Grund für diesen Überhang-Effekt sind therapiebedingte Verbesserungen der Morphologie und Kollapsneigung im Rachenraum (Verminderung des pharyngealen Ödems (Kribbs et al. 1993)), Korrektur der Schlaffragmentierung und Änderungen der Atmungskontrolle. Damit stimmt auch überein, dass nach den ersten Wochen der CPAP-Therapie nur noch ein geringfügig niedrigerer CPAP-Druck (ca. 2 cmH₂O) nötig ist, um die Obstruktion der oberen Luftwege zu vermeiden, als bei der ursprünglichen Titration zu Therapiebeginn ermittelt (Series et al. 1994). Allerdings zeigt sich nach CPAP-Entzug von nur einer Nacht bereits wieder eine Verschlechterung des MSLT und der subjektiv empfundenen Schläfrigkeit, während der AHI nicht sofort wieder zu den Werten vor Therapie ansteigt (Kribbs et al. 1993). Somit bleibt in den fünf Studien von Engleman, die Daten über vier Wochen im cross-over Design ohne wash-in/wash-out Perioden erheben und Jokic (zwei Wochen cross-over ohne wash-in/wash-out Perioden) die Frage eines potentiellen carry-over Effektes ungeklärt.

Bei aller Kritik der methodischen Schwächen einzelner Studien muss auch erwähnt werden, dass andere Studien sich durch ein deutlich verbessertes Studiendesign auszeichnen. So haben die Studien von Jenkinson und Hack (Hack et al. 2000, Jenkinson et al. 1999) nicht nur mit dem Plazebo-CPAP eine adäquate Kontrolle in größeren Patientenkollektiven, sie berücksichtigen auch, dass nur CPAP-unerfahrene Patienten in die Studie eingeschlossen werden, da ein Unterschied von therapeutischem zu subtherapeutischem CPAP leicht zu spüren ist und das Wissen darum sowohl die Therapietreue als auch Plazebo-Effekte in der Kontrollgruppe

gemindert hätte. Zusätzlich war das Untersuchungspersonal nicht über therapeutische Unterschiede informiert, die Studien also doppel-blind.

II C.6.2 Diskussion der Ergebnisse

II C.6.2.1 Objektive Outcomes

Tagesschläfrigkeit

Patienten mit OSAS werden vordringlich wegen einer pathologischen, den Lebensalltag stark einschränkenden Tagesschläfrigkeit behandelt.

Zu den objektiv messbaren Tests zählt der MWT bzw. MSLT. Bei mildem OSAS (AHI<20) ist ein statistisch signifikanter Einfluss von CPAP auf MWT bzw. MSLT nicht nachweisbar. Hierbei fällt vor allem auf, dass die Basiswerte der Patienten für den MWT/MSLT oft noch in der Grauzone zwischen normalen bzw. pathologischen Werten liegen, sodass der therapeutische Einfluss einer Behandlung auch nur marginal sein kann.

Übereinstimmend zeigen die Ergebnisse, dass die CPAP-Therapie bei moderatem bis schwerem OSAS das Symptom der Tagesschläfrigkeit mildert. In der großen Studie von Jenkinson mit Plazebo-CPAP im Kontrollarm ist der Effekt eindeutiger (Jenkinson et al. 1999) als in den beiden kleineren Studien von Engleman (Engleman et al. 1994, Engleman et al. 1998). Hierbei mag eine Rolle spielen, dass in der Studie von Jenkinson der MWT gemessen wurde, die Patienten also aufgefordert wurden, so lange wie möglich wach zu bleiben, während in den beiden Engleman Studien der MSLT gemessen wurde, bei dem Patienten einschlafen dürfen und die Latenzzeit bis zu dem Zeitpunkt gemessen wird. OSAS Patienten sind in hohem Maße darauf konditioniert überall und in fast jeder Alltagssituation einzuschlafen; eine Tagesschläfrigkeit, der sie nur mit äußerster Mühe widerstehen können. Bei Jenkinson zeigt sich, dass die Fähigkeit, dem Einschlafdrang zu widerstehen, verbessert wird, während bei Engleman in geringerem Maße unter CPAP-Therapie die Neigung schnell einzuschlafen, nachlässt. Ein weiterer Punkt, der berücksichtigt werden muss, ist die Tatsache, dass die durchschnittliche CPAP-Nutzungszeit in der Studie von Jenkinson mit etwa 5 Stunden pro Nacht deutlich über der in den Engleman-Studien gemessenen Zeit lag und bei Jenkinson die Verbesserungen in der Interventionsgruppe signifikant korrelierten mit der Gerätenutzungszeit.

Nach wie vor – obwohl viel diskutiert und in unkontrollierten Studien untersucht – ist durch die RCTs nicht eindeutig belegt, wo die untere Schwelle des OSAS liegt, bei der objektiv die Tagesschläfrigkeit durch CPAP gemildert werden kann.

Der Einfluss auf subjektiv empfundene Tagesschläfrigkeit wird unter 2.2 diskutiert.

Apnoe/Hypopnoe-Index und Sauerstoffsättigung

Der Apnoe/Hypopnoe-Index bei OSAS wird durch CPAP-Therapie in allen 6 Studien, die zu diesem Parameter Daten erhoben haben, signifikant reduziert. Erwartungsgemäß steigt auch die Sauerstoffsättigung unter CPAP in allen 7 Studien, die den nächtlichen Sauerstoffgehalt gemessen haben, signifikant. Somit ist CPAP eine effektive Behandlung zur Reduktion der Apnoen, Hypopnoen und Sauerstoffentsättigungen beim OSAS.

Schlafarchitektur

Entgegen den Erwartungen war der Effekt einer CPAP-Behandlung auf Parameter der Schlafarchitektur nicht anders als bei einer Kontrollbehandlung. Diese Ergebnisse in vier randomisierten kontrollierten Studien unterscheiden sich von denen, die aus unkontrollierten Studien berichtet werden (Australian Health Technology Advisory Committee 1998, Fietze et al. 1997, Series, 1996). In den vier RCTs wird der Einfluss der CPAP-Therapie mit Therapie durch intraorale Schiene (Ferguson et al. 1996, Ferguson et al. 1997), Schlafpositionstraining (Jokic et al. 1999) und Plazebo-CPAP (Loredo et al. 1999) verglichen.

Interessant sind dabei die Ergebnisse der Studie von Loredo et al. (1999). Ohne die Kontrolle durch Plazebo-CPAP wäre irrtümlich ein spezifischer Behandlungseffekt der CPAP-Therapie auf die Schlafarchitektur angenommen worden.

Diese Studie unterschied sich zusätzlich von den unkontrollierten Studien, dass sie nach der ersten CPAP-Nacht alle Daten über zwei weitere Nächte aufzeichnete und dann erneut nach sieben Nächten. Im Vergleich der Daten zwischen der ersten und dritten Nacht unter stationärer Behandlung (sowohl therapeutisches als auch subtherapeutisches CPAP) zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserungen der Schlafqualität und –architektur, aber auch des MSLT, die sich aber nicht weiter fortsetzte bis zur Kontrolle in der siebten Nacht. Dies lässt auf einen Akklimatisationseffekt schließen, indem die erste Nacht unter ungewohnten Bedingungen deutlich schlechtere Werte erbringt und danach eine Angleichung an die üblichen Schlafarchitekturwerte stattfindet, die aber ohne Plazebo-CPAP-Kontrolle irrtümlich einem spezifischen Effekt des CPAP-Gerätes zugeschrieben werden könnte. Dafür

spricht auch, dass in derselben Studie die Parameter AHI und Sauerstoffsättigung in beiden Gruppen einen Akklimatisationseffekt nach der ersten Nacht zeigen, sich dann aber in der Gruppe mit therapeutischem CPAP eine signifikante Verbesserung durch die Therapie fortsetzt, die in der Gruppe mit subtherapeutischem CPAP nicht auftritt.

II C.6.2.2 Subjektive Outcomes

Die ESS zeigte signifikante Verbesserungen bei guter statistischer Power bei mildem OSAS und bei moderatem bis schwerem OSAS. Die Werte sanken unter CPAP-Therapie in sieben Studien in den Normbereich. Nur in einer Studie mit 16 Patienten mit mildem OSAS (Engleman et al. 1997) waren die Veränderungen der ESS nicht signifikant, ausgehend von einem durchschnittlichen Ausgangswert im pathologischen Bereich, der bei Studienende sowohl im Interventionsarm als auch in der Placebogruppe die Schwelle zu Normwerten erreicht.

Der hohe Einfluss der subjektiven Stimmung auf die ESS wird allerdings ebenfalls in dieser Studie deutlich, in der die Autoren Subgruppen von Patienten (n=8) mit besserer und schlechterer Therapietreue analysieren. Hierbei zeigt sich, dass die Patienten mit erhöhter Therapietreue – also insgesamt auch größerer Erwartungshaltung an einen Therapienutzen – sowohl in der CPAP-Behandlung als auch (im cross-over) in der Placebotablettenbehandlung signifikant verbesserte ESS Werte haben gegenüber den Ausgangswerten (und dem Gesamtkollektiv) haben. Der erzielte Effekt von CPAP- und Placebo-Behandlung ist in dieser Patientengruppe gleich groß.

Bei der einzigen Placebo-CPAP kontrollierten Studie, die die ESS misst (Jenkinson et al. 1999) ist bei einem Patientenkollektiv von n=101 nachweisbar, dass ein Teil der ESS-Verbesserung unter CPAP durch die Placebo-Wirkung des Gerätes hervorgerufen wird. Die tatsächliche Wirkung der Therapie unterscheidet sich in ihrer Größe allerdings signifikant von der Placebo-Wirkung.

Weitere Tests, die verwendet wurden und Stimmung und gesundheitsbezogene Lebensqualität messen, sind das NHP, der SF-36, der HADS und der GHQ. Beim milden OSAS war nur in einer von drei Studien eine Verbesserung des Anteiles des HADS-Tests verbessert, der depressive Stimmungen misst. Bei moderatem bis schwerem OSAS ist das Bild einheitlicher: Die subjektive Beurteilung von Stimmung, und gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen durch NHP, SF-36 und HADS wird durch den Einfluss einer CPAP-Therapie verbessert. Auch hier ist ein deutlicher Placebo-Effekt zu verzeichnen, der jedoch von einem weit stärkeren spezifischen Therapieeffekt überlagert wird.

Dem OSAS werden zwar Stimmungsänderungen mit depressiven Anteilen zugeschrieben, nicht aber Angstkomponenten. Dies spiegeln Untersuchungen durch die HADS wider, der in Dimensionen, die depressive Anteile messen (depression scale), eindeutige Verbesserungen unter CPAP beim moderaten bis schweren OSAS zeigt, während der Anteil, der Angstkomponenten misst (anxiety scale), unverändert bleibt.

Dagegen sind die Ergebnisse des GHQ inhomogen. Drei Studien von Engleman nutzen diesen Test, doch die Ergebnisse lassen keine eindeutige Interpretation zu. Sowohl unter CPAP als auch unter Placebo zeigen sich positive Veränderungen in zwei Studien, während in der dritten Studie die Werte der Placebo-Gruppe in den Normbereich sanken, während die CPAP-Gruppe im pathologischen Bereich blieb. Auch durch persönliche Kommunikation mit den Autoren ließen sich keine Gründe dafür ermitteln, sodass es wahrscheinlich ist, dass der Test nicht geeignet für die Symptombeurteilung bei OSAS ist und die Ergebnisse Zufallsergebnisse waren.

II C.6.2.3 Einfluss auf Herz-Kreislauf-Parameter

Bei der Diskussion um den Einfluss von CPAP auf den Blutdruck muss zunächst der Verlauf des nächtlichen Blutdrucks von dem Blutdruckverlauf am Tage getrennt werden. Es ist unbestritten, dass am Ende einer Apnoephase durch die Weckreaktion ein Blutdruckanstieg erfolgt (Davies 1998). Im Tiermodell wurde nachgewiesen, dass wiederholte nächtliche Schlaf-Apnoephasen gefolgt von multiplen Weckreaktionen zu einer Erhöhung des Blutdruckes in der Nacht wie auch am Tage führen können (Brooks et al. 1997). Beim Menschen ist die Situation komplexer, da Erwachsene mit OSAS typischerweise übergewichtiger als die Normalbevölkerung sind und der Einfluss von Übergewicht und Körperfettverteilung auf den Blutdruck ebenso unbestritten sind. In unkontrollierten Studien wurde der Effekt von CPAP auf die Reduktion des Bluthochdrucks in der Nacht gezeigt, während dieser Nachweis für Bluthochdruck am Tage nicht gelang. (Davies 1998, Stradling & Davies 1997). Methodische Schwächen stellen diese Aussagen jedoch in Frage. Die Fallzahlen sind klein (i.D. n=14), es fehlen Randomisierung und häufig auch Kontrollgruppen. Die meisten Studien kombinieren normotensive und hypertensive Patienten, wobei antihypertensive Medikation beibehalten wird. Über den Umgang mit Daten von Patienten, die die CPAP-Therapie abbrechen, wird nicht berichtet (Dimsdale et al. 2000). Eine schwedische Studie über 20 Monate konnte keinen Effekt der CPAP-Therapie auf den 24-Stunden-Blutdruck nachweisen (Hedner et al. 1995).

Es gibt erst in den letzten Jahren Arbeiten, die sich mit Blutdruck und sympathischer Nervenaktivität befassen (Hedner et al. 1995, Narkiewicz et al. 1999, Zwillich, 1999), u.a. weil die Messung der sympathischen Nervenaktivität durch implantierte Elektro-

den technisch aufwendig ist. Hypertoniker ohne Blutdruckabfall im Schlaf zeigen ebenfalls keine physiologischerweise vorhandene Absenkung der sympathischen Nervenaktivität, wenn ein OSAS vorliegt. Es gibt Hinweise darauf, dass die sympathische Nervenaktivität nur dann im Schlaf fällt, wenn die CPAP-Therapie tatsächlich in der gesamten Schlafzeit angewendet wird (Waradekar et al. 1996).

Der Blutdruck ist beeinflussbar durch unspezifische Einflüsse. Es liegen nur drei randomisierte kontrollierte Studien zur Wirkung von CPAP auf den Blutdruck vor.

Die durch Plazebo-Tablette kontrollierte und randomisierte Studie von Engleman (Engleman et al. 1996) zeigte keinen signifikanten Effekt von CPAP auf den Blutdruck. Nur in einer sehr kleinen Subgruppe von fünf Patienten ließ sich ein geringer aber signifikanter Blutdruckabfall am Tage von durchschnittlich 4 mmHg unter CPAP-Therapie nachweisen, der bei Einnahme der Plazebo-Tablette nicht auftrat.

In der Studie von Dimsdale wird der Behandlung ein Plazebo-CPAP gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich ein eindeutiger unspezifischer Behandlungseffekt in beiden Gruppen. Das einzige Ergebnis, das auf eine Überlegenheit der therapeutischen CPAP-Therapie hinwies, war, dass der nächtliche Blutdruck in der CPAP-Behandlungsgruppe signifikant stärker als in der Kontrollgruppe sank. Dagegen sank der Tagesblutdruck in beiden Gruppen in einem ähnlichen Umfang. Die Analyse wurde wiederholt mit dem BMI als Co-Variable. Auch nach Kontrolle des BMI zeigte sich kein spezifischer blutdrucksenkender Effekt. Bei Analyse der Daten mit dem initialen Blutdruck als Ausgangsbasis (normotensiv oder hypertensiv) fand sich keine Evidenz dafür, dass CPAP einen stärkeren blutdrucksenkenden Effekt auf die hypertensiven Patienten innerhalb der Studienpopulation hatte. Ohne die adäquate Kontrolle wäre die Fehlinterpretation von unspezifischen Effekten als robuste CPAP-Therapieeffekt auf Blutdruckwerte naheliegend gewesen. Die Aussagekraft dieser Studie ist limitiert durch eine kurze Studiendauer von einer Woche. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei längerer CPAP-Anwendung weitere spezifische Effekte aufgetreten wären.

Langfristige Ergebnisse präsentiert die holländische Multi-Center-Studie zur Wirksamkeit von CPAP versus chirurgischer Intervention (UPPP) (Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR) 1998). Bei 120 Patienten konnten nach insgesamt 2 Jahren Beobachtungszeitraum sowohl in der Intention-to-treat-Analyse als auch in der As-treated-Analyse keine klinisch relevanten Veränderungen bei Herzfrequenz, Blutdruck oder Herzrhythmus zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Übereinstimmung mit den zwei systematischen Reviews der Cochrane Collaboration und des Australian Health Technology Advisory Committee ein nachweisbarer Effekt der CPAP-Behandlung bei

der Bekämpfung einer ausgeprägten, den Lebensalltag behindernden Tages-schläfrigkeit durch das OSAS gegeben ist, während dies aufgrund des vorliegenden Datenmaterials bisher nicht für langfristige kardiovaskuläre Konsequenzen gesagt werden kann.

II C.7 Literaturverzeichnis

Allgemeine Literatur

- 1 American Sleep Disorders Association (1994) Practice parameters for the use of laser assisted uvulopalatoplasty. *Sleep* 17, 744-8.
- 2 American Sleep Disorders Association (1995) Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 18, 511-3.
- 3 American Sleep Disorders Association (1996) Practice parameters for the treatment of obstructive sleep apnea in adults: the efficacy of surgical modifications of the upper airway. *Sleep* 19, 104.
- 4 American Thoracic Society (1994) Indications and standards for the use of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) in sleep apnea syndrome. Official statement adopted March 1994. *Am J Respir Crit Care Med* 150, 1738-45.
- 5 American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association (1997) Statement of health outcomes research in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 157, 335-41.
- 6 Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M (1989) Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest* 96, 1054-8.
- 7 Anonymous (1999) Habituelles Schnarchen: Volumenreduktion durch Radiofrequenzenergie. *Deutsches Aerzteblatt* 96, A-1009.
- 8 AWMF. Leitlinien zur obstruktiven Schlafapnoe. 1-5. 19-8-1998. . <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/pneu001.htm>.
- 9 Barthlen M, Virchow JC, Matthys H (2000) *Schlafmedizin*, München-Deisenhofen: Drusti-Verlag Dr. Karl Feistle.
- 10 Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D (1996) Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 47, 1167-73.

- 11 Bassetti C, Aldrich MS, Quint D (1997) Sleep-disordered breathing in patients with supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 28, 1765-72.
- 12 Bennett LS, Stradling JR, Davies RJO (1997) A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 6, 142-5.
- 13 Bitzer E, Busse R, Dörning H, Duda L, Köbberling J, Kohlmann T, Lühmann D, Pasche S, Perleth M, Raspe H, Reese E, Richter K, Röseler S, Schwartz FW (1998) Health Technology Assessment, Baden-Baden: Nomos-Verlagsgesellschaft.
- 14 Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC (1988) Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 78, 544-7.
- 15 Bradley TD, Floras JS (1996) Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail* 2, 223-40.
- 16 Brooks D, Horner RL, Ozar LF, et al. (1997) Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. A canine model. *J Clin Invest* 99, 106-9.
- 17 Carlson JA, Hedner J, Ejnall H, Peterson LA (1994) High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 150, 72-7.
- 18 Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan SP (1986) Guidelines for the multiple sleep latency test (MLST): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9, 519-24.
- 19 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Sforza E, Liegeon MN, Krieger J (1997) Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 10, 2578-82.
- 20 Chollet S, Ordronneau J, Chailleux E, Nogues B, Canfrere I, Hervouet A (1993) [Predictive factors in maintaining nocturnal continuous positive pressure in patients with sleep apnea syndrome]. *Rev Mal Respir* 10, 519-25.
- 21 Clark GT, Blumenfeld I, Yoffe N, Peled E, Lavie P (1996) A crossover study comparing the efficacy of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 109, 1477-83.
- 22 Collard P, Pieters T, Aubert G, Delguste P, Rodenstein DO (1997) Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine Reviews* 1, 33-44.

- 23 Collop NA, Block AJ, Hellard D (1991) The effect of nightly nasal CPAP treatment on underlying obstructive sleep apnea and pharyngeal size. *Chest* 99, 855-60.
- 24 Conradt R, Hochban W, Brandenburg U, Heitmann J, Peter JH (1997) Long-term follow-up after surgical treatment of obstructive sleep apnoea by maxillomandibular advancement. *Eur Respir J* 10, 123-8.
- 25 Conradt R, Hochban W, Heitmann J, Brandenburg U, Cassel W, Penzel T, Peter JH (1998) Sleep fragmentation and daytime vigilance in patients with OSA treated by surgical maxillomandibular advancement compared to CPAP therapy. *J Sleep Res* 7, 217-23.
- 26 Davies RJ (1998) Cardiovascular aspects of obstructive sleep apnoea and their relevance to the assessment of the efficacy of nasal continuous positive airway pressure therapy [see comments]. *Thorax* 53, 416-8.
- 27 Davies RJ, Crosby J, Prothero A, Stradling JR (1994) Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnoea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Sci Colch* 86, 417-24.
- 28 Davies RJO, Stradling JR (1992) Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 47, 101-5.
- 29 Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silverstrini M (1998) Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 51, 1051-6.
- 30 Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, et al. (1997) A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103, 554-62.
- 31 Douglas NJ, Polo O (1994) Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 344, 653-5.
- 32 Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ (1996) Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: A patient survey. *Chest* 109, 1470-6.
- 33 Fairbanks DNF, Fujita S (1994) *Snoring and obstructive sleep apnea*, 2.edn. edn. New York: Raven.
- 34 Fietze I, Quispe-Bravo S, Hansch T, Rottig J, Baumann G, Witt C (1997) Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnea syndrome: Changes under nCPAP treatment. *J Sleep Res.* 6, 128-33.

- 35 Fletcher, Wagner (1999) *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung*, Wiesbaden.
- 36 Fletcher EC (1996) Can the treatment of sleep apnea syndrome prevent the cardiovascular consequences? *Sleep* 19, S67-S70
- 37 Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U (1995) Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 345, 1085-7.
- 38 Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T (1981) Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 89, 923-34.
- 39 Gibson GJ (1998) Public health aspects of obstructive sleep apnoea [comment]. *Thorax* 53, 408-9.
- 40 Goldberg DP, Hillier VF (1979) A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine* 9, 139-45.
- 41 Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ (1988) Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 94, 531-8.
- 42 Grunstein RR (1996) Metabolic aspects of sleep apnea. *Sleep* 19, S218-S220
- 43 Guilleminault C, Kim YD, Palombini L, Li K, Powell NB (2000) Upper airway resistance syndrome and its treatment. *Sleep* 15, 23 Suppl 4, 197-200.
- 44 Guilleminault C, Powell NB, Bowman B, Stoohs RA (1995) The effect of electrical stimulation on obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 107, 67-73.
- 45 Guilleminault C, Robinson A (1997) Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions. *Sleep* 20, 806-11.
- 46 Guilleminault C, Tikian A, Dement WC (1976) The sleep apnoe syndromes. *Ann Rev Med* 27, 465-84.
- 47 Harrison M, Jones C, Brabin E (2000) Sleep apnoea and hypertension (letter). *BMJ* 321, 237.
- 48 He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T (1988) Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 94, 9-14.
- 49 Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson JA, Caidahl K (1995) Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 8, 222-9.

- 50 Hers V, Liistro G, Dury M, et al. (1997) Residual effect of nCPAP applied for part of the night in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 10, 973-6.
- 51 Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J (1994) Sleep apnoe and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 120, 382-8.
- 52 Hoffstein V (1996) How and why should we stabilize the upper airway? *Sleep* 19, S57-S60.
- 53 Hoffstein V, Rubinstein S, Mateika S, Slutsky AS (1988) Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet* 2, 922-4.
- 54 Hoster M, Schlenker E, Ruhle KH (1997) [Computer-assisted nCPAP settings in comparison with conventional methods]. *Pneumologie* 51 Suppl 3, 754-7.
- 55 Hunt SM, McKenna SP, McEven J, Williams Papp E (1981) The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med* 15, 221-9.
- 56 Jenkinson C, Stradling J, Petersen S (1997) Comparison of three measures of quality of life outcome in the evaluation of continuous positive airways pressure therapy for sleep apnoea. *J Sleep Res* 6, 199-204.
- 57 Jenkinson C, Stradling J, Petersen S (1998) How should we evaluate health status? A comparison of three methods in patients presenting with obstructive sleep apnoea. *Qual Life Res* 7, 95-100.
- 58 Johns MW, Abe K (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14, 540-5.
- 59 Jokic R, Klimaszewski A, Sridhar G, Fitzpatrick MF (1998) Continuous positive airway pressure requirement during the first month of treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *Chest* 114, 1061-9.
- 60 Jung R, Kuhlo WE (1965) Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian Syndrom. *Sleep mechanism Progress Brain Res* 18, 140-59.
- 61 Keenan SP, Shoenuit JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH (1994) Long-term survival of patients with obstructive sleep apnea treated by uvulopalatopharyngoplasty or nasal CPAP. *Chest* 105, 155-9.
- 62 Kessler R, Chouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J (1996) Pulmonary hypertesion in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 9, 787-94.

- 63 Koehler D, Schoenhofer B (1998) Apnoe-Hypopnoe. Eine oder zwei Entitäten. *Pneumologie* 52, 311-8.
- 64 Koehler U, Schaefer H (1996) Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep* 19, 283-6.
- 65 Kohlmann T (2000) Das Nottingham Health Profile und das Sickness Impact Profile. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A, (Eds.) *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden, Anwendung*, pp. 86-97. Landsberg: Ecomed.
- 66 Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvaino H, Sarna S (1987b) Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1, 893-6.
- 67 Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkila K, Sarna S (1987a) Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *BMJ* 294, 16-9.
- 68 Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN, Maislin G, Dinges DF (1993) Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147, 1162-8.
- 69 Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF (1993) Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis* 147, 887-95.
- 70 Krieger J, Sforza E, Petiau C, Weiss T (1998) Simplified diagnostic procedure for obstructive sleep apnoea syndrome: lower subsequent compliance with CPAP. *Eur Respir J* 12, 776-9.
- 71 Kuhlo WE, Doll E, Franck C (1969) Erfolgreiche Behandlung eines Pickwick-Syndroms durch Dauertrachealkanüle. *Dtsch Med Wochenschr* 94, 1268-90.
- 72 Kump K, Whalen C, Tishler P, Browner I, Ferrette V, Trohl K, Osenberg C, Redline S (1994) Assessment of the validity and utility of a sleep symptom questionnaire in a community sample. *Respir Crit Care Med* 150, 735-41.
- 73 Lavie P, Ben YR, Rubin AE (1984) Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J.* 108, 373-6.
- 74 Lavie P, Herer P, Hoffstein V (2000) Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320, 479-82.

- 75 Lavie P, Hever P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J (1995) Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 18, 149-57.
- 76 Levy P, Pepin JL, Mayer P, Wuyam B, Veale D (1996) Management of simple snoring, upper airway resistance syndrome, and moderate sleep apnea syndrome. *Sleep* 19, S101-S110.
- 77 Loube DI, Andrada T, Howard RS (1999) Accuracy of respiratory inductive plethysmography for the diagnosis of upper airway resistance syndrome. *Chest* 115, 1333-7.
- 78 Lugaresi E, Plazzi G (1997) Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome - an overview. *Respiration* 64 Suppl 1, 11-4.
- 79 Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD (1991) Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 338, 1480-4.
- 80 Maut A, King M, Saunders NA, Pond CD, Good E, Hewitt H (1995) Four-year-follow-up of mortality and sleep related respiratory disturbances in non-demented seniors. *Sleep* 18, 433-8.
- 81 Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, von-Wichert P (1991) Blood pressure and sleep apnes: results of long term nasal continuous positive airway pressure. *Cardiology* 79, 84-92.
- 82 McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Educational and Industrial Testing Service, (Ed.) (1971) *Manual: Profile of mood states*. San Diego.
- 83 Mendelson WB (1994) Use of the sleep laboratory in suspected sleep apnea syndrome: is one night enough? *Cleve Clin J Med* 61, 299-303.
- 84 Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat Patte F (1994) Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 105, 429-33.
- 85 Meyer TJ, Eveloff SE, Line LR et al. (1993) One negative polysomnogram does not exclude obstructive sleep apnea. *Chest* 103, 756-60.
- 86 Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T (1998) Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Int Med* 37, 1009-13.

- 87 Narkiewicz K, Kato M, Phillips BA, Pesek CA, Davison DE, Somers VK (1999) Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 100, 2335.
- 88 Naughton MT (1998) Heart failure and obstructive apnea. *Sleep Med Rev* 2, 93-103.
- 89 Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Goldstein RS, Bradley PA (1995) Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 92-7.
- 90 O'Sullivan RA, Hillman DR, Mateljan R, Pantin C, Finucane KE (1993) Mandibular advancement splint: The effects on snoring and obstructive sleep apnea. *Sleep* 16, S143.
- 91 Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C (1988) Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 94, 1200-4.
- 92 Pepin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Levy P (1995) Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. *Chest* 107, 375-81.
- 93 Perleth M, Antes G (1999) *Evidenz-basierte Medizin*, 2. edn. Medizin & Medien Verlag.
- 94 Pirsig W (1997) Pharyngeale Weichteilkorrekturen. In: Schulz, H, (Ed.) *Kompandium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis*, pp. 1-3. Landsberg/Lech: Ecomed.
- 95 Pirsig W, Lenders H (1998) HNO-ärztliche Aspekte bei der Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe. In: Konietzko N, Teschler H, Freitag L, (Eds.) *Schlafapnoe*, pp. 143-67. Berlin, Tokio: Springer.
- 96 Po ALW (1998) *Dictionary of evidence-based medicine*, Radcliffe Medical Press Ltd.
- 97 Polo O (1999) Continuous positive airway pressure for treatment of sleep apnoea. *Lancet* 353, 2086-7.
- 98 Polo O, Berthon-Jones M, Douglas NJ, Sullivan CE (1994) Management of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet* 344, 656-60.
- 99 Proszus T (1993) Schlaf und Kreislauf. In: Peter JH, Pense T, Cassel W, von-Wichert P, (Eds.) *Schlaf-Atmung-Kreislauf*, pp. 70-82. Berlin: Springer.

- 100 Quality of care and health outcomes committee and National Health and Medical Research Council (1995) Guidelines for the development and implementation of clinical practice guideline.
- 101 Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H (1993) Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 48, 529-33.
- 102 Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H (1993) Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 103, 1675-80.
- 103 Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H (1991) Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 100, 1019-23.
- 104 Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H (1991) Breathing during sleep in patients treated for obstructive sleep apnea. Nasal CPAP for only part of the night. *Chest* 100, 156-9.
- 105 Rees K, Kingshott RN, Wraith PK, Douglas NJ (2000) Frequency and significance of increased upper airway resistance during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 1210-4.
- 106 Reeves Hoche MK, Meck R, Zwillich CW (1994) Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 149, 149-54.
- 107 Riley RW, Powell NB, Guilleminault C (1993) Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108, 117-25.
- 108 Rolfe I, Olson LG, Saunders NA (1991) Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 144, 1130-3.
- 109 Schaefer H, Berner S, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B (1998) Kardiovaskuläre Morbidität von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in Abhängigkeit vom Schweregrad der Atmungsstörung. *Dtsch Med Wochenschr* 123, 1127-33.
- 110 Schaefer H, Hasper E, Ewig S, Lüderitz B (1996) Schlafbezogene Atmungsstörung: Etabliertes und Neues in Diagnostik und Therapie. *Deutsches Aerzteblatt* 93, A-2396.
- 111 Schaefer J (1996) Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- 112 Series F (1996) Auto CPAP in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 19 (10 suppl), 281-3.

- 113 Series F, Marc I, Cormier Y, La Forge J (1994) Required levels of nasal continuous positive airway pressure during treatment of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 7, 1776-81.
- 114 Shepard JW (1992) Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 13, 437.
- 115 Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF (1996) The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 19, 156-77.
- 116 Silverberg DS, Oksenberg A (1997) Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 20, 794-806.
- 117 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995) Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96, 1897-904.
- 118 Stammnitz A, Becker H, Schneider H, Peter JH, Von Wichert P (1995) Fehler und Gefahren bei der Einleitung der nasalen Beatmungstherapie obstruktiver Schlafapnoen. *Pneumologie* 49, 190-4.
- 119 Steward AL, Hays RD, Ware JE (1988) The MOS Short-form General Health Survey: reliability and validity in a patient population. *Med Care* 26, 724-35.
- 120 Stradling J (1997) Sleep apnoea and the misuse of evidence-based medicine [see comments]. *Lancet* 349, 201-2.
- 121 Stradling J, Davies RJO (1997) Sleep apnea and hypertension - What a mess! *Sleep* 20, 789-93.
- 122 Stradling JR (1989) Sleep apnoea and hypertension. *Thorax* 44, 984-9.
- 123 Stradling JR, Crosby JH (1990) Relation between systemic hypertension and sleep hypoxemia or snoring: analysis of 748 men drawn from general practice. *BMJ* 300, 75-8.
- 124 Stradling JR, Davies RJ (1997) The unacceptable face of evidence-based medicine [editorial]. *J Eval Clin Pract* 3, 99-103.
- 125 Strobel RJ, Rosen RC (1996) Obesity and weight loss in obstructive sleep apnoea: a critical review. *Sleep* 19, 104-15.
- 126 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves V (1981) Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1, 862-5.

- 127 Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C (1993) Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 16, 545-9.
- 128 Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA (1996) Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 153, 1333-8.
- 129 Watson D, Clark LE, Carey G (1988) Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *J Abnorm Psychol* 97, 346-53.
- 130 Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA (1996) Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 19, 388-97.
- 131 Westhoff G (1993) *Handbuch psychosozialer Meßinstrumente*, Göttingen: Hogrefe.
- 132 Wilcox I, Collins FL, Grunstein R, Hedner J, Kelly DT, Sullivan CE (1994) Relationship between chemosensitivity, obesity and blood pressure in obstructive sleep apnoea. *Blood Press* 3, 47-54.
- 133 Wilcox I, Grunstein R, Collins FL, Doyle JM, Kelly DT, Sullivan CE (1992) Circadian rhythm of blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Blood Press* 1, 219-22.
- 134 Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ (1998) The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 111-5.
- 135 Wright J, Dye R (1995) Systematic review on obstructive sleep apnoea: its effect on health and benefit of treatment. pp.1-60. Leeds: Nuffield Institute for Health, Yorkshire Collaborating Centre for Health Services Research.
- 136 Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T (1997) Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence [see comments]. *BMJ* 314, 851-60.
- 137 Wright J, Sheldon T (1997) Obstructive sleep apnoea [11]. *BMJ* 315, 551.
- 138 Wright L, Harwood D, Coulter A (1992) *Health and lifestyles in the Oxford region*, University of Oxford.
- 139 Young T, Finn L, Hla KM, Morgan B, Palta M (1996) Snoring as a part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 19(10 Suppl), S202-5.

- 140 Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J (1997) Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 157, 1746-52.
- 141 Zwillich CW (1999) Obstructive sleep apnoea causes transient and sustained systemic hypertension. *Int J Clin Pract* 53, 301-5.

Eingeschlossene HTA-Reports

- 142 Wright J, White J (1998) The effectiveness of continuous positive airways pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea (Cochrane Report). Update Software 1999, issue 1, Oxford: The Cochrane Library.
- 143 Australian Health Technology Advisory Committee (1998) The effectiveness of nasal continuous positive pressure (nCPAP) in the treatment of obstructive sleep apnea in adults. Canberra: National Health and Medical Research Council, New Zealand Ministry of Health.

Eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studien

- 144 Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ (1999) Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 461-7.
- 145 Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ (1994) Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 343, 572-5.
- 146 Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ (1997) Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome [see comments]. *Thorax* 52, 114-9.
- 147 Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ (1998) Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome [see comments]. *Thorax* 53, 341-5.
- 148 Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C (1998) Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 858-65.

- 149 Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR (1999) Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 353, 2100-5.
- 150 Hack M, Davies RJO, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C, Stradling JR (2000) Randomized prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 55, 224-31.
- 151 Lojander J, Maasilta P, Partinen M, Brander PE, Salmi T, Lehtonen H (1996) Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. A randomized study. *Chest* 110, 114-9.
- 152 Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE (1999) Effect of continuous positive airway pressure versus placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest* 116, 1545-9.
- 153 Yu BH, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE (1999) Effect of CPAP treatment on mood states in patients with sleep apnea. *J Psych Res* 33, 427-2.
- 154 Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J (2000) Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 35, 144-7.
- 155 Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ (1996) Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 19, 378-81.
- 156 Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, al Majed S, Love LL, Fleetham JA (1997) A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 52, 362-8.
- 157 Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA (1996) A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea [see comments]. *Chest* 109, 1269-75.
- 158 Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM (1999) Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care* 159, 495-501.

- 159 Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF (1999) Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 115, 771-81.
- 160 Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR) (1998) Continuous positive airways pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome - primary research. Amstelveen, The Netherlands.
- 161 Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ (1999) Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 159, 1096-100.
- 162 Chervin RD, Theut S, Bassetti C, Aldrich MS (1997) Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 20, 284-9.
- 163 Fletcher EC, Luckett RA (1991) The effect of positive reinforcement on hourly compliance in nasal continuous positive airway pressure users with obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis* 143, 936-41.

Ausgeschlossene HTA-Reports

- 164 Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (1999) Evaluation clinique et economique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnees obstructives du sommeil. Paris: ANAES. (Ausschlussgrund: Fokus liegt auf anderen Therapieformen des OSAS)
- 165 Bridgman S, Dunn KM (1997) The use of surgery for the treatment of obstructive sleep apnoea (Cochrane Report). Update Software 1999, issue 1, Oxford: The Cochrane Library. (Ausschlussgrund: Fokus liegt auf anderen Therapieformen des OSAS)
- 166 Schmidt-Nowara W, Lowe AA, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S (1995) Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 18, 501-10. (Ausschlussgrund: Fokus liegt auf anderen Therapieformen des OSAS)
- 167 Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (1998) Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Rockville,MD: AHCPR. (Ausschlussgrund: Fokus ist die Diagnose nicht die Therapie des OSAS)

- 168 Conseil d'evaluation des technologies de la sante du Quebec (1990) Treatment of obstructive sleep apnea by nasal continuous positive airway pressure. pp.1-22. Montreal: CETS. (Ausschlussgrund: Veraltet)
- 169 Agence Nationale pour le Developpement de l'Evaluation Medicale ANDEM, (Ed.) (1992) Evaluation de l'applicatin nocturne d'une pression positive continue nasale dans le traitwmwnt des syndromes d'apnees obstructives du sommeil. (Ausschlussgrund: Veraltet)

Ausgeschlossene randomisierte kontrollierte Studien

- 170 Palasiewicz G, Sliwinski P, Koziej M, Zielinski J (1997) Acute effects of CPAP and BiPAP breathing on pulmonary haemodynamics in patients with obstructive sleep apnoea. *Monaldi Arch Chest Dis* 52, 440-3. (Ausschlussgrund: Weniger als zehn Patienten)
- 171 Davies RJO, Harrington KJ, Ormerod OJM, Stradling JR (1993) Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. *Am Rev Resp Dis* 147, 630-4. (Ausschlussgrund: Überwiegend zentrale Schlaf-Apnoe)
- 172 Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M (1998) Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 85, 1929-40. (Ausschlussgrund: Kein CPAP, aus dem Abstract geht keine Randomisierung hervor, nicht OSAS-Patienten)
- 173 Saarelainen S, Hasan J, Siitonen S, Seppala E (1996) Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 5, 181-5. (Ausschlussgrund: Andere Outcomes)
- 174 Wessendorf TE, Teschler H, Baumann H, Brondics A, Dolle G, Lotz O, Meyer FJ, Berthon JM, Konietzko N (1997) Die Wirkung von Alkohol auf den minimal effektiven nCPAP-Druck. *Pneumologie* 51 Suppl 3, 783-5. (Ausschlussgrund: Alkohol-Effekt)
- 175 Teschler H, Berthon-Jones M, Wessendorf T, Meyer HJ, Konietzko N (1996) Influence of moderate alcohol consumption on obstructive sleep apnoea with and without AutoSet(TM) nasal CPAP therapy. *Eur Resp J* 9, 2371-7. (Ausschlussgrund: Alkohol-Effekt)
- 176 Berry RB, Kouchi KG, Der DE, Dickel MJ, Light RW (1996) Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion. *Chest* 109, 1490-6. (Ausschlussgrund: Weniger als zehn Patienten)

- 177 Granton JT, Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Goldstein RS, Bradley TD (1996) CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 153 , 277-82. (Ausschlussgrund: Kein OSAS)
- 178 Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ (1998) Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax* 53, 290-2. (Ausschlussgrund: Maskenvergleich)
- 179 Phillips BA, Schmitt FA, Berry DT, Lamb DG, Amin M, Cook YR (1990) Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA. *Chest* 98, 325-30. (Ausschlussgrund: Weniger als zehn Patienten)
- 180 Montserrat JM, Alarcon A, Lloberes P, Ballester E, Fornas C, Rodriguez Roisin R (1995) Adequacy of prescribing nasal continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome on the basis of night time respiratory recording variables. *Thorax* 50, 969-71. (Ausschlussgrund: Verschreibungskriterien für CPAP)
- 181 Moe T, Rabben T, Wikklund U, Franklin KA, Eriksson P (1996) Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 109, 659-63. (Ausschlussgrund: Prävalenz, kein CPAP)
- 182 Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD (1995) Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 473-9. (Ausschlussgrund: Zentrale Schlaf-Apnoe)
- 183 Ferguson GT, Gilmartin M (1995) CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 1126-35. (Ausschlussgrund: Aus dem Abstract ist kein randomisiertes Design oder Interventions-Kontrollgruppe ersichtlich)
- 184 Ficker JH, Muller D, Wiest G, Lehnert G, Dertinger SH, Katalinic A, Hahn EG (1997b) [Nasal CPAP therapy of obstructive sleep apnea syndrome with expiratory pressure reduction: a prospective randomized study of acceptance of treatment during therapy initiation]. *Pneumologie* 51, 586-91. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 185 Ficker JH, Wiest GH, Lehnert G, Fischer CJ, Katalinic A, Hahn EG (1997a) [Auto-CPAP treatment in obstructive sleep apnea syndrome: a prospective randomized study during initiation of treatment (see comments)]. *Dtsch Med Wochenschr* 122, 1482-8. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)

- 186 Ficker JH, Wiest GH, Lehnert G, Wiest B, Hahn EG (1998) Evaluation of an auto-CPAP device for treatment of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 53, 643-8. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 187 Bushell MK, Baldock PJ, Antic R, Thornton AT, McEvoy RD (1991) Obligatory nasal breathing: effects on snoring and sleep apnoea. *Med J Aust* 155, 83-5. (Ausschlussgrund: Wirksamkeit einer intraoralen Schiene bei OSAS)
- 188 Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H (1996) Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary disease. *Coron Artery Dis.* 7, 541-5. (Ausschlussgrund: Prävalenz, kein CPAP)
- 189 Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K (1993) ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 71, 1341-5. (Ausschlussgrund: CPAP-Therapie nur über eine Hälfte der Nacht)
- 190 Reeves Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW (1995) Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 443-9. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 191 Konermann M, Sanner BM, Vyleta M, Laschewski F, Groetz J, Sturm A, Zidek W (1998) Use of conventional and self-adjusting nasal continuous positive airway pressure for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Chest* 113, 714-8. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 192 Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J (1992) Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure: Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am Rev Resp Dis* 145, 841-5.
- 193 Hoster M, Schlenker E, Ruhle KH (1996) [Effect of automatically titrated CPAP systems on sleep and respiration in sleep apnea syndrome]. *Wien Med Wochenschr* 146, 385-7. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 194 Meurice JC, Marc I, Series F (1996) Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 153, 794-8. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 195 Meurice JC, Paquereau J, Denjean A, Patte F, Series F (1998) Influence of correction of flow limitation on continuous positive airway pressure efficiency in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 11, 1121-7. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)

- 196 Palasiewicz G, Sliwinski P, Hawrylkiewicz I, Cieslicki J, Koziej M, Zielinski J (1996) [Effect of CPAP and BiPAP assisted breathing on pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea]. *Pneumonol Alergol Pol* 64, 664-70. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 197 Restrick LJ, Fox NC, Braid G, Ward EM, Paul EA, Wedzicha JA (1993) Comparison of nasal pressure support ventilation with nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with nocturnal hypoventilation. *Eur Respir J* 6, 364-70. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 198 Scharf MB, Brannen DE, McDannold MD, Berkowitz DV (1996) Computerized adjustable versus fixed NCPAP treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 19, 491-6. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 199 Series F, Marc I (1997) Efficacy of automatic continuous positive airway pressure therapy that uses an estimated required pressure in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 127, 588-95. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 200 Sharma S, Wali S, Pouliot Z, Peters M, Neufeld H, Kryger M (1996) Treatment of obstructive sleep apnea with a self-titrating continuous positive airway pressure (CPAP) system. *Sleep* 19, 497-501. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)
- 201 Teschler H, Berthon JM, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N (1996) Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154, 734-40. (Ausschlussgrund: Fokus auf technische Details)

Teil 3: Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe: Ein gesundheitsökonomisches HTA

S Felder, H Schmitt

III C Hauptdokument

III C.1 Policy Question

Publikationen, auch in der nicht-medizinischen Presse, haben die Schlaf-Apnoe einem breiten Publikum bekannt gemacht. Durch Unterbrechung oder Störung der Atmung wird die Sauerstoffversorgung des Organismus während des Schlafens gestört: es kommt zu Hypoxämie (Sauerstoffarmut im arteriellen Blut) und Hyperkapnie (Erhöhung der Kohlendioxidkonzentration im arteriellen Blut), der Organismus reagiert mit einer Aufwach- oder Arousal-Reaktion, um ein Ersticken abzuwenden. Dies wiederum führt zu einer Abweichung vom regulären Schlafmuster; der Apnoe-Patient leidet unter der Fragmentierung des physiologischen Schlafes.

Als Symptomatik bei Schlaf-Apnoe gilt zunächst ein verändertes Schlafmuster mit geräuschvollem Schnarchen und erhöhter Bewegungsaktivität. Patienten sind den Tag über ausgeprägt schläfrig und schlafen bei monotonen Tätigkeiten plötzlich ein. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die Schlaf-Apnoe keine hinreichende Erholung während des Schlafes gewährleistet. Des weiteren werden arterielle Hypertonie, kardiale Arrhythmien (Störung der regelmäßigen Herzschlagfolge), ischämische Herzerkrankungen (Erkrankungen, die auf eine Minderdurchblutung des Herzens zurückzuführen ist), Linksherzinsuffizienz (Unfähigkeit des linken Ventrikels, eine den Erfordernissen des Organismus entsprechende Blutmenge auszuwerfen, bzw. den venösen Rückfluss aus der Lunge aufzunehmen), pulmonale Hypertonie (Bluthochdruck im Lungenarteriensystem) und auch Schlaganfall mit Schlaf-Apnoe in Verbindung gebracht. Es wird befürchtet, dass das plötzliche Einschlafen während des Tages in bestimmten Situationen - etwa im Autoverkehr - zu einer höheren Unfallrate führt. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom könnte ein wichtiger Faktor für Morbidität und Mortalität sein; für die Betroffenen führt es zu einer Einschränkung der Lebensqualität.

Das Bekanntwerden des Krankheitsbildes Schlaf-Apnoe in den letzten Jahren in einer breiten Öffentlichkeit geht einher mit Forderungen, die Behandlung der Patienten zu intensivieren. Als Therapie der Wahl gilt dabei die Versorgung der Patienten mit

einer Atemmaske (nCPAP = nasal continuous positive airway pressure), die während des Schlafes durch einen konstanten Druck die Obstruktion der Atemwege verhindert. Andere Therapien, wie etwa medikamentöse Gaben oder chirurgische Eingriffe spielen eine untergeordnete Rolle. Mit Blick auf die große Häufigkeit der Schlaf-Apnoe und die vermuteten erheblichen Folgen einer Nichtbehandlung wird empfohlen, die therapeutische Technologie breiten Gruppen von Patienten zugänglich zu machen.

Diese populäre Forderung steht in einem auffälligen Gegensatz zur epidemiologischen Evidenz. Zwar besteht weitgehende Einigkeit bei der Definition einer Apnoe, nämlich die Unterbrechung des Atemflusses durch Nase und Mund, die mindestens 10 Sekunden dauert; die Frage jedoch, wann solche Atemstörungen als behandlungswürdig und -fähig anzusehen sind, ist umstritten. Ähnliches gilt für die Hypopnoe, eine insuffiziente Atmung, ohne dass die Atemtätigkeit zum Stillstand kommt. Zur Prävalenz gibt es deshalb stark schwankende Angaben. Die Relevanz der Schlaf-Apnoe als Erklärungsfaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität ist ebenfalls umstritten.

„ ... [Es] lässt sich feststellen, dass die bisherige epidemiologische Begründung einer Schlaf-Apnoe erhebliche Mängel aufweist. Methodische Mängel sind: variierende Krankheitsdefinitionen, ein Selektionsbias, mangelnde Differenzierung der unterschiedlich postulierten Typen nächtlicher Schlafregulationsstörungen, mangelnde Kontrolle möglicher Confounder und zu kleine Samples. ... Der bislang Anwendung findende Cutoff von 5 oder mehr Apnoen und Hypopnoen pro Stunde wurde willkürlich festgelegt, und die Lebenserwartung der Patienten mit diesen Werten ist deshalb notwendigerweise nicht verkürzt. Auch finden lebensweltliche Bezüge in Form von Lebensstil und Lebensbedingungen in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen keinen Eingang in das methodische Setting ... „ (Herrmann 1997, S.113).

Nur wenige randomisierte kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit der Behandlung untersucht. Sie gilt nach einer kürzlich veröffentlichten - allerdings heftig umstrittenen - Literaturübersicht (Wright et al. 1997) als schlecht evaluiert. Auch der oft behauptete Zusammenhang mit einer erhöhten Herz-Kreislauf-Morbidität und -Mortalität konnte bislang nicht überzeugend nachgewiesen werden.

Der bisher skizzierte sozialmedizinische Kenntnisstand untermauert die Notwendigkeit einer ökonomischen Evaluation des Einsatzes und der Verbreitung von diagnostischen und therapeutischen Technologien zur Erfassung und Behandlung des Schlaf-Apnoe-Syndroms.

Der vorliegende Bericht beabsichtigt, eine Entscheidungshilfe im Rahmen dieser Prozesse zu geben.

III C.2 Einführung und Hintergrund der Untersuchung

III C.2.1 Medizinischer Hintergrund

Der medizinische Hintergrund des Schlaf-Apnoe-Syndroms wird ausführlich in Teil I und II behandelt.

Mortalität, Morbidität und Komorbidität

Die Lebenserwartung von Patienten, die an der Schlaf-Apnoe leiden, ist i. a. durch die kardiopulmonalen Begleiterscheinungen und Folgeerkrankungen, sowie durch die Tagesmüdigkeit gegenüber Gesunden herabgesetzt.

Epidemiologisch relevante Untersuchungen zur Mortalität von Patienten mit Schlaf-Apnoe sind rar. Die Autoren Wright et al. (1997) geben eine Übersicht der wichtigsten Studien zu diesen Fragestellungen (siehe auch die Übersicht in Wright & Dye 1995). Nahezu alle betrachteten Untersuchungen werden von Wright et al. als methodisch unzureichend klassifiziert. Lediglich ein epidemiologischer Zusammenhang zu Tagesschläfrigkeit und wahrscheinlich zu vermehrten Verkehrsunfällen infolge dieser Schläfrigkeit wird als gesichert betrachtet. Kausalzusammenhänge zu internistischen Begleitsymptomen kardiorespiratorischer Art werden als schwach erachtet.

Die (sechs) Mortalitätsstudien geben zumindest Anhaltspunkte dafür, dass die obstruktive Schlaf-Apnoe das Mortalitätsrisiko erhöht. Teilweise wurden auch keine signifikanten Zusammenhänge gefunden; in einer Studie bestätigte sich ein Zusammenhang zwischen Schlaf-Apnoe und erhöhter Mortalität nur für Frauen. Allen Ergebnissen ist gemeinsam, dass sie methodische Mängel aufweisen und daher nur bedingt generalisierbar sind.

Häufig untersucht wurde das Zusammenspiel von obstruktiver Schlaf-Apnoe und erhöhtem Blutdruck. Vierzig bis 60 % der Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe haben arteriellen Bluthochdruck (Partinen & Telakivi 1992). Wright et al. konstatieren in acht von 18 relevanten Studien zu diesem Thema eine positive Korrelation zwischen obstruktiver Schlaf-Apnoe und Hypertonie, deren Design jedoch ebenfalls kritisiert wird.

Acht Studien beziehen sich auf die Untersuchung der Prävalenz von nächtlichen kardialen Arrhythmien, sechs weitere auf ischämischen Herzerkrankungen und Linksherzinsuffizienz bei Schlafapnoikern. In zwei der erstgenannten acht und in zwei der

letztgenannten sechs Untersuchungen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. In drei der sechs Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Apnoeindex und koronaren Herzerkrankungen nachgewiesen werden.

Eine Assoziation mit pulmonaler Hypertonie im Sinne einer hohen Prävalenz wird von sechs Querschnittsstudien festgestellt.

In zwei der aufgelisteten Studien (eine Fall-Kontroll-Studie, eine Querschnittsstudie) wird der Zusammenhang zu Herzinfarkten untersucht, wovon eine (nämlich die Querschnittsstudie) eine erhöhte Schlaf-Apnoe-Prävalenzrate bei Infarktpatienten feststellt.

Schließlich weisen die acht Studien über den Zusammenhang zwischen Schlaf-Apnoe und dem Verursachen von Straßenverkehrsunfällen in ihren Ergebnissen deutlich auf eine positive Korrelation hin.

Der Review von Wright et al. (1997) ist allerdings heftig diskutiert, was die zahlreichen Kommentare und Leserbriefe (British Medical Journal 1997, vol. 314, p. 839f, vol. 35, p. 367ff) zeigen. Die Fachwelt scheint sich einig, dass die Kritik an der Methodik der Studien gerechtfertigt ist.

In der versorgungsärztlichen Praxis geht man erfahrungsbedingt davon aus, dass die oben genannten Symptome vermehrt mit der Schlaf-Apnoe assoziiert sind, ohne dass dies durch eine Reihe von Untersuchungen, die den Kriterien einer „evidence based medicine“ genügen, belegt ist. Zu diesem Schluss kommen auch die Gutachter des *Medizinischen Dienstes* in ihrer Arbeitshilfe zur sozialmedizinischen Begutachtung (1998, Kap. 4.1).

Ein weiteres wichtiges Indiz für die mortalitätssteigernden Einflüsse der Schlaf-Apnoe ist die Tatsache, dass es so gut wie keine Apnoiker gibt, die sehr alt, d.h. älter als etwa 80 Jahre, sind (siehe etwa Redline & Young 1993).

III C.2.2 Beschreibung der Technik: Diagnose

Vordiagnostische Stufen des Schlaf-Apnoe-Syndroms

Aus Effizienz- und Kostengründen ist die Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms stufenweise organisiert.

Stufe 1: Anamnese

Dem bestehenden Verdacht einer physiologisch oder neurologisch bedingten Schlafstörung wird zunächst in einem *Basisscreening* mit strukturierten Fragen und vorgegebenen Antwortalternativen begegnet. Diese beziehen sich im wesentlichen auf die folgenden Punkte.

1. Berufsleben/Schichtarbeit
2. Körpermaße (Größe, Gewicht) und Alter/Geschlecht
3. Schlafneigung, Schlafgewohnheiten
4. Schlafstörungen, eventuell alternative (z.B. externe) Ursachen
5. Schläfrigkeit am Tage
6. Fragmentierung des nächtlichen Schlafes
7. Befindensqualität nach dem Aufwachen
8. Hinweise auf Atemstillstände (etwa durch Hinweise von Partnerinnen)
9. Rauchgewohnheiten, Übergewicht
10. Konsum von Alkohol, Kaffee, Tee, Coca Cola
11. Einnahme von Medikamenten

Stufe 2: Klinische Untersuchung

Wird ein bestehender Verdacht auf Schlaf-Apnoe durch die Auswertung des Anamnesefragebogens bestätigt, bzw. erhärtet, so wird man bei einer sich anschließenden klinischen Untersuchung auf die nachfolgenden prädisponierenden Faktoren der obstruktiven Schlaf-Apnoe achten.

1. Nasale Fremdkörper
2. Septumdeviation (erblich angeborene oder erworbene Verbiegung der Nasenscheidewand)
3. Atresie der Choanen (fehlende oder eingeengte hintere Nasenöffnung)
4. allergische Rhinitis (Heuschnupfen)
5. Makroglossie (Übergröße der Zunge)
6. Tonsillenhypertrophie (Größenzunahme der Rachenmandel nur durch Zellvergrößerung)

7. Mikrognathie (angeborene Kleinheit des Oberkiefers)
8. enger Rachen
9. Rachentumoren
10. Fettsucht
11. Akromegalie (selektive Größenzunahme der Akren)
12. Marfan-Syndrom („Spinnengliedrigkeit“ mit Vogelgesicht, Zahnstellungsanomalien, spezielle Gewebe- und Muskulaturunterentwicklungen sowie anderen Anomalien)
13. Hypothyreose (Unterfunktion bis hin zum Ausfall der Schilddrüse mit Verminderung des Thyroxingehaltes (Hauptschilddrüsenhormon) des Blutes)

Viele dieser Faktoren können durch direkte Inspektion erkannt werden und haben für therapeutische Interventionen bis hin zu chirurgischen Maßnahmen große Bedeutung. Durch HNO-Untersuchungen muss das Vorhandensein von Tumoren der oberen Atemwege stets ausgeschlossen werden. Diese kommen jedoch selten als verursachend für das Schlaf-Apnoe-Syndrom vor. Werden Hormonstörungen vermutet, so sollte dies endokrinologisch abgeklärt werden.

Die nachfolgend aufgeführten Techniken gehören zu den speziellen klinischen Untersuchungsmethoden. Sie werden nicht alle routinemäßig angewandt und können auch nicht immer ambulant durchgeführt werden. Sie seien hier einer tiefergehenden Übersicht halber aufgelistet.

Kardiopulmonale Funktion: Bereits in einer frühen Phase der Diagnostik sind diese Untersuchungen angezeigt, da das Gesundheitsrisiko eines Schlaf-Apnoe-Patienten mit den kardiopulmonalen Begleiterkrankungen deutlich ansteigt (Strohl & Redline 1996). Es sollten ein Thoraxröntgenbild, EKG, Belastungs-EKG mit Blutdruckmessung, Lungenfunktionsprüfung mit Ganzkörperplethysmographie und Blutgasanalyse durchgeführt werden.

Laterale Kephalexmetrie: Hierbei handelt es sich um eine Röntgenaufnahme von Schädel und Hals, welche die Weichteilgrenzen und knöchernen Strukturen der oberen Atemwege in streng seitlicher Projektion darstellt.

Nasopharyngeale Endoskopie: Mit deren Hilfe lassen sich unter anderem Engstellungen der Naseneingänge, Polypen und Veränderungen des Pharynx sicher erkennen. Die endoskopische Untersuchung sollte während des Patientenschlafs durchgeführt werden.

Akustische Rhinometrie: Die Reflexion einer am Naseneingang erzeugten, definierten Schallwelle wird mit einem Mikrofon gemessen. Das Reflexionsmuster der Nasen- und Rachenquerschnitte lässt sich somit als Funktion des Abstands zum Naseneingang aufzeichnen. Die Rhinometrie hat den Vorteil, dass sie rasch durchführbar ist, den Patienten kaum belastet und beliebig wiederholt werden kann. Verlässliche Messdaten werden allerdings nur bei standardisierter Messtechnik erzielt.

Computertomographie und Kernspintomographie: Diese ermöglichen eine genaue Darstellung der umgebenden Weichteile und knöchernen Begrenzungen der oberen Atemwege. Computer- und Kernspintomographie gehören allerdings nicht zu den Routinediagnoseverfahren für Schlafapnoiker, können aber bedeutsam vor geplanten operativen Eingriffen zur Therapie sein.

Stufe 3: Ambulantes Vorscreening

Die Verwendung eines *ambulanten Diagnose-Recorders* stellt im nichtstationären Bereich die der klinischen Untersuchung nachgeordnete Form der Schlaf-Apnoediagnose dar. Er wird eingesetzt, falls sich sowohl durch Auswertung des Anamnesefragebogens als auch durch die Analyse der klinischen Untersuchung der Verdacht auf Vorliegen einer Schlaf-Apnoe erhärtet hat.

Das Gerät wird ambulant (i. d. R. vom Pneumologen oder Internisten) eingesetzt. Der Patient bekommt in der Praxis des Facharztes den Recorder angelegt und kann in der nachfolgenden Nacht wie gewohnt zu Hause schlafen. Man bezeichnet diese Form der Datengewinnung als *Polygraphie*. In einem mindestens sechsständigen Schlaf werden etwa vier bis sechs Parameter aufgezeichnet. Diese beziehen sich im wesentlichen auf

- Vigilanz (Bewusstseinslage, Wachsamkeit)
- Atemaktivität
- Blutgase (Sauerstoffspannung im arteriellen Blut)
- Herz-Kreislauf (EKG)

Der behandelnde Arzt kann - softwareunterstützt - die Messkurven im Labor auswerten und dabei die bisher gewonnenen Erkenntnisse aus Anamnese und klinischer Untersuchung in die Analyse mit einbringen.

In vielen Fällen kann nach dieser Beurteilung das Vorliegen einer Schlaf-Apnoe bewertet werden.

Weitergehende Diagnoseverfahren, Polysomnographie: Ist das Ergebnis der bisherigen Untersuchungen unsicher, so kommt es zur weitergehenden Diagnostik bei Bestätigung der erhöhten Schlaf-Apnoeaktivität zunächst zur *stationären Aufnahme* über einige Tage hinweg. Inzwischen gibt es auch die Möglichkeit der Aufnahme in ambulante bzw. teilstationäre Schlafzentren. Dort verbringt der Patient nur die Zeit des nächtlichen Schlafes und kann somit tagsüber seiner Erwerbstätigkeit nachgehen.

Im Schlaflabor gilt es einerseits, die Reliabilität und Validität der bisherigen Ergebnisse nochmals zu überprüfen, und andererseits, eventuell auftretenden speziellen Fragestellungen nachzugehen.

Kernstück der Untersuchung im Schlaflabor ist die *Polysomnographie*. Hierbei handelt es sich um die zeitsynchrone Registrierung neurophysiologischer Parameter, die eine Schlafstadienanalyse gestatten. Die folgenden Parameter und Ableitungen werden mehrkanalig aufgezeichnet.

- Elektroenzephalogramm (EEG), mindestens zwei Ableitungen
- Elektrookulogramm (EOG), Registrierung der Augenmuskelbewegungen zur Erkennung von REM-Schlafphasen
- Elektromyogramm (EMG), Ableitung am Kinn, teilweise auch zusätzliche bipolare Ableitungen am musculus tibialis anterior (Muskel am Schienbein) zum Aufdecken periodischer Beinbewegungen
- Blutgase; insbesondere sind Messungen des Sauerstoffpartialdrucks, bzw. der Sauerstoffsättigung erforderlich. Diese kann transkutan, durch thermisches Hyperämisieren eines Hautbezirkes erfolgen (für den Patienten unbequem). Die Messung des Sauerstoffpartialdrucks wird daher heute weitgehend durch *Pulsoximetrie* an Fingerkuppe oder Ohr läppchen vollzogen (photometrische Technik). Neben der Sauerstoffsättigung des Blutes werden durch dieses Verfahren auch die Werte für Pulswelle und Herzfrequenz ermittelt (In einigen Arbeiten wird daher die Durchführung einer Pulsoximetrie als Alternative zur vollständigen Polysomnographie untersucht (siehe etwa Epstein & Dorlac, 1998).)
- Oberflächeninduktionsplethysmographie
- Speiseröhrendruckmessung
- Gefäßdruckmessung
- Atemaktivität an Nase und Mund; sog. Thermistoren werden in einer Brückenschaltung vor Mund und/oder Nase angebracht. Die Temperaturmessung nutzt die Tatsache, dass sich Ein- und Ausatemluft in der Temperatur unterscheiden.

- Körperlage und Bewegung; diese Messung lässt sich technisch mit Quecksilberschaltern realisieren. Die Bewegungssensoren sind äußerlich einer Armbanduhr ähnlich. Zusätzlich bietet sich auch die Videoüberwachung an.
- Augenstellung (offen oder geschlossen, über Eye-Blink-Monitor)
- Schallmessungen (Trachealgeräusche, Schnarchen) über Raum- oder Körperschallmikrophone
- Video- und Akustiküberwachung; grundsätzlich stellt sich die Frage, ob der Patient auch videoüberwacht werden soll. Neben den Kosten und evtl. dem Ansehen als Luxus, gibt es auch Vorteile. So können die Aufnahmen etwa zu Lehr- und Ausbildungszwecken verwendet werden. Für den Patienten selbst mag es u.U. sehr eindrucksvoll sein, eigene, schier endlose Atempausen und das plötzlich Aufschrecken zu sehen. Dies kann auch zur Erhöhung der Compliance bei der Therapie führen.

Der komplette Vorgang einer vollständigen nächtlichen Polysomnographie erfordert sowohl geschultes Personal in der Vorbereitungszeit zum Anlegen der Sensoren, als auch während der gesamten Aufzeichnung zur Überwachung. Bei vielen Patienten bestehen gesundheitliche Risiken, vornehmlich können Störungen kardipulmonaler Art auftreten.

Die Auswertungen der Aufzeichnungen kann von nichtärztlichem Personal vorbereitet und vom Facharzt durchgeführt werden. Dabei hilft inzwischen auch geeignete Software (Methoden der Zeitreihenanalyse), das Überprüfen der Messkurven, Zählen der aufgetretenen Events, u.s.w. erfolgt jedoch „zu Fuß“. Man muss beachten, dass das Verrutschen eines Sensors, oder das Abreißen eines Kabels zu Verfälschungen in den Messungen führt, die der Computer nicht korrekt interpretieren kann.

III C.2.3 Ambulante vs. stationäre Diagnostik

Verschiedene Einflussfaktoren ökonomischer, wissenschaftlicher und sozialpolitischer Art haben das derzeitige Krankheitsbild „Schlaf-Apnoe-Syndrom“ geprägt. Die Entwicklung eines schlafmedizinischen Wissenschaftszweiges hat sich erst in den letzten beiden Dekaden vollzogen. Entsprechend ist die Dokumentation, Klassifikation und Analyse der Bedeutung von Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) noch wenig entwickelt. Trotzdem ist bekannt, dass die Prävalenz von Schlafstörungen, insbesondere der Schlaf-Apnoe, vergleichsweise hoch ist. Besonders betroffen sind Männer im mittleren Alter, wenn sie zudem noch übergewichtig sind. Darüber hinaus gibt es mehr oder weniger stark belegte Hinweise auf die Mortalität und Morbidität. Hervorgerufen durch populäre Statements und Berichterstattungen

auch in der nichtwissenschaftlichen Presse ist die Schlaf-Apnoe auf breiter Ebene bekannt.

Den 800 000 behandlungsbedürftigen Patienten in der Bundesrepublik stehen derzeit 170 durch die DGSM akkreditierte Schlaflabors gegenüber, so die Zahlenangaben der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Teilweise wird von extrem langen Wartezeiten (drei bis neun Monate) bis zum Freiwerden eines entsprechenden Platzes im Schlaflabor berichtet, zumindest in manchen Regionen Deutschlands. Die Forderungen nach Einrichtung und Anerkennung weiterer Schlafzentren scheint zunächst - angesichts dieser postulierten Notsituation - daher gerechtfertigt.

Andererseits ist zu beachten, dass die Kosten der Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe vergleichsweise hoch sind. In Anbetracht des diffusen Krankheitsbildes steht zu befürchten, dass eine Öffnung für den ambulanten Bereich auch zu unnötigen Diagnostiken und damit vermeidbaren Kosten führt.

Bereits 1990 verfasste der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen als Anlage zu den sog. NUB-Richtlinien (Richtlinien über die Einführung Neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) entsprechende Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe, die die mit Beginn des Jahres 1991 in Kraft traten. Diese Richtlinien sehen vor, dass Schlaf-Apnoe-Patienten in vier Stufen diagnostiziert werden.

Tabelle 72: Vierstufendiagnostik der NUB Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der Schlaf-Apnoe

Stufen-Nr.	Diagnoseform	Sektor
1	Anamnese, Fragebogen	ambulant
2	Klinische Untersuchung	ambulant
3	Vordiagnostisches Screening	ambulant
4	Polysomnographie	(teil-) stationär/ambulant

Die NUB Richtlinien weisen ausdrücklich darauf hin, dass die vierte Stufe nur bei Unklarheit über das Krankheitsbild anzugehen ist. Zu erwähnen ist auch, dass es nicht explizit festgelegt wird, dass die Stufe vier stationär vollzogen wird. In den Richtlinien heißt es, dass die „... Polysomnographie in einer apparativ entsprechend ausgerüsteten Einrichtung durchzuführen ...“ ist. Man sollte diesen Punkt bei der Diskussion im Zusammenhang mit dem Fragekreis „Ist die Polysomnographie ambulant durchführbar?“ im Auge behalten. Vertragsabschlüsse der gesetzlichen Krankenversicherungen mit privaten (ambulanten) Fachkliniken zur Durchführung dieser Maßnahme erscheinen daher ebenfalls überlegenswert.

Die Stufendiagnostik hat die Vorteile, dass erstens überhaupt eine standardisierte Form der Diagnose existiert und dass zweitens durch die einzelnen Stufen eine möglichst effiziente Filterung der Patientenströme erreicht wird. Die durchgeführten Maßnahmen werden Stufe um Stufe aufwendiger und teurer und sollten daher entsprechend ausgewogen durchgeführt werden. Dabei sind zwei Punkte wichtig.

1. Ein Überspringen einzelner Diagnosestufen aus Unsicherheit bei der Indikation ist nachteilig. So sollte der Hausarzt bei Feststellung einer Schlafstörung den Patienten nicht sofort in das Schlaflabor einer Fachklinik überweisen, um den unsicheren Befund dort abklären zu lassen. Günstigere - und für den Patienten angenehmere - ambulante Diagnoseverfahren sind demgegenüber vorzuziehen.
2. Kommt es nach Durchlaufen der ersten drei Diagnosestufen zu einem stationären Aufenthalt in einer Klinik, so können die Ergebnisse der Vordiagnostik direkt weiter verwendet werden. Die Verfahren sind soweit standardisiert, dass im allgemeinen höchstens ein bis zwei Nächte zur Durchführung einer kompletten kardiorespiratorischen Polysomnographie benötigt wird, um in der anschließenden Nacht den Patienten auf das nCPAP Gerät einzustellen - soweit die Einleitung von alternativen Therapien auszuschließen ist.

Die ambulante Überwachung bietet gegenüber der kompletten Polysomnographie im stationären Schlaflabor folgende Vorteile:

- geringere Kosten durch weniger Personal-, Material- und Zeitaufwand,
- Untersuchungen in der gewohnten Umgebung beim Patienten unter normalen Bedingungen,
- leichtere Verfügbarkeit und Wiederholbarkeit,
- Durchführbarkeit der Diagnostizierung (nur über Nacht) ohne das Erzeugen von Krankheitstagen bei berufstätigen Patienten.

III C.2.4 Beschreibung der Technik: Therapie

Analog zur Diagnose, wird von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie vorgeschlagen, auch die therapeutisch notwendigen Maßnahmen in Stufen zu organisieren. Zur Stufentherapie gehört auch eine Langzeitbetreuung mit dem Ziel der Verbesserung und Beseitigung der mit den schlafbezogenen Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen im Zusammenhang stehenden Beschwerden. In jedem Fall sollte die Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung durchgeführt werden.

Kausale Behandlung

Die prädisponierenden Faktoren (1) bis (7) und (9) sind kausal behandelbar. Die operativen bzw. kieferchirurgischen Korrekturen führen im allgemeinen zu einer erheblichen Erleichterung einer definitiven Therapie, bestenfalls zu gutem Erfolg bezüglich der Schlaf-Apnoe-Symptomatik.

Die Behandlung von endokrinen Störungen (Hypothyreose, Akromegalie) führt erst nach längerer Zeit zum Erfolg, was die Einleitung von symptomatischen, dem Schweregrad der Schlaf-Apnoe angepassten Behandlungsmaßnahmen erfordert.

Symptomatische Behandlung

Die Mehrheit der Schlaf-Apnoe-Patienten ist nicht dauerhaft heilbar und bedarf damit einer oft lebenslangen, abgestuften Therapie.

Konsequente Schlafhygiene

Ihr Ziel ist es, durch Einhaltung eines streng geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus Schlafdefizite zu vermeiden. Zu den Verhaltensmaßnahmen gehören: nicht länger als nötig zu schlafen; einen regelmäßigen Tag-Nacht-Rhythmus einzuhalten; in einem ruhigen und wohltemperierten Raum zu schlafen; nicht hungrig, jedoch auch nicht direkt nach einer Mahlzeit zu Bett zu gehen; bei Einschlafschwierigkeiten das Licht einschalten und etwas tun und allgemein den Körper zu trainieren.

Die Erfolge sind allerdings schwer zu beurteilen und oft schwierig zu realisieren. In der Praxis ist die intensive ärztliche Aufklärung und Beratung bedeutsam.

Weitere, für den Behandlungserfolg wichtige, verhaltenstherapeutische Maßnahmen sind außerdem der Versuch, eine Gewichtsreduktion zu erzielen, das Vermeiden des Konsums von Alkohol und anderen Noxen. Für Schlafapnoiker führt der Genuss von Alkohol im allgemeinen zu einer erheblichen Verlängerung der durchschnittlichen Apnoedauer. Weiterhin führt Alkohol vor allem während des REM-Schlafes zu einer signifikanten Abnahme der Weckreaktionen, was nicht selten zu schweren REM-assoziierten Hypoxämien führt (Konietzko & Teschler 1998). Dieser Einfluss ist bei Männern deutlich stärker ausgeprägt als bei Frauen.

Ebenso wie Alkohol können auch Schlaf- und Beruhigungsmittel eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit verursachen sowie Apnoen und Hypopnoen im Schlaf verstärken (Konietzko & Teschler 1998). Für einige der Stoffe (etwa Benzodiazepine) ist nachgewiesen, dass sie - niedrig dosiert - die Atmung des gesunden Menschen kaum beeinträchtigen sehr wohl jedoch bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen das Atemminutenvolumen vermindern und zur Verschlechterung der Blutgase beitragen.

Zumindest bei leicht ausgeprägten schlafbezogenen Atmungsstörungen können mit diesen präventiven Verhaltensmustern durchaus zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden.

Schlafposition

Für Patienten, deren respiratorische Ereignisse bevorzugt oder ausschließlich in Rückenlage auftreten, bietet sich ein Schlafpositionstraining an. Ursache für diese beobachteten Zusammenhang ist der Effekt der Schwerkraft auf die Zunge. Hilfsmittel für die Erzielung der angestrebten Seitenlage sind etwa das Einnähen eines Tennisballs im Rückenteil des Schlafanzuges, das Anbringen elektronischer Signalgeber oder die Verwendung individuell geformter Schaumstoffteile (Konietzko & Teschler 1998).

Medikamentöse Therapien

Die Verabreichung von Medikamenten empfiehlt sich nur, wenn die Schlaf-Apnoe in einer geringen Ausprägung vorliegt, oder wenn andere therapeutische Maßnahmen fehlschlagen, bzw. wenn der Patient sie verweigert. Getestet ist die Verabreichung folgender Präparate.

- *Theophyllin* wird zumindest in Deutschland bei leichten und mittelschweren Formen des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms immer noch propagiert und eingesetzt, ist jedoch in seiner Wirkung umstritten. Es handelt sich um eine Substanz, die das Atemzentrum erregen soll. Kritiker gehen davon aus, dass durch die Gabe dieses Präparates lediglich die nächtliche Schlafdauer verkürzt wird, was zur Reduktion des AHI führt. Gute Erfolge werden selten erreicht, insbesondere nicht bei Langzeitanwendung. Es treten außerdem die Nebenwirkungen Übelkeit, Magenbeschwerden, schneller Puls, Unruhe, gestörter Schlaf, Drang zum Wasserlassen und (bei Überdosierung) auch Krämpfe auf (Konietzko & Teschler 1998, Kirsten & Hein 1995).
- Bei *Protriptylin* handelt es sich um ein trizyklisches Antidepressivum, das beim Gesunden Schlaflosigkeit hervorrufen kann. Die Verabreichung beim Patienten bewirkt eine zeitliche Reduzierung des REM-Schlafes, was eine Minderung der REM-bezogenen Apnoen und der z.T. damit verbundenen schweren Sauerstoffentsättigungen bewirkt. Auch im NREM-Schlaf wurde eine Abnahme der Apnoezahl beobachtet, Hypopnoen nahmen jedoch zu. Dennoch kann unkritische Anwendung keinesfalls empfohlen werden, zumal unerwünschte anticholinerge Wirkungen auftreten.
- *Medroxyprogesteronacetat (MPA)* bewirkt eine Steigerung des Atemantriebs, weshalb man sich durch diese hormonelle Therapie einen positiven Effekt auf die Schlaf-Apnoen versprach. Die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich und die Erfahrungen bei obstruktiver Schlaf-Apnoe begrenzt. Die Wirksamkeit ist im allgemeinen nicht abschätzbar, weshalb die MPA-Anwendung - besonders im Hinblick

auf mögliche Nebenwirkungen und bessere Therapien - nicht gerechtfertigt erscheint.

- *Acetacolamide* wirken ebenfalls atemantriebssteigernd und scheint sich einzelnen Studien zufolge, zumindest bei zentralen Schlaf-Apnoen positiv auszuwirken. Erfolge bei der obstruktiven Form der Schlaf-Apnoe sind nicht bekannt.

Orale Prothesen

Die individuell angefertigten Prothesen dienen dazu, den Pharynx des Patienten im Schlaf offen zu halten. Dies reduziert den Atemwegswiderstand und vermindert die Kollapsibilität. Missempfindungen nach dem Aufwachen sind als Nebeneffekte möglich. Langzeitnebenwirkungen sind insgesamt selten.

Grundsätzlich bietet sich der Einsatz oraler Prothesen bei einfachem Schnarchen oder bei leichten Formen der obstruktiven Schlaf-Apnoe an. Die Compliance dieser Maßnahme ist bisher nur Patientenangaben zufolge untersucht und schwankt sehr stark. Bei mittelschweren und schweren Formen der Schlaf-Apnoe sollte als Therapieform zunächst jedoch nCPAP angewendet werden, da es als wirksamer gilt.

Chirurgische Therapien

Sind pathologische Veränderungen innerhalb des Nasen-Rachen-Raumes, etwa hyperplastische Tonsillen, für die Schlaf-Apnoe prädisponierend, sollten diese operativ korrigiert werden. Die Erfolgsquote ist bei erwachsenen Personen hinsichtlich einer Besserung der schlafbezogenen Atmungsstörungen allerdings gering.

Die als *Uvulopalatopharyngoplastik* (UPPP) bezeichnete chirurgische Maßnahme zur Vergrößerung des Rachenvolumens wurde bereits in den 60er Jahren eingeführt und permanent weiterentwickelt. Zur effektiven Beseitigung der Schlaf-Apnoe ist sie ebenfalls nur selten geeignet. Als technische Neuerung in diesem Bereich gilt die Behandlung mit Lasertechnik, die ebenfalls chirurgisch den Rachenraum vergrößert. Sie hat den Vorteil, in mehreren ambulanten Sitzungen angewendet werden zu können.

Stark ausgeprägte Mikrognathien können operativ durch Osteotomie (Knochendurchtrennung, -verlagerung und anschließend Synthese) des Ober- und Unterkiefers behandelt werden. Dabei werden die Kiefer um 10 mm vorverlegt. Bei bestimmten Patientengruppen kann dieser Eingriff mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit vollzogen werden.

Die älteste chirurgische Therapie, die Tracheotomie (Spaltung der Luftröhre), wird nur noch bei schwerster Ausprägung einer obstruktiven Schlaf-Apnoe angewendet.

Die Therapie der Wahl, nCPAP

Die Behandlung des Patienten durch eine nasale kontinuierliche Überdruckbeatmung (ca. zwischen 3 mbar und 15 mbar) während des Schlafes (nCPAP) wurde 1981 erstmals beschrieben und seitdem erfolgreich eingesetzt. Durch den Einsatz dieser Technik in den letzten knapp 20 Jahren haben die alternativen Therapien enorm an praktischer Bedeutung verloren.

Das moderne nCPAP-Gerät ist klein (tragbar) und erzeugt mittels eines Gebläses einen nahezu konstanten Luftstrom, der durch einen Schlauch über eine Atemmaske in die Nase und den Pharynx eingeleitet wird. Mittlerweile werden die Masken kaum noch individuell angefertigt, sondern stehen in großer Auswahl zur Verfügung.

Das Wirkungsprinzip von nCPAP beruht auf einer pneumatischen Schienung des pharyngealen Muskel-Bindegewebeschlauches, die den Kollaps der oberen Atemwege verhindert.

Die Ausatmung unter nCPAP ist entsprechend gegen den eingestellten Arbeitsdruck vorzunehmen. Die Expirationsluft entweicht durch entsprechende Öffnungen oder Ventile zwischen Atemmaske und Schlauchsystem. Die Ausatmung ist gegenüber dem Schlaf ohne Gerät i.a. etwas erschwert und verlängert.

Prinzipiell kommt die nCPAP-Therapie bei allen Schweregraden der obstruktiven Schlaf-Apnoe in Frage.

Eine wichtige Aufgabe des betreuenden Arztes und des Personals im Schlaflabor besteht darin, die Patienten umfassend über das Krankheitsbild, die Gründe der Therapiebedürftigkeit, das Wirkungsprinzip der Überdruckbeatmung sowie über Nebenwirkungen und Möglichkeiten ihrer Vermeidung zu informieren. Dazu kann etwa die Aufklärung und Demonstration durch Videofilme oder der Kontakt zu Selbsthilfegruppen hilfreich sein.

Die Einstellung (Titration, Bestimmung des optimalen Arbeitsdrucks) des nCPAP-Gerätes kann erfolgen, wenn durch HNO-ärztliche Untersuchungen sichergestellt ist, dass keine physiologischen Behinderungen der Nasenatmung vorliegen. Der Patient sollte spätestens am Nachmittag vor der Ersteinstellung mit dem Gerät vertraut gemacht werden und sich eine passende Maske ausgesucht haben. Unter Aufsicht sollten ebenfalls Probeatmungen durchgeführt werden.

Die eigentliche Ersteinstellung findet des Nachts - während des Schlafes - statt. Prinzipiell wird - ausgehend von einem niedrigen Wert - der Überdruck langsam so lange gesteigert, bis die Apnoen, dann Hypopnoen und zuletzt das Schnarchen beseitigt sind. Dies geschieht bei vollständiger kardiorespiratorischer, polysomnographischer Überwachung.

Der volle Therapieeffekt lässt sich erst nach Wochen und Monaten beurteilen und hängt im wesentlichen von der Akzeptanz des Patienten ab. In mittleren bis schweren Fällen ist die Therapie lebenslang anzuwenden, was eine Betreuung und Kontrolle des Patienten über viele Jahre hinweg voraussetzt. Die Langzeitcompliance wird in der Literatur mit 60% bis 85% angegeben (Konietzko & Teschler 1998).

Bei Nichtakzeptanz oder anderen Formen des Therapieversagens spielen Faktoren wie Qualität des Gerätes (Druckkonstanz, Lautstärke), physiologische Ursachen, mangelnde Aufklärung, Probleme mit der Expiration, zu hoher nCPAP-Druck sowie einige Nebenwirkungen (Trockenheit der Nasenschleimhäute, klaustrophobische Beschwerden) eine entscheidende Rolle. In vielen Fällen kann man ihnen wirksam begegnen.

Die heutige Generation von nCPAP-Geräten erlaubt es dem Arzt festzustellen, wie oft bzw. wie lange der Patient das Gerät verwendet. Durch Auswertung dieser Daten - zusammen mit der (jährlichen) Durchführung von polygraphisch überwachten Kontrollnächten - hat der behandelnde Arzt die Möglichkeit, eventuelle Probleme zu erkennen und mit dem Patienten zu besprechen.

III C.3 Fragen der Evaluation

Eine gesundheitsökonomische Analyse des Krankheitsbildes „Schlaf-Apnoe“ gestaltet sich vor dem Hintergrund der im vorigen Abschnittes skizzierten Einführung in die Problematik ausgesprochen vielschichtig. Aufgrund der fehlenden Daten kann die Evaluierung nicht alle relevanten Bereiche abdecken.

Die folgenden Kernpunkte sind als einige der Determinanten unserer Vorgehensweise zu verstehen. Sie zeigen die Dynamik und Verzahnung der einzelnen beteiligten Komponenten.

- Im Gegensatz zu vielen anderen Krankheiten gibt es keine eindeutige operationale Definition für die Krankheit. Die Festlegung und Bewertung eines Grenzapnoeindices bzw. -hypopnoeindices kann bestenfalls als Richtwert angesehen werden, die Dauer der Apnoephasen und der Grad der Sauerstoffentsättigung im Blut des Patienten sind für die Beurteilung des Gesundheitszustandes ebenso wichtig.
- Zumindest einigen kritischen Reviews zufolge (Wright et al. 1997, Wright & Dye 1995) gibt es derzeit kaum evidente Studien, die das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom als Ursache für kardiopulmonale Begleiterkrankungen verifizieren, bzw. eine Erhöhung der Mortalität nachweisen. In der versorgungsärztlichen Praxis geht man jedoch i.a. von diesen Kausalzusammenhängen aus. Zu diesem Fragekreis gibt es definitiv kein verwertbares Zahlenmaterial. Eine tiefergehende Analyse liefert die Untersuchung über die medizinische Effektivität des nCPAP's.
- Ebenso wenig wie für die Krankheit selbst, gibt es keine exakte Indikation für die „Behandlungsbedürftigkeit“. In der Bundesrepublik Deutschland haben sich die Experten der Schlafmedizin vor einigen Jahren als Fachgesellschaft DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) zusammengeschlossen. Die einzig verfügbaren Angaben über die Zahl der in Deutschland behandlungsbedürftigen Personen bestehen aus einer Schätzung der DGSM und wird mit ca. 800 000 beziffert, wovon 200 000 als dringend behandlungsbedürftig einzustufen seien. Dies entspricht etwa 1% bzw. 0.24% der Gesamtbevölkerung.
- Es gibt keine Angaben über die Inzidenzrate (Neuerkrankungsziffer).
- Bezogen auf bestimmte Bevölkerungsgruppen ist die Prävalenz der Schlaf-Apnoe als sehr hoch einzuschätzen, was die Bereitstellung entsprechender Behandlungskapazitäten erfordert, wenn man grundsätzlich von Behandlungsbedürftigkeit und Effektivität ausgeht.

- Das Schlaf-Apnoe-Syndrom hat - wie auch andere Schlafbezogene Atmungsstörungen - Auswirkungen in arbeitsmedizinischer Hinsicht (Fahrtauglichkeit, etc.).
- Sowohl die endgültige Diagnose als auch das Einleiten der Therapie „nCPAP“ erfordert eine nächtliche kardiorespiratorische Polysomnographie, die aufwendig und teuer ist. Sie wird in Schlaflaboren durchgeführt. Das Einrichten und Unterhalten dieser Schlaflabore verursacht Kosten durch hohen Technik- und Personaleinsatz, Qualitätssicherung und Betrieb. Die Zahl der Schlaflabore in Deutschland steigt seit Jahren kontinuierlich an.
- Die Diagnose und Behandlung des Schlaf-Apnoe-Syndroms gemäss den Richtlinien der NUB-Kommission erfordert ein fachkompetentes Zusammenspiel zwischen Hausarzt, ambulant niedergelassenem Facharzt und der stationären schlafmedizinischen Versorgung.
- Teilstationäre Einrichtungen (Damit meinen wir private, ambulante Schlaflabore, die nicht Bestandteil eines Krankenhauses und damit auch nicht Teil der Krankenhausplanung sind.) werden von den öffentlichen Kostenträgern (GKV) im allgemeinen nicht anerkannt. Die Übernahme von Kosten wird im Einzelfall geprüft.
- Für die Behandlung im stationären Bereich gibt es derzeit keine Regelung der Abrechnung über Fallpauschalen. Die Kostenerstattung erfolgt für die Kliniken lediglich über die Pflegepauschale. Die hohen Laborkosten werden dadurch generell nicht gedeckt.

Im Hinblick auf diese Beobachtungen wird der vorliegende Bericht versuchen, die nachfolgenden Fragen zu erörtern. Bei einigen Punkten wird es dabei wichtig sein, die Ergebnisse und Untersuchungen über die medizinische Effektivität der Polysomnographie und nCPAP-Behandlung, die derzeit parallel untersucht und ausgearbeitet werden, zu Rate ziehen zu können.

1. Wie ist die medizinische Definition des Vorliegens oder der Behandlungsbedürftigkeit eines Schlaf-Apnoe-Syndroms (bei Erwachsenen) einzuschätzen? Ist sie willkürlich gewählt oder aus medizinischer und vor allen Dingen praktischer Hinsicht gerechtfertigt?
2. Können die in Frage (1) skizzierten Überlegungen so angestellt werden, dass sich daraus eine Schätzfunktion für die Anzahl der betroffenen Patienten ableiten lässt?
3. Inwieweit lassen sich die fehlenden Informationen über Prävalenz- und Inzidenzraten durch die Auswertung von retrospektivem Datenmaterial (etwa der Kostenträger) ergänzen? Stimmen die so gewonnenen Zahlenangaben mit denen in der Literatur bzw. mit denen aus dem Ausland bekannten überein oder sind sie vergleichbar?

4. Lässt sich quantifizieren, wie viel der betroffenen erwachsenen Personen mittels nCPAP behandelt werden sollten und welche alternativen Therapien für die anderen Patientengruppen durchzuführen sind?
5. Was ist der Status quo der medizinischen Versorgung des Schlaf-Apnoe-Patienten in der Praxis? Wie ist das Zusammenspiel zwischen Hausarzt, ambulant niedergelassenem Facharzt und stationärer Versorgung? Wie ist dabei die Übereinstimmung mit Empfehlungen von Fachgesellschaften und Instanzen der Gesundheitsversorgung?
6. Welche Rolle spielt dabei die Entscheidung, ob die NUB-Stufe 4 stationär oder teilstationär durchgeführt wird?
7. Welche Strukturen und Mechanismen haben sich durch die Entwicklung der Schlafmedizin zur Sicherung der Qualität bezüglich Diagnostik und Therapie herausgebildet?
8. Welche Kosten entstehen dabei durch welche Maßnahmen? Für welche der angewandten Techniken gibt es medizinisch effektive Alternativen, die kostengünstiger sind?
9. Wie werden die Kosten vergütet bzw. erstattet? Welche Eigeninteressen spielen bei beteiligten Ärzten oder Patienten eine Rolle?
10. Wie ist die Dynamik der hier beschriebenen Systeme? Welchen Einfluss hätte die Ausweitung oder Einschränkung oder Beibehaltung der vorhandenen Kapazitäten (Schlaflaborbetten)? Welche Auswirkungen hätte etwa die vertragsärztliche Zulassung von teilstationären Schlafzentren?
11. Ist angesichts der mangelnden medizinischen Evidenz die Diagnostizierung und Behandlung von Schlaf-Apnoe-Patienten aus gesundheitsökonomischer Sicht vertretbar und sinnvoll?

III C.4 Methodik des Assessments

III C.4.1 Datenbank-Recherchen

Stand der Recherchen: Die Internet-Datenbank-Recherchen fanden im Mai und Juni 1999 statt.

Das *NHS Centre for Reviews and Dissemination*, kurz *CRD*, in York, Great Britain, unterhält drei elektronische Datenbanken. Die Homepage dieses Zentrums findet man unter <http://nhscrd.york.ac.uk>. Die Abfrage-Software erlaubt systematisches Suchen, auch das logische Verknüpfen der Ergebnisse mehrerer Abfragen (search history).

The Cochrane Collaboration bietet ebenfalls mehrere Datenbanken zum Recherchieren an. Zusammen mit der Abfrage-Software, dem sog. Knowledge Finder findet man diese unter <http://cochrane.kfinder.com>.

Beide oben genannten Stellen bieten Zugriffe auf die Datenbank DARE.

Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)

Diese Datenbank enthält in erster Linie systematische Übersichtstitel zu dem Bereich „Effektivität gesundheitspolitischer Maßnahmen“.

Suchverlauf: Eine einfache Suche in allen Feldern nach [sleep] ergab lediglich 24 Treffer, so dass keine systematischen Einschränkungen nötig waren. Die Durchsicht dieser 24 Ergebnisse lieferte sieben potenziell relevante Publikationen:

1. Bridgman & Dunn. Surgery for the treatment of obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library (Cochrane Review) 1998
2. Schmidt-Nowara et al. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995
3. Sher et al. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996
4. Laser uvulopalatoplasty as a treatment for obstructive sleep apnea and snoring. The Alberta Implementation Committee for Health Technology Assessment. Tech-Brief 1995

5. Wright and Dye. Systematic review on obstructive sleep apnoea: its effect on health and benefit of treatment. Nuffield Institute for Health 1995
6. Wright et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *British Medical Journal* 1997
7. Wright and White. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library (Cochrane Review) 1999

NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)

Auch hier werden Titel gehalten, die sich auf Kosten-Analysen, Effektivität und Kosten-Nutzen-Rechnungen beziehen. Als Datenbank für Ökonomische Evaluationen ist die NHSEED für diese Studie besonders wichtig.

Suchverlauf: Eine einfache Suche in allen Feldern nach [sleep] ergab lediglich 16 Treffer, von denen fünf als potenziell relevant eingestuft wurden.

1. Crawford. Clinical economics and sleep disorders. *Sleep* 1997
2. Epstein and Dorlac. Cost-effectiveness analysis of nocturnal oximetry as a method of screening for sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 1998
3. Kryger et al. Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996
4. Utley et al. A cost-effective and rational surgical approach to patients with snoring, upper airway resistance syndrome, or obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1997
5. Von der Schulenburg. Measuring the unmeasurable - the role and importance of quality of life measurement in economic evaluations of sleep disorder treatment. *European Psychiatry* 1995

Health Technology Assessment Database (HTA)

Diese Datenbank verwaltet die Zusammenfassungen von Arbeiten, die sowohl bei den Mitgliedern des Zusammenschlusses INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) oder bei anderen Institutionen des HTA-Sektors entstehen. Das bedeutet auch, dass vorwiegend Daten über HTA-Berichte gespeichert sind.

Suchverlauf: Gesucht wurde ebenfalls in allen Feldern nach [sleep], was insgesamt elf Treffer ergab, von denen zehn relevant sein könnten. Das Rechercheergebnis zeigt auch, dass verschiedene Aspekte des Schlaf-Apnoe-Syndroms im vergange-

nen Jahrzehnt in mehreren Untersuchungen durch weltweit verteilte HTA-Agenturen thematisiert worden sind.

1. Validation of simplified diagnostic techniques for the sleep apnea-hypopnea syndrome. Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA)
2. Treatment of obstructive sleep apnea: an overview - nonsystematic review. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 1995
3. Diagnosis of sleep apnea - systematic review. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1999
4. Sleep apnea syndrome: polysomnography in preterm infant. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT)
5. Sleep apnea syndrome (V): telemedicine in the management of sleep apnea syndrome - systematic review. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT) 1996
6. Continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome. Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR)
7. Treatment of obstructive sleep apnea. Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC) 1993
8. Polysomnography and sleep disorder centers. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1991
9. Evaluation of the application of nocturnal nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in the treatment of obstructive sleep apnea. L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Santé (ANAES) 1999
10. Long-term oxygen therapy and mechanical ventilation at home (Oxygenaterapia). Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (AETS) 1995

The Cochrane Library: Hierbei handelt es sich um eine Sammlung von Titeln unter Federführung der *Cochrane Collaboration*. Archiviert werden hauptsächlich kontrollierte und randomisierte kontrollierte Studien, systematische Reviews und Metaanalysen. Im Vordergrund stehen damit Untersuchungen über Effektivität medizinischer Techniken.

Suchverlauf: Eine einfache Suche nach [sleep apn?ea] führte zu 15 Treffern, von denen lediglich zwei als relevant anzusehen sind. Diese sind identisch mit den beiden Referenzen, die in der Trefferliste der DARE-Suche mit dem Vermerk „The Cochrane Library“ versehen sind.

HEALTHSTAR

Die Datenbank HEALTHSTAR verwaltet in erster Linie nichtklinische Aspekte des Gesundheitswesens, darunter Verwaltung, Finanzierung, Qualitätssicherung und Bewertung. Da alle Zitate aus MEDLINE zu diesen Themen in HEALTHSTAR übernommen werden, ist es im Rahmen dieser Untersuchung nicht notwendig, in MEDLINE zu recherchieren. HEALTHSTAR wird monatlich aktualisiert.

Die Literatursuche ist im Anhang detailliert beschrieben und liefert zunächst einmal 47 Resultate.

Excerpta Medica Data BASE (EMBASE)

Unter anderen Fachgebieten sind in EMBASE auch Gesundheitsökonomie vertreten. Da in EMBASE europäische Zeitschriften eher berücksichtigt werden, liegt der „Überlappungsanteil“ zu HEALTHSTAR bzw. MEDLINE nicht sehr hoch.

Die Recherche ist im Anhang detailliert beschrieben und liefert zunächst einmal 42 Ergebnisse.

III C.4.2 Einige ergänzende Monographien

Neben den aktuellen Arbeiten, die im Wissenschafts- und Forschungsbereich entstehen, ist es unumgänglich auch die Übersichtswerke zu Themen wie „Schlaf-Apnoe“, „Kosteneffektivität“, „Bewertungstechniken“ und „Methodik von Health Technology Assessments“ zu berücksichtigen.

Über die verwendeten Standardwerke gibt die Tabelle 73 Auskunft.

Tabelle 73: Zugrundegelegte Übersichtswerke

Monographie bzw. Aufsatzsammlung	Informationsgehalt
Hermann 1997	Schlaf-Apnoe als gesellschaftliches Konstrukt, Allgemeines zur Schlaf-Apnoe
Peter et al. 1995	Allgemeine Informationen zur Schlaf-Apnoe
Konietzko & Teschler 1998	Umfassende Informationen zu Schlafstörungen, zur Schlaf-Apnoe und zu technischen Details der Diagnose und Behandlung
Kirsten & Hein 1995	Patienteninformationen
Drummond et al. 1997	Ökonomische Bewertung medizinischer Technologien
Sloan 1996	Ökonomische Bewertung medizinischer Technologien
Gold et al. 1996	Ökonomische Bewertung medizinischer Technologien
Lühmann et al. 1999	Richtlinienkatalog zur Verfahrensbewertung in der Medizin

Monographie bzw. Aufsatzsammlung	Informationsgehalt
Siebert et al. 1999	Richtlinienkatalog zur Verfahrensbewertung in der Medizin
Schoeffski et al.	Grundlagen der Gesundheitsökonomischen Evaluation

III C.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Formale Abgrenzungskriterien

Es können nur Arbeiten berücksichtigt werden, die eine gewisse Aktualität aufweisen. Die Beurteilung von Kosten ist im hohen Maße zeitabhängig. Einflussfaktoren wie verschiedene Währungen oder Diskontierungen können zwar rechnerisch, zumindest mit einer gewissen Genauigkeit, behoben werden; andere Determinanten jedoch, wie etwa der Preisverfall bei technologischen Entwicklungen oder Änderungen in den Personalkosten, sind buchungstechnisch nicht immer reparabel.

Zudem sind die zu untersuchenden Techniken - aufgrund von Weiterentwicklungen - selbst einem zeitlichen Wandel unterworfen und daher oftmals über längere Zeit hinweg nicht mehr vergleichbar.

Im wesentlichen werden wir nur Publikationen berücksichtigen, die nicht älter als fünf Jahre sind, in Ausnahmefällen, wenn etwa der Informationsgehalt sehr wichtig und hoch ist, werden wir die Grenze auf maximal zehn Jahre festlegen. Für Informationen aus dem epidemiologischen Sektor können durchaus auch ältere Arbeiten berücksichtigt werden.

Es werden grundsätzlich nur solche Veröffentlichungen zugrundegelegt werden können, die in englischer oder deutscher Sprache verfasst sind. Wegen seiner Bedeutung werden wir auch einen in französisch abgefassten HTA-Bericht besprechen.

Inhaltliche Abgrenzungen

Es sollen vorrangig solche Publikationen berücksichtigt werden, die Informationen über direkte oder indirekte Kosten der untersuchten Diagnose- und Therapieformen enthalten.

Die Angaben über direkte Kosten sind - erwartungsgemäß - in den wissenschaftlichen Zeitschriftenartikeln nicht sehr reichhaltig vorhanden. Zur Ermittlung dieser Daten sollen entsprechende Institutionen, wie die Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV), die Privaten Krankenversicherungen, verschiedene Schlafzentren und Schlaf-

labore, sowie Fachverbände und Selbsthilfegruppen zu Rate gezogen werden. Hilfreich können zudem Informationen über epidemiologische Daten wie Prävalenz und Inzidenz der Schlaf-Apnoe sein.

Die zu untersuchende Form der Diagnose ist die Polysomnographie. Im diagnostischen Vorfeld werden, wie im Abschnitt III C.2 beschrieben, auch ambulante Screening-Verfahren eingesetzt. Als Therapieform betrachten wir ausschließlich das nCPAP. Diese Technik stellt in der Praxis die Therapie der Wahl dar, in dieser Frage herrscht auch in der Fachwelt Einigkeit.

Schließlich werden wir nur die Diagnostizierung und Behandlung von Erwachsenen betrachten. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom tritt auch bei Kleinkindern und sogar Säuglingen auf, diese Untersuchung würde jedoch in einen komplett neuen Fragekreis führen (Zusammenhang zu plötzlichem Kindstod, etc.).

III C.4.4 Kontakt zu Experten

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Unter der URL www.uni-marburg.de/sleep/dgsm/welcome.htm präsentiert sich die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) im Internet. Die in der Schlafmedizin tätigen Fachleute haben sich 1987 zu einem „Arbeitskreis Schlafmedizin“ zusammengeschlossen aus dem 1992 die „Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin DGSM“ hervorging. Seit 1997 hat die DGSM mehr als 1000 aktive Mitglieder.

Die Schlafmedizin besteht aus vielen Fachgebieten. Der Vorstand der DGSM setzt sich daher aus den verschiedenen Disziplinen zusammen. Innere Medizin, Pneumologie, Neurologie, Psychiatrie und Psychologie sind regelmäßig vertreten.

Zu den wichtigsten Aufgaben der DGSM gehören u.a.

- Akkreditierung von Schlafmedizinischen Zentren im Rahmen der Qualitätssicherung. Die Vorgehensweisen und Vorgaben der DGSM im Rahmen dieser Begutachtung sind im Anhang beschrieben.
- Erarbeitung und Empfehlungen für technische, diagnostische und therapeutische Standards. Daher sind die aktiven Mitglieder in mehreren Arbeitsgruppen und Kommissionen organisiert.
- Durchführung eines Informations- und Datenaustauschs unter den akkreditierten Schlafzentren durch Einführung einer elektronischen Vernetzung. Diese ist Be-

standteil eines Maßnahmenkataloges zur Qualitätssicherung in der Schlafmedizin. Konzeptionelles Vorbild für die Vernetzung der Schlafzentren ist ein von der EU im Rahmen des Programms „Telematics in Health Care“ gefördertes Projekt mit Namen „European Neurological Network (ENN)“.

Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin unterhält zudem eine Arbeitsgruppe „Apnoe“ (Vorsitz: Prof. Dr. Rühle, Klinik Ambrock, Hagen), die ebenfalls betont interdisziplinär zusammengesetzt ist und sich um die Kontinuität von Qualität und Entwicklung der Schlafmedizin in den Zentren bemüht. Eine Untereinheit erarbeitet die aktuellen Kosten, eine weitere begutachtet die Qualität der Kurse gemäss der NUB Richtlinien in den Zentren. Richtlinien zur ambulanten und stationären Diagnostik der schlafbezogenen Atmungsstörungen wurden publiziert. Erfahrungen mit ambulanten Diagnostiksystemen wurden gemeinsam mit der AG-Methodik erstellt. Eine Dokumentation über komplizierte nCPAP-Einstellungen liegt zur Publikation vor. Empfehlungen zu psychophysiologischen und zu kardiopulmonalen Aspekten in der Diagnostik sind unter Einbeziehung von Vertretern anderer Arbeitsgruppen in Planung.

Arbeitsgemeinschaft für angewandte Schlafmedizin (AfaS e.V.)

Im ambulanten Bereich hat sich im September 1994 die Arbeitsgemeinschaft für angewandte Schlafmedizin (AfaS e.V.) mit der Zielsetzung der Förderung der Schlafmedizin, begründet. Laut Selbstdarstellung (im Juli 1998) der AfaS stehen die qualitative adäquate und effektive, sowie ökonomische Versorgung von Patienten mit Schlafstörungen im Vordergrund.

Die Arbeitsgemeinschaft zählt bundesweit ca. 200 (überwiegend ärztliche) Mitglieder (auch Psychologen, Vorstände von Selbsthilfegruppen, Physiotherapeuten, etc.).

Aus Sicht der AfaS ist Schlafmedizin in erster Linie ambulant. Sie etabliert und kontrolliert die Qualitätsstandards der ambulant arbeitenden Schlaflabore und ist Herausgeber der ersten deutschen schlafmedizinischen Zeitschrift „Atmung und Schlaf“.

Nach eigenen Angaben erstrecken sich die Aktivitäten der AfaS auf:

- Koordination der schlafmedizinisch organisierten Aktionen im ambulanten Bereich,
- Politische und rechtliche Interessenvertretung der Mitglieder,
- Regelmäßige Information der Mitglieder der AG über den Stand der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung,
- Information der Öffentlichkeit über die Schlafmedizin,

- Beratung und Information der betroffenen Patienten,
- Qualitätssicherung,
- Durchführung von Schulungsveranstaltungen,
- Verbesserung der Qualität und Wirtschaftlichkeit der medizinischen Versorgung von Patienten mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Kontakte mit Schlafzentren bzw. Schlaflaboren

Das von uns befragte Fachpersonal von verschiedenen Schlaflaboren und Schlafzentren erklärte sich ausnahmslos bereit, entsprechende Auskunft zu erteilen. Die Befragungen wurden teils telefonisch und teils vor Ort durchgeführt. Unsere Fragen bezogen sich in erster Linie darauf, wie mit den Patienten im allgemeinen verfahren würde. Teilweise fragten wir auch nach Bettenanzahl, Wartezeiten und Verweildauern.

Durch diese Art der Informationsgewinnung hatten wir Gelegenheit, uns einen Eindruck vom praktischen Geschehen machen zu können; es handelte sich nicht um Erhebungen im streng empirischen Sinne.

III C.4.5 Daten aus dem ambulanten und stationären Sektor

Zur Evaluation spezieller Fragestellungen bezüglich des Geschehens im ambulanten Bereich wurde retrospektives Datenmaterial der KBV verwendet.

Weiterhin konnten Datensätze über Krankenhausfälle in den Bundesländern Schleswig-Holstein und Sachsen-Anhalt aus den Jahren 1997 und 1998 beschafft und ausgewertet werden.

Die Gewinnung von Daten bei gesetzlichen Krankenkassen und privaten Krankenversicherungen, die die Diagnose und Therapie der Schlaf-Apnoe betreffen, erwies sich als eingeschränkt erfolgreich. Aufgrund der hohen Heterogenität in den Strukturen war es nicht möglich, Fälle zu generieren, die als repräsentativ für die Erkrankten in der gesamten Bundesrepublik gelten können. Dennoch lieferten die uns zugänglichen Krankenhausfallzahlen tendenzielle Erkenntnisse.

III C.4.6 Sonstige Informationen aus dem Internet

Mit Hilfe geeigneter WWW-Suchmaschinen und einfachen Suchbegriffen wie zum Beispiel [Schlaf-Apnoe] lassen sich einige Web-Sites ausfindig machen, die durchaus verwertbare Informationen liefern. So findet man etwa Homepages der Fachgesellschaft DGSM, von Selbsthilfegruppen, von Forschungsinstituten, von ambulanten, teilstationären oder stationären Schlafzentren. Zudem erhält man Listen von Schlaflaboren oder Listen von Arztpraxen mit ambulanten Screening-Geräten.

Soweit diese Informationen für die Ausarbeitung dieses Berichts verwendet wurden, wird stets an entsprechender Stelle darauf hingewiesen und die Quelle angegeben.

III C.4.7 Grundsätze der gesundheitsökonomischen Evaluation

Zur Analyse von diagnostischen und therapeutischen Intervention sind zunächst unterschiedliche Vorgehensweisen denkbar. Diese unterscheiden sich im wesentlichen darin, wie und welche ökonomischen (kosten-, nutzen- oder qualitätsbezogenen) Größen man miteinander vergleicht und bewertet.

Kosten-Analyse

Diese Strategie ist die einfachste Form der Evaluation. Man bestimmt die für eine medizinische Maßnahme anfallenden Kosten etwa pro Jahr (Prävalenz-Ansatz) oder für die Restlebenszeit eines Patienten nach der Diagnosestellung (Inzidenz-Ansatz).

Die aufgrund dieser Analyse zu treffende Entscheidung leitet sich anschließend aus dem Ergebnis einer Kosten-Minimierung (engl. „cost-minimization analysis“, CMA) ab. Unter der Annahme, dass (mindestens) zwei verschiedene Therapien zu dem gleichen gesundheitsverbessernden Erfolg führen, wählt man diejenige, die die geringeren Kosten verursacht. Diese Annahme wird sicher nur in wenigen Fällen gerechtfertigt sein, ist sie nicht erfüllt, so wird die kosten-minimale Therapie nicht zwangsläufig die effektivere sein.

Maßnahmen, die gleichzeitig Kosten und Nutzen erhöhen (oder erniedrigen) sind mit dieser Methode nicht vergleichbar.

Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse (engl. „cost-effectiveness analysis“, CEA) als Bewertungsverfahren schließt die erzielte Effektivität einer therapeutischen Intervention in

die Betrachtung mit ein. Das sich stellende Problem ist hierbei, die Effektivität einer medizinischen Maßnahme in Form einer geeigneten Maßzahl zu bewerten. Im Fragenkreis der Schlafbezogenen Atemstörungen haben sich hier z. B. der „Epworth sleepiness test“ und der „Multiple sleep latency test (MSLT)“ bewährt. Beide messen die Tagesschläfrigkeit der Patienten.

Das aus den beiden Maßzahlen für „Kosten“ und „Effektivität“ gebildete Zahlenpaar repräsentiert im zweidimensionalen Koordinatensystem einen Punkt. Der Vergleich zweier Maßnahmen vollzieht sich nun über die Beurteilung der Lage der beiden korrespondierenden Punkte zueinander. So ist eine Verringerung der Kosten bei Nichtverringerung der Effektivität und eine Erhöhung der Effektivität bei einer Nichterhöhung der Kosten als positiv zu beurteilen; ein entsprechend umgekehrter Effekt ist nachteilig.

Zur Beurteilung von anderen Konstellationen benötigt man zusätzliche Informationen oder wenigstens geeignete Gewichtungen der beiden Dimensionen, was die Berechnung eines Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses erlaubt.

Kosten-Nutzwert-Analyse

Bei der Kosten-Nutzwert-Analyse (engl. „cost-utility analysis“, CUA) handelt es sich um eine spezielle Form der Kosten-Effektivitäts-Analyse. Berücksichtigt man die für den Patienten letztendlich entscheidenden Faktoren wie Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung, so erschließt sich das Konzept der sogenannten „QALY's“ (quality adjusted life year), die „qualitätskorrigierten Lebensjahre“. Ein QALY entspricht dem (umgerechneten) Nutzen für das Individuum, eine Lebensverlängerung in vollkommener Gesundheit um ein Jahr zu erfahren.

Kosten-Nutzen-Analyse

Die bisher genannten Methoden und analytische Verfahren unterliegen der Einschränkung, dass die gewonnenen Aussagen stets relativ sind, d.h. zwischen zwei oder mehr medizinischen Techniken findet eine Bewertung statt, die den Nutzen und die Kosten der Maßnahmen untereinander vergleicht. Die Kosten-Nutzen-Analyse versucht hingegen, zu einer absoluten Bewertung einer Maßnahme zu gelangen.

Für den Patienten ist der Nutzen einer medizinischen Maßnahme und damit die Gesundheit im allgemeinen mehrdimensional (Veränderung der Lebenserwartung, Verringerung von Schmerzen, allgemeine Befindlichkeit, u.s.w.). Erst die Umrechnung des Nutzens in Geldeinheiten erlaubt es, einen absoluten Index zu generieren.

Zur monetären Bewertung von Änderungen der Mortalität stehen zwei Ansätze zur Verfügung, der Humankapitalansatz und der Ansatz der Zahlungsbereitschaft. Die Analyse und Ermittlung von individuellen Zahlungsbereitschaften wird als adäquate Bewertung sowohl von Mortalitäts- als auch von Morbiditätsänderungen verstanden. Kernpunkt der Ermittlung der Zahlungsbereitschaft ist hierbei die Befragung der Patienten.

Bei der Erfassung der Kosten werden folgende Kategorien unterschieden:

1. Kosten für die Krankenversicherung / direkte medizinische Kosten
 - a. Konsultationen/Maßnahmen im ambulanten (diagnostischen) Bereich
 - b. Stationäre/teilstationäre Aufenthaltstage
 - c. Hilfsmittel (Atemmaske, nCPAP-Gerät, etc.)

2. Kosten im Umfeld des Patienten
 - a. Direkte Kosten
 - i. Zuzahlungen
 - ii. Betrieb der medizinischen Geräte
 - iii. An-, Abreise für Patient/Besuch
 - b. Indirekte Kosten
 - i. Arbeitsausfall (Produktionsverlust)
 - ii. Verlust an nichtproduktiver Zeit
 - c. Nicht messbare, bzw. unbestimmte Kosten
 - i. Schmerzen, bzw. Unwohlsein
 - ii. Verlust bzw. Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Lebensqualität

Werden alternative Therapien in Anspruch genommen, so kann dies zu zusätzlichen Kategorien bei der Entwicklung der Kosten führen; so sind - etwa für eine medikamentöse Therapie - auch Kosten für Arzneimittel zu berücksichtigen.

III C.4.8 Leitfaden für die vorliegende Kostenevaluation

Grundsätzlich sollte eine gesundheitsökonomische Bewertung einer medizinischen Technologie zuerst der Frage nachgehen, ob man sich - aus sozialmedizinischer und ökonomischer Sicht - generell für oder gegen eine Behandlung entscheiden sollte. Dass aber - unabhängig vom Resultat der gesundheitsökonomischen Analyse - der Arzt sich im Einzelfall für eine Behandlung entscheidet, ist ganz natürlich. Die Legitimität für diese Einzelfallentscheidung ist insbesondere dann hoch, wenn die Streuungen in der Ausprägung der Krankheit oder Krankheitssymptome groß sind.

Im Fall des Schlaf-Apnoe-Syndroms sind die diesbezüglichen Forschungsfragen deshalb so interessant, weil eine klare Beantwortung aufgrund der äußerst diffusen Ausprägungen, Begleiterscheinungen und sozialen Auswirkungen praktisch nicht möglich ist. Dieser Zustand findet eine Entsprechung in der Beobachtung, dass die Antworten und Stellungnahmen heftig umstritten sind.

Betrachten wir beispielsweise den Aspekt der Fahrtüchtigkeit von Schlafapnoikern, mit der sich eine Reihe von Untersuchungen befassen (siehe etwa Findley 1996 oder die Übersicht in Wright et al. 1997). Eine Analyse bezüglich der Frage, welche Folgekosten durch eine erfolgreiche Therapie aufgrund verminderter Verkehrsunfälle eingespart werden können, ist mangels Daten und Veröffentlichungen nicht möglich. Dennoch wird man einem durch erhöhte Tagesschläfrigkeit gefährdetem Berufsfahrer die Behandlung ohne zu zögern sofort gewähren.

Der Mangel an methodisch verwertbaren Daten und Literatur (man vergleiche auch die Bemerkungen über den Stand der Literatur in NHMCR (1998) lässt eine Evaluation des Bereiches „Behandlungsbedürftigkeit“ nicht zu.

Dennoch hat sich in den letzten Jahren ein gewisser schlafmedizinischer Standard herausgebildet, gemäss dem die Diagnostizierung und ggfs. Therapie der Schlaf-Apnoe erfolgt.

Die vorgelegte gesundheitsökonomische Evaluation soll sich sowohl über den Bereich der Diagnose als auch über die Behandlung des Schlaf-Apnoe-Syndroms erstrecken. Aus bereits dargelegten Gründen gehen wir davon aus, dass sich der diagnostische Teil gemäss den NUB-Richtlinien entwickelt und dass als therapeutische Maßnahme der Standardtherapie „nCPAP“ angewendet wird.

Alle Hinweise und Informationen sprechen dafür, dass die nächtliche, komplette, kardiorespiratorische Polysomnographie die Diagnosetechnik der Wahl darstellt. Dies belegen sowohl relevante Literatur, Gespräche mit Experten, als auch die Ergebnisse der Untersuchung der medizinischen Effektivität.

Die Polysomnographie stellt - seit vielen Jahren - sowohl in der Praxis als auch gemäss den Empfehlungen und Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und

Krankenkassen das Instrument für die endgültige Diagnostizierung von Schlaf-Apnoe-Patienten dar. Es wird daher *nicht* darum gehen, dieses Diagnoseverfahren gegen eine Alternative zu evaluieren. Wir werden vielmehr versuchen zu beschreiben, wie die Kosten entstehen, wie die Vergütungs- und Finanzierungssysteme gestaltet sind und wie die Prävalenz geschätzt werden kann. Unter Umständen können daraus Informationen für gesundheitspolitische Entscheidungen gewonnen werden, insbesondere bezüglich der Frage, ob und inwieweit das Angebot von Leistungen aus dem stationären in den ambulanten Sektor verlegt werden kann.

Eine ganz ähnliche Situation ist für den therapeutischen Bereich gültig. Die Behandlung des Schlaf-Apnoe-Patienten mit einer nasalen kontinuierlichen Überdrucksbeatmung (nCPAP) ist der Goldstandard. Andere Therapien werden zwar diskutiert, aber auch hier ist sich die Fachwelt einig, dass es derzeit keine Alternative gibt. Dieser Frage wollen wir ebenfalls nicht nachgehen. Dennoch bedarf es einer übersichtlichen Darstellung dessen, wie Kosten entstehen, und an welchen Stellen sie womöglich vermeidbar sind. Auch hierbei wird es nutzbringend sein, die Vergütungssysteme zu analysieren.

Obwohl die formulierten Fragen der Evaluation dies womöglich suggerieren, ist es nicht möglich, eine exakte Bewertung der Kosten gemäss o.a. Systematik abzuleiten. Dies gilt insbesondere für die indirekten Kosten.

Ein vorausschauender Blick auf die im nächsten Abschnitt als relevant herausgefilterte Literatur zeigt, dass die verschiedenen Studien darüber hinaus völlig unterschiedliche Untersuchungsziele verfolgen. Die einzelnen Arbeiten sind somit nicht direkt miteinander vergleichbar bzw. in ihren Aussagen aggregierbar.

Ein weiterer entscheidender Punkt in unseren Überlegungen ist der, inwieweit wir strenge methodische Maßstäbe als Ausschlusskriterien heranziehen. Eine rigorose Herangehensweise würde dazu führen, dass nahezu alle Arbeiten ausgeschlossen werden müssten. Mangels Ergebnisse wollen wir uns jedoch auf den Standpunkt stellen, dass es besser ist, auch methodisch weniger belastbare Informationen zumindest inhaltlich qualitativ zu verwenden.

Die Auswertung der relevanten und verfügbaren Arbeiten liefert leider nur einen geringen Beitrag zur Beantwortung unserer Fragen. Wir werden daher versuchen, die vorhandenen Lücken durch die Analyse empirischen Datenmaterials weitgehend zu schließen. Dabei sind allerdings weitere Hochrechnungen und Abschätzungen nötig.

Bezüglich der Fragen über die Diagnose stehen uns Abrechnungszahlen der KBV zur Verfügung. Einen Anhaltspunkt über Patientenströme im stationären Sektor geben uns die verfügbaren Krankenhausfalldaten der AOK.

III C.5 Ergebnisse

III C.5.1 Relevante Literatur

Die Beurteilung der Literatur-Trefferlisten gemäss den oben zitierten Ein- und Ausschlusskriterien hinterlässt die nachfolgend beschriebenen Arbeiten.

Diagnose: Drei Studien zur Diagnostik, davon eine Simulation und zwei retrospektive Studien

Therapie: Zwei Studien zur therapeutischen Behandlung mittels nCPAP, davon ein HTA-Bericht, der in niederländischer Sprache vorliegt und daher nur aufgrund seiner englischen Zusammenfassung besprochen wird

Weitere Aspekte: Vier Artikel über verschiedene gesundheitsökonomische Aspekte des Schlaf-Apnoe-Syndroms, davon ein Übersichtsartikel und drei retrospektive Studien

HTA-Reports: Zwei HTA-Reports zur Effektivität und Kosten-Effektivität von nCPAP, davon ein Report zur Kosten-Effektivität der Therapie im Vergleich zu chirurgischen Maßnahmen

III C.5.2 Studien zur Diagnose der Schlaf-Apnoe

Chervin et al. (1999) Cost-utility of three approaches to the diagnosis of sleep apnea: Polysomnography, home testing, and empirical therapy

Kategorie: Simulation

Evaluationsziel: Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms, Kosten-Nutzwert-Analyse von drei verschiedenen Verfahren

Datenmaterial: Verwendet wurden die Grunddaten von Patienten, die mit diagnostizierter obstruktiver Schlaf-Apnoe in Schlafzentren eingewiesen wurden, um daraus Parameterbereiche für eine Computersimulation ableiten zu können. Es wurden 1000 Patienten simuliert. Vornehmlich handelt es sich um Männer, die zwischen fünfzig und sechzig Jahre alt sind. Weitere Angaben werden nicht gemacht. Es werden die Daten über die ersten fünf Jahre nach der Diagnostik verwendet.

Zusammenfassung, Beurteilung: Die Autoren untersuchten in dieser amerikanischen Studie drei verschiedene Diagnosetechniken im Sinne einer Kosten-Nutzwertrechnung. Diese sind die Polysomnographie, das ambulante Screening zuhause oder der Verzicht auf den Test, womit die Therapiedurchführung nur aufgrund der Anamnese und des klinischen Verdachts ohne apparative Diagnostik gemeint ist.

Die durchschnittlichen Kosten pro Patient für die drei Verfahren werden mit US-\$ 4 210, US-\$ 3 460 bzw. mit US-\$ 3 020 für den gesamten Fünfjahreszeitraum taxiert. Es werden nur direkte medizinische Kosten erfasst. Diese beinhalten sowohl die Diagnose (je nach Verfahren), ggfs. die Einstellung auf das Therapiegerät, die Versorgung mit Gerät und Atemmaske, sowie weitere Kontrollbesuche für einen Zeitraum von fünf Jahren.

Dem gegenüber steht der in QALY's gemessene Nutzen im Simulationszeitraum von fünf Jahren. Der Nutzen der drei verschiedenen Verfahren unterscheidet sich nicht stark und wird mit 4,019 QALY's, 3,955 QALY's und 3,934 QALY's angegeben. Als zu Grunde liegender Gesundheits-Nutzwert-Gewinn (vor und während der Therapie) werden die aus der Literatur (Tousignant 1994) bekannten Werte verwendet.

Eine Verrechnung dieser Kalkulationen mit den ermittelten Häufigkeiten und den publizierten oder ermittelten QALY's führt zu dem Ergebnis, dass die Polysomnographie im Vergleich zum häuslichen Screening einen Wert von US-\$ 13 431/QALY, gegenüber dem Testverzicht einen Wert von US-\$ 9 165/QALY erreicht.

Die Werte für die Kosten per QALY gelten - vergleicht man sie mit den entsprechenden Werten anderer medizinischer Interventionen - als kosteneffektiv.

Die Sensitivität und Spezifität des ambulanten Screenings zuhause werden als Parameter aus den Intervallen 0,80 bis 0,95 und 0,70 bis 0,96 angegeben. Für die Polysomnographie ist angenommen worden, dass sowohl Sensitivität als auch Spezifität im Bereich von 0,95 bis 1,00 liegen.

Angaben über ein Preisniveau werden nicht gemacht. Alle Berechnungen beinhalten eine Diskontrate von 3%.

Epstein & Dorlac (1998) Cost-effectiveness Analysis of Nocturnal Oximetry as a Method of Screening for Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Kategorie: Retrospektive Studie

Evaluationsziel: Kosten-Analyse für die Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms, verglichen werden die nächtliche Pulsoximetrie mit der Polysomnographie bzw. mit „Teilnachtstudien“.

Datenmaterial: Ausgewertet wurden die retrospektiven Daten von 100 Patienten mit Verdacht auf schlafbezogene Atmungsstörungen eines Schlafzentrums. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen betrug 93 zu sieben im Alter von 19 bis 72 Jahren (Durchschnitt: 39.3 Jahre) mit einem Body-Maß-Index (BMI) von 28.2 ± 4.4 (Durchschnitt \pm Standardabweichung) (kg/m^2). Vorwiegend handelte es sich um Militärpersonal im aktiven Dienst, sowie deren Familienangehörige und auch pensioniertes Personal. Die Überweisungen ins Schlafzentrum erfolgten durch Hausärzte.

Zusammenfassung, Beurteilung: Die Kosten für Pulsoximetrie bzw. Polysomnographie wurden durch telefonische Anfragen in verschiedenen regionalen Schlafzentren ermittelt und mit US-\$ 294 ± 170 bzw. US-\$ $1\,123 \pm 113$ angegeben.

Bei 53 der 100 Patienten wurde mittels Polysomnographie ein Schlaf-Apnoe-Hypopnoe-Syndrom mit durchschnittlichem AH-Index von $32,3 \pm 22,1$ festgestellt. In Abhängigkeit vom Beurteilungskriterium und dem BMI der Patienten konnten durch Pulsoximetrie Sensitivitätsraten von 73,6% bis 100% und Spezifitätsraten von 37,5% bis 89,4% ermittelt werden.

Die Kosten-Analyse berücksichtigt, dass für die durch Oximetrie positiv erkannten Patienten zur endgültigen Abklärung eine Polysomnographie durchgeführt wird, was dazu führt, dass die Kostenersparnis nicht sehr hoch ist.

Die Idee der Teilnachtstudie besteht darin, beide Polysomnographien (Diagnose und Einstellung) in einer Nacht durchzuführen, was - nach dieser Studie - bei schweren Erkrankungen oder Patienten mit hohem BMI erfolgreich ist.

Die Autoren berechnen die durchschnittlichen Kosten (Diagnose und ggf. Einstellung) pro Patient mit US-\$ $1\,675,29$ (Polysomnographie), US-\$ $1\,718,19$ (Pulsoximetrie) und US-\$ $1\,482,36$ (Teilnacht). Dabei wird zugrundegelegt, dass nach einem Positivbefund der Pulsoximetrie eine Polysomnographie durchgeführt wird (Stufendiagnostik) und dass bei positiv befundener Schlaf-Apnoe eine nCPAP-Einstellung erfolgt. Dabei können Kosten durch die Teilnacht eingespart werden. Kosten für Gerät und Maske wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden nur direkte medizinische Kosten errechnet. Aufgrund der fehlenden technischen Genauigkeit erachten die Autoren die Pulsoximetrie als nicht kosten-effektiv. Es handelt sich um eine reine Kostenanalyse. Angaben über etwaige Nutzen werden nicht gemacht.

Allerdings ist zu beachten, dass die Prävalenz in der Stichprobe dieser Studie sehr hoch ist. Bei einer geringeren Prävalenz verbessert sich die Filterfunktion der Pulsoximetrie, so dass der Kostenvorteil zu Gunsten der Pulsoximetrie umschlagen könnte. Ohne die Übertragbarkeit der Studie auf Deutschland allzu stark strapazieren zu wollen, spricht die Studie für die Kosteneffektivität der Stufendiagnostik.

Pradhan et al. (1996) Screening for obstructive sleep apnea in patients presenting for snoring surgery

Kategorie: Retrospektive Studie

Evaluationsziel: Kosten-Analyse für die Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms, verglichen werden die Polysomnographie mit der Auswertung von klinischen Daten und mit der Auswertung von klinischen Daten und zusätzlicher Pulsoximetrie.

Datenmaterial: Ausgewertet werden die retrospektiven Daten von 150 Patienten eines Schlafzentrums in Belmont/Mass. im Zeitraum von August 1994 bis Februar 1995. Die Patienten füllten zwei standardisierte Fragebogen aus, den SF-36 und ein spezielles schlafbezogenes Formular (PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index) mit 19 Fragen. Alle Patienten wurden polysomnographisch untersucht. Dadurch erwiesen sich 56,6% als Schlafapnoiker ($AHI \geq 10$).

Für das Diagnoseverfahren allein aufgrund der klinischen Untersuchung wurden die Variablen „Geschlecht“, „BMI“, „Schnarchhäufigkeit“ und „Alter“ als Prädiktoren zur Bestimmung der Erkrankungswahrscheinlichkeit ermittelt (logistische Regression). Für die Diagnose aufgrund der Pulsoximetrie wurden die Variablen „Sauerstoffsättigung“, „BMI“ und „SF-36-Index“ als erklärend herangezogen.

Zusammenfassung, Beurteilung: Eine zu hundert Prozent sensitive Diagnostizierung aufgrund der klinischen Untersuchung erreichte eine Spezifität von nur 19% wohingegen die zusätzliche Pulsoximetrie die Spezifität auf 31% erhöht und damit Kosten senkt. Die als verdächtig eingeordneten Patienten würden zur polysomnographischen Untersuchung geschickt.

Die dadurch in einer Stufendiagnostik entstehenden Kosten hängen somit auch von den Prävalenzraten ab. Für die beobachtete Prävalenzrate von knapp 57% (bezogen auf Schnarcher) ermittelten die Autoren Kosten von US-\$ 688,35 pro Patient, wenn sich alle Patienten sofort einer Polysomnographie unterziehen, US-\$ 635,28 pro Patient, wenn nur die aufgrund der klinischen Untersuchung verdächtigten Patienten polysomnographisch untersucht werden. Verwertet man neben den klinischen Daten auch noch die Informationen aus der Pulsoximetrie, so entstehen Kosten von US-\$ 747,61. Diese Kosten beziehen sich nur auf die Diagnose und nicht auf die Einstellung.

Bezogen auf den Vergleich zwischen Verfahren (1) und Verfahren (3), hinterlassen diese Ergebnisse zunächst den Eindruck, dass die Stufendiagnostik nicht zu Einsparungen führt. Die Autoren betonen jedoch zurecht, dass sich dieser Effekt bei einer Verringerung der Prävalenzrate (Schwellenwert ist etwa ca. 35%) umdreht. Überraschend ist die Kostenersparnis, die sich durch Auswertung der klinischen Daten (Verfahren (2)) ergibt.

Die Voraussetzung, vom Diagnoseverfahren eine hundertprozentige Sensitivität zu erwarten, erscheint als unausgewogen.

Die Arbeit zeigt zudem, wie sensitiv die Ergebnisse der einzelnen Strategien von der unterstellten Prävalenz des Schlaf-Apnoe-Syndroms abhängen. Eine Stufendiagnostik rechtfertigt sich umso eher, je geringer die Prävalenzrate ist.

Tabelle 74: Kostenanalytische Studien zur Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms

	Chervin et al.	Epstein & Dorlac	Pradhan et al.
Ziel der Evaluation	Kosten-Nutzwert-Analyse von 1: Polysomnographie 2: Ambulantes Screening 3: Testverzicht	Kosten-Analyse von 1: Polysomnographie 2: Nächtl. Pulsoximetrie 3: Teilnacht	Kosten-Analyse von 1: Polysomnographie 2: Klinische Daten 3: Klin. Daten u. Pulsoxim.
Prinzip	Alternativdiagnostik	Stufendiagnostik	Alternativ-/ Stufendiagnostik
Studienart	Simulation	retrospektiv	Retrospektiv
Stichprobe	Keine Angabe, Simulation anhand von Grunddaten	n=100, Patienten eines Schlafzentrums in San Antonio/Texas,	n=150, Patienten eines Schlafzentrums in Belmont/Mass.,
Alter, Geschlecht	50 bis 60 Jahre, vornehmlich männlich	19 bis 72 Jahre, (Ø 39,3 Jahre), 93 Männer, 7 Frauen	AHI < 10 (n=65): Ø43,8 ± 11,8 Jahre, davon 62% männlich, AHI ≥ 10 (n=85): Ø47,5 ± 12,2 Jahre, davon 79% männlich
Body-Maß-Index	Keine Angabe	Ø28,2 ± 4,4 kg/m ² ,	AHI < 10 (n=65): Ø 29,4 ± 6,8 kg/m ² , AHI ≥ 10 (n=85): Ø 36,1 ± 8,2 kg/m ²
Bezugszeitraum	Keine Angaben	keine Angaben	August 1994 bis Februar 1995
Definition OSAS	-	AHI ≥ 10	leicht: 10 ≤ AHI < 30 mittel: 3 ≤ AHI < 50 schwer: 50 ≤ AHI
Sensitivität/ Spezifität	1: 0,95-1,00 / 0,95-1,00 2: 0,80-0,95 / 0,70-0,96 3: -	1: 1,00 / 1,00 2: 0,74-1,00 / 0,38-0,89 3: -	1: 1,00 / 1,00 2: 1,00 / 0,19 3: 1,00 / 0,31
Kosten/ Nutzen	1: US-\$ 4 210 / 4,019 QALYs 2: US-\$ 3 460 / 3,955 QALYs 3: US-\$ 3 020 / 3,934 QALYs pro Patient in fünf Jahren, für Diagnose, Einstellung, Gerätschaft, Betrieb	1: US-\$ 1 718,19 / - 2: US-\$ 1 675,29 / - 3: US-\$ 1 482,36 / - pro Patient für Diagnose, Einstellung	1: US-\$ 688,35 / - 2: US-\$ 653,28 / - 3: US-\$ 727,61 / - pro Patient für Diagnose

III C.5.3 Studien zur Therapie der Schlaf-Apnoe

Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR); Amstelveen. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Sleep Apnea Syndrome – primary research

Kategorie: Prospektive, randomisierte Studie; Zusammenfassung

Evaluationsziel: Kosten-Nutzwert-Analyse für die Behandlung des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms durch nCPAP oder Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP).

Datenmaterial: Es werden die Daten von 125 Patienten (davon 120 männlich) im Alter von durchschnittlich 49 Jahren (95% rangieren zwischen 28 und 60 Jahren) verwendet. Exzessive Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität wurden durch Fragebogen bzw. verschiedene Testskalen ermittelt. Physiologische Parameter wurden gemessen.

Zusammenfassung, Beurteilung: Die in niederländisch verfasste Arbeit hat eine englischsprachige Zusammenfassung, die der Beurteilung zugrunde gelegt wird.

Die Studie hat zum Ziel, die bestmögliche Strategie für die Behandlung des Schlaf-Apnoe-Syndroms zu finden. Dabei soll zwischen den beiden meistgenutzten Therapieformen nCPAP oder UPPP entschieden werden, wobei in beiden Verfahren dem Patienten die Möglichkeit eingeräumt wird, nachträglich zu wechseln.

Nach zwölf Monaten wechselten 45% der initial mit UPPP behandelten Patienten zur nCPAP Therapie. Umgekehrt gab es einen Wechsel von 17%. Nach 24 Monaten benutzten schon 77% der eingangs chirurgisch behandelten Patienten das Überdruckbeatmungsgerät und nur 23% der initial mit nCPAP behandelten Patienten hatten sich nachträglich operieren lassen.

Bezogen auf die Tagesschläfrigkeit sind beide Therapieformen gleichermaßen effektiv. Die Analyse der Lebensqualitäten zeigt einen leichten Vorteil für die Strategie, zuerst nCPAP anzuwenden. Sie ist außerdem signifikant besser bezüglich ihrer Verbesserung der nächtlich gemessenen Sauerstoffsättigung.

Die Kostenanalyse zeigt, dass die Initialbehandlung mit nCPAP mit der Möglichkeit einer nachträglichen chirurgischen Behandlung die kostengünstigere ist. Auch die geringfügige Verbesserung der Lebensqualität spricht für diese Entscheidung. Die Autoren empfehlen, eine UPPP-Erstbehandlung für Patienten, die eine nCPAP-Therapie verweigern oder aus anderen Gründen nicht erhalten können.

Tousignant et al. (1994) Quality adjusted life years added by treatment of obstructive sleep apnea

Kategorie: Kohortenstudie

Evaluationsziel: Kosten-Nutzwert-Analyse, Ermittlung der Anzahl der gewonnenen QALY's bei Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe durch die Behandlung mit nCPAP.

Definition der Krankheit: Mindestens zehn Apnoen pro Stunde und Auftreten der typischen Symptome sowie Beurteilung der Sauerstoffsättigung während des Schlafes.

Datenmaterial: Verwendet wurden Akten und Interviews von Patienten einer kanadischen Schlafklinik von September 1987 bis Juni 1989 mit mittlerer oder schwerer obstruktiver Schlaf-Apnoe. Von 27 möglichen Kandidaten erklärten sich 19 (davon 14 männlich) zur Teilnahme an der Studie bereit. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre, alle Probanden waren zwischen 34 und 73 Jahre alt.

Zusammenfassung, Beurteilung: Die Behandlung dauerte zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich 9,5 Monate und rangierte insgesamt zwischen zwei und 22 Monaten. Die Häufigkeit des Auftretens verschiedener typischer Symptome wie Schläfrigkeit, Schnarchen, Depressionen, Impotenz, etc. und die Werte wichtiger Parameter wie AHI und Sauerstoffsättigung wurden vor und nach der Behandlung festgestellt.

Anhand dieser Messdaten wurden für jeden der Patienten der Gesundheits-Nutzwert jeweils vor und während der Behandlung ermittelt. Dazu wurde für jeden Patienten ein Index ermittelt, der den Gesundheitszustand anhand der oben beschriebenen Parameter bzw. Symptome misst. Es wird nicht beschrieben, wie dieser Index genau generiert ist.

Im Durchschnitt erhöhte sich durch die Behandlung dieser Wert von $0,63 \pm 0,29$ auf $0,87 \pm 0,17$ (wobei 1,0 perfekte Gesundheit bedeutet). Der Bezug dieser Differenz auf die jeweiligen Lebenserwartungen (gemäss kanadischer Statistik) führt zu den gesuchten QALY's. Die Autoren ermittelten als Durchschnittsnutzwert 5,391, d. h. durch die Behandlung gewinnt der Patient (rechnerisch) 5,391 Lebensjahre in vollkommener Gesundheit.

Die Ergebnisse werden durch entsprechende Korrelationstests und t-Tests statistisch abgesichert.

Unter der Annahme, dass die Behandlung eines Patienten während eines Jahres zwischen Can-\$ 800 und Can-\$ 2 348 kostet, kommen die Autoren (nach Diskontierung) zu dem Schluss, dass das Kosten-Nutzwert-Verhältnis Can-\$ 9 809 bis Can-\$

3 523 pro QALY beträgt. Werden die drei Patienten mit dem höchsten Nutzensgewinn nicht berücksichtigt, so erhöhen sich die Kosten im ungünstigsten Fall auf Can-\$ 18 637.

Die Maßnahme gilt aus Sicht der Autoren im Vergleich zu alternativen Interventionen als kosteneffektiv. Die Autoren argumentieren weiterhin, dass die Kosten der Nichtbehandlung nicht erfasst sind, deren Berücksichtigung die Effektivität noch weiter erhöhen würde.

Als methodische Schwachpunkte der Studie sind die äußerst geringe Stichprobengröße und die Nichtberücksichtigung der indirekten Kosten aufzuführen. Zudem erscheinen die Ausgangs-Utilities ($0,63 \pm 0,29$) extrem niedrig, vor allem wenn man berücksichtigt, dass sieben der 19 Patienten einen Wert von nicht mehr als 0,5 aufweisen. Das hieße, dass diese Personen mindestens die Hälfte ihrer Restlebenszeit, zwei Patienten sogar mehr als 99% ihrer Restlebenszeit gegen die Befreiung ihres SAS eintauschen würden.

III C.5.4 Studien zu weiteren Aspekten

Ronald et al. (1999) Health Care Utilization in the 10 Years Prior to Diagnosis in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients

Kategorie: Fall-Kontroll-Studie

Evaluationsziel: Analyse der Krankheitskosten verursacht durch Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe über einen Zeitraum von zehn Jahren unmittelbar vor der Diagnosestellung.

Datenmaterial: Die Studie wurde auf der Grundlage der Datenbasis „Manitoba Health Database“ in der kanadischen Provinz Manitoba durchgeführt. Erfasst werden dort alle Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte inklusive relevanter Diagnosen und entstandener Kosten. Als Schlaf-Apnoe-Patienten gelten diejenigen, die per Polysomnographie diagnostiziert worden sind. Pro Patient wurden drei oder vier Kontrollpatienten zufällig festgelegt. Fälle (bei Patienten und Kontrollpersonen) mit extrem langen Krankenhausaufenthalten wurden nicht berücksichtigt.

Die Angaben beziehen sich auf kanadische Dollar, als Umrechnungsfaktor wird US-\$ 1 = Can-\$ 1,38 angegeben.

Zusammenfassung, Beurteilung: Diese kanadische Studie wertet die Daten von 181 Apnoe-Patienten gegenüber Personen einer bzgl. Alter, Geschlecht, geographischer Herkunft ebenso verteilter, zufällig ausgewählter Kontrollgruppe aus. Erfasst werden die Anzahl und Kosten für Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte für je-

den Patienten während der letzten zehn Jahre vor der Diagnostizierung des Obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms.

Die Hypothese der Untersuchung, dass Schlafapnoiker mehr Gesundheitsversorgungsleistungen konsumieren als Personen der Durchschnittsbevölkerung, wurde durch diese Studie bestätigt. Die Patienten verursachten während dieses Zeitraums Kosten für Arztbesuche in Höhe von Can-\$ 3 792 gegenüber Can-\$ 1 969 (pro Person) in der Kontrollgruppe und verbrachten im gleichen Zeitraum insgesamt 6,18 Nächte in Krankenhäusern gegenüber 3,74 Übernachtungen (pro Person) bei den Kontrollpersonen.

In den letzten zwei Jahren vor der Diagnose lagen die Kosten bei Can-\$ 559,- gegenüber Can-\$ 237,- bei der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Einweisungsrate in den letzten zwei Jahren betrug 12,7% bei den Patienten gegenüber 5,9% in der Kontrollgruppe. Im Schnitt über zehn Jahre betrug die Überweisungsrate 9,2% bzw. 5,4%, was zeigt, dass bei den Diagnostizierten die Einweisungsrate (sowie im übrigen auch die Kosten) gegen den Zeitpunkt der Diagnose hin deutlich ansteigt.

Als für uns relevantes Ergebnis kann lediglich festgehalten werden, dass unbehandelte Schlaf-Apnoe-Patienten einen deutlich höheren Bedarf an medizinischer Versorgung haben als zufällig ausgewählte Bürger. Dies hängt natürlich auch mit den Begleiterkrankungen zusammen. Die Studie gibt leider keinen Hinweis darauf, inwieweit dieser Versorgungsbedarf durch die Behandlung womöglich abnimmt. Das Ergebnis ist wahrscheinlich tendenziell auf Deutschland übertragbar.

Gibson et al. (1998) Sleep apnoea: clinical importance and facilities for investigation and treatment in the UK. Addendum to the 1993 Royal College of Physicians Sleep Apnoea report

Kategorie: Übersichtsartikel und Survey

Evaluationsziel: Darstellung der klinischen Bedeutsamkeit der Schlaf-Apnoe und Befragung zur Prävalenz und Behandlungsmethodik der Ärzteschaft in Großbritannien.

Zusammenfassung, Beurteilung: Befragt wurden alle 45 als schlafmedizinisch behandelnd bekannten Ärzte und Krankenhäuser. Gefragt wurde nach Personalschlüssel bei der Behandlung, Diagnosehäufigkeiten, Anzahl der verordneten nCPAP-Geräte und ähnliches. Als Bezugszeitraum war das Jahr von 1. April 1995 bis 31. März 1996 angegeben.

Gemäss den Angaben der 43 antwortenden Institutionen fanden 11 636 Diagnosen statt, davon 19% polysomnographisch. 2 310 nCPAP-Geräte wurden verordnet, etwa

7 071 Geräte waren 1996 in „Langzeitnutzung“. Teilweise mussten die Geräte von den Patienten selbst bezahlt werden. Als Preis pro Gerät werden etwa 350,- bis 400,- britische Pfund angegeben.

Laut persönlichen Gesprächen der Autoren mit Vertretern der Industrie liege die Anzahl der 1996 verkauften nCPAP-Geräte pro 1 Million Einwohner in Großbritannien sehr niedrig, nämlich bei etwa 34, in Frankreich bei 103, in Deutschland bei 171 und in den Vereinigten Staaten bei 190-380.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass selbst bei vorsichtigen Schätzungen der Prävalenzrate der behandlungsbedürftigen Personen, nämlich 1,5% der Männer im mittleren Alter und davon etwa die Hälfte bei den Frauen, weniger als jede zwanzigste Person tatsächlich behandelt wird.

Die Einschätzung der Autoren Gibson et al. bezüglich der Anzahl der nCPAP-Geräte, die in Deutschland pro Jahr verkauft wurden, ist (geschätzt aufgrund verschiedener Gespräche, die wir mit Vertretern der Geräteindustrie ebenfalls führten) tendenziell zutreffend.

Peker et al. (1997) Reduced Hospitalization with Cardiovascular and Pulmonary Disease in Obstructive Sleep Apnea Patients on Nasal CPAP Treatment

Kategorie: Retrospektive Kohortenstudie

Evaluationsziel: Analyse und Vergleich der Krankenhausaufenthalte und -kosten verursacht durch Patienten mit Schlaf-Apnoe über einen Zeitraum von zwei Jahren jeweils vor und nach der Diagnosestellung.

Datenmaterial: Diese Studie basiert auf den Daten aller Patienten der Abteilung für Lungenheilkunde in der Klinik für Innere Medizin des Central Hospital in Skövde/Schweden, die von 1988 bis 1992 als obstruktive Schlafapnoiker diagnostiziert wurden. Als kostenrelevanter Faktor wurden lediglich die Anzahl der Krankenhausaufenthalte (in Tagen) erfasst.

Die Angaben beziehen sich auf schwedische Kronen. Als Umrechnungsfaktor wird US-\$ 1 = SKr 6,81 angegeben. Das Bezugsjahr wird nicht explizit erwähnt.

Zusammenfassung, Beurteilung: Diese schwedische Studie wertet die Daten von 82 (davon 67 männlich) Apnoe-Patienten aus. Dabei ist das Vorliegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms durch einen AHI von mindestens 10 pro Stunde, sowie die Indikation einer gewissen Tagesschläfrigkeit definiert.

58 der Patienten (davon 47 männlich) akzeptierten den Gebrauch eines nCPAP Atemgerätes. Die Personen dieser Gruppe waren 54,2 ($\pm 11,4$) Jahre alt und hatten ei-

nen BMI von $32,6 (\pm 4,7)$ kg/m² gegenüber $56,1 \pm 11,2$ Jahren und $36,1 \pm 9,3$ kg/m² in der Gruppe der nCPAP-Nichtnutzer.

Eigentliches Ziel der Studie war das Erforschen der nCPAP-Einstellungsparameter unter Berücksichtigung der Sauerstoffsättigung. Der inhaltliche Anteil an gesundheitsökonomischen Aspekten ist entsprechend gering.

Auf Grundlage der klinischen Akten und Interviews mit den Patienten wurde u.a. ermittelt, wie viele Krankenhausaufenthaltstage jeweils zwei Jahre vor und zwei Jahre nach der Erstbehandlung mit nCPAP jeweils in jeder Gruppe entstanden. Dabei wurden jedoch nur die Patienten einer speziellen Untergruppe berücksichtigt, nämlich diejenigen, die aufgrund kardiovaskulärer Pulmonalerkrankungen ein signifikant höheres Maß an stationären Aufenthalten zeigten. Betroffen waren 19 bzw. 12 Patienten der nCPAP-Benutzer- bzw. -Nichtbenutzergruppe.

Tabelle 75: Durchschnittliche Tage an Krankenhausaufenthalten pro Kopf und Jahr

	nCPAP-Nutzer (n=19)	nCPAP-Nichtnutzer (n=12)
vor der Erstbehandlung	10,87	5,71
nach der Erstbehandlung	1,42	7,83

Bezogen auf diese Subgruppen ergaben sich die in Tabelle 75 dargestellten durchschnittlichen Tage von stationären Krankenhausaufenthalten pro Patient und Jahr.

Dieses Ergebnis kann nur schwerlich übertragen oder verallgemeinert werden. Zum einen ist die Stichprobengröße nicht sehr hoch, andererseits wurden nur speziell ausgewählte Subgruppen beurteilt, die für die Gesamtheit der Schlaf-Apnoe-Patienten nicht notwendigerweise repräsentativ sind. Zumindest kann man aufgrund des bekannten starken Zusammenhangs zwischen der obstruktiven Schlaf-Apnoe und den kardiopulmonalen Begleiterkrankungen davon ausgehen, dass für die mittleren und schweren Fälle der Apnoe-Patienten die Folgekosten einer Nichtbehandlung eventuell deutlich höher sind als die Behandlungskosten für eine nCPAP-Therapie.

Allerdings sind keine Zahlen verfügbar, die diese Vermutung stützen können. Umso wichtiger erscheint es, die vermeidbaren Kosten der Begleit- und Folgeerkrankungen der Schlaf-Apnoe zu quantifizieren.

Kryger et al. (1996) Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea

Kategorie: Kontrollierte, randomisierte, retrospektive Studie

Evaluationsziel: Analyse der Krankheitskosten verursacht durch adipöse Patienten (BMI > 35) mit obstruktiver Schlaf-Apnoe über einen Zeitraum von zwei Jahren, der zwei Jahre vor der Diagnosestellung endet.

Datenmaterial: Die Studie wurde wie die Arbeit von Ronald et al. (1999) auf der Grundlage der Datenbasis „Manitoba Health Database“ in der kanadischen Provinz Manitoba durchgeführt. Erfasst werden dort alle Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte inklusive relevanter Diagnosen und entstandener Kosten. Als Schlaf-Apnoe-Patienten gelten diejenigen, die per Polysomnographie diagnostiziert worden sind. Es werden die Daten von allen in den Jahren 1993 und 1994 erkrankten, adipösen Patienten verwertet. Pro Patient wurde ein Kontrollpatient zufällig bestimmt.

Die Angaben beziehen sich auf kanadische Dollar.

Zusammenfassung, Beurteilung: Diese kanadische Studie wertet die Daten von 97 (davon 71 männlich) adipösen (BMI > 35) Apnoe-Patienten gegenüber Personen einer bzgl. Alter und Geschlecht, ebenso verteilter, zufällig ausgewählter Kontrollgruppe aus. Erfasst werden die Anzahl und Kosten für Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte für jeden Patienten während eines Zweijahreszeitraumes, der zwei Jahre vor Diagnosestellung „Obstruktive Schlaf-Apnoe“ endet.

Die Hypothese der Untersuchung, dass Schlafapnoiker mehr Gesundheitsversorgungsleistungen konsumieren als Personen der Durchschnittsbevölkerung, wurde durch diese Studie bestätigt. Die Patienten verursachten während dieses Zeitraums Kosten für Arztbesuche pro Jahr in Höhe von Can-\$ 424,- pro Person gegenüber Can-\$ 211,- in der Kontrollgruppe und verbrachten pro Jahr und Person insgesamt 1,29 Nächte in Krankenhäusern gegenüber 0,49 Übernachtungen bei den Kontrollpersonen.

Die Ergebnisse sind nach Untergruppen (bzgl. dem Schweregrad der Apnoe und nach Diagnoseklassen) weiter differenziert.

Als für uns relevantes Ergebnis kann lediglich festgehalten werden, dass unbehandelte Schlaf-Apnoe-Patienten einen deutlich höheren Bedarf an medizinischer Versorgung haben als zufällig ausgewählte Bürger. Dies hängt natürlich auch mit den Begleiterkrankungen zusammen. Da die Adipositas als Risikofaktor für eine Reihe von Gesundheitsproblemen etabliert ist, erscheint die gesamte Studie durch dieses Confounding methodisch unzulänglich.

Die Studie gibt leider keinen Hinweis darauf, inwieweit der erhöhte Versorgungsbedarf von adipösen Schlafapnoikern durch die Behandlung womöglich abnimmt.

III C.5.5 HTA-Reports zur Schlaf-Apnoe

L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Santé (ANAES ; 1999) Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil

Kategorie: HTA-Bericht

Evaluationsziel: Ökonomische Evaluation

Zusammenfassung, Beurteilung: Der vorliegende Review beschäftigt sich in erster Linie mit der chirurgischen Behandlung der schweren Schlaf-Apnoe, sowohl aus medizinischer als auch gesundheitsökonomischer Sicht. In Frankreich werden die Schlaf-Apnoe-Fälle zentral erfasst, so dass die Forscher einen guten Zugang zu medizinischen und ökonomischen Daten haben. Seit Beginn der Behandlung der Schlaf-Apnoe im Jahre 1986 wird ein hohes Wachstum der behandelten Fälle verzeichnet. Im Zeitraum 1995 bis 1997 übertraf das jährliche Wachstum immer noch 25 Prozent, was die Autoren auch auf die Öffnung der Behandlung der Schlaf-Apnoe für den kommerziellen Sektor zurückführen. Die Verkäufe von nCPAP-Geräten haben im selben Umfang stark zugenommen, wobei im Durchschnitt 3 Masken auf 10 behandelte Fälle fallen.

Die behandelten Personen sind zu einem überwiegenden Teil männlich (84 Prozent) und das durchschnittliche Alter der Neuerkrankungen liegt bei 75 Jahren, wobei 10 Prozent der Neuerkrankten älter als 75 sind.

Frankreich verfügt auch über Zahlen, die Auskunft über den Abbruch der Behandlung mit nCPAP geben. Die Abbruchraten haben sich mit der Zunahme der Behandlungen deutlich erhöht, von etwa 11 Prozent Ende der 80er, auf durchschnittlich 26 Prozent in den Jahren 1994 bis 1996. Für diese Entwicklung nennen die Autoren mangelnde Compliance und die hohe Selbstbeteiligung der Versicherten (die Sozialversicherung übernimmt nur 65 Prozent der Kosten eines nCPAP Gerätes) als wichtige Ursachen. (Die Selbstbeteiligung im Rahmen der „Sécurité sociale“ kann über eine Zusatzversicherung gedeckt werden.)

Der Anstieg dürfte aus Sicht der Autoren aber v.a. auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass mit der Zunahme der Behandlungen immer mehr leichtere Fälle behandelt werden.

Der französische HTA-Report stützt sich im Wesentlichen auf dieselbe Literatur, die im vorliegenden Bericht verarbeitet wird. Beim Vergleich der chirurgischen Behandlung mit der Behandlung mittels nCPAP kommt der französische Report zum eindeutigen Schluss, dass die Chirurgie sowohl aus medizinischer als auch ökonomischer Sicht keine vernünftige Alternative zum nCPAP darstellt.

National Health Advisory Committee. National Health and Medical Research Council (NHMRC; 1998) The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults (DRAFT)

Kategorie: HTA-Bericht

Evaluationsziel: Effektivitäts- und Kosten-Effektivitätsanalyse

Zusammenfassung, Beurteilung: Der vorliegende HTA-Bericht aus Australien liegt als Entwurf vor. Inhaltlich ist der Report auf die Therapie des Schlaf-Apnoe-Syndroms mittels nCPAP ausgerichtet. Jeweils ein Teil befasst sich mit der medizinischen und der ökonomischen Effektivität.

Die verwendeten Suchstrategien umfassen den Zeitraum von 1980 bis 1996 und betreffen in erster Linie die Datenbank MEDLINE und DISSERTATION ABSTRACTS. Suchergebnisse, die speziell Studien über die Kosten der Behandlung bzw. die Kostenreduktion durch die Behandlung betreffen, wurden nur einige wenige erzielt. Zwanzig Studien enthielten zumindest Kommentare über relative Kosten.

Der Teil des HTA-Reports, der sich mit der Kosten-Effektivität befasst, gliedert sich im wesentlichen in zwei Abschnitte. Die Autoren erläutern im ersten dieser beiden Abschnitte grundsätzliche Probleme der gesundheitsökonomischen Evaluation bezogen auf die Behandlung des Schlaf-Apnoe-Syndroms mit nCPAP bezüglich einer dünnen Daten- und Literaturlage. Sie geben außerdem eine kurze Kostensystematik und bemerken, dass in der Literatur keine Angaben über indirekte Kosten zu finden seien.

Im zweiten Abschnitt werden eine Reihe von tabellarischen Übersichten angegeben, die die Kosten - basierend auf den gefundenen Literaturangaben - pro Patient für eine Verbesserung des Gesundheitszustandes innerhalb eines Fünfjahreszeitraums angeben. So kostet etwa die Verbesserung der Sauerstoffsättigung um einen Prozentpunkt zwischen A-\$ 164,60 und A-\$ 458,- (bezogen auf 1995). Es wird nicht explizit angegeben, aus welchen Studien die verwendeten Zahlen stammen.

Als den am häufigsten verwendeten Indikator zur Kosten-Effektivitäts-Messung erachten die Autoren von allen klinischen Parametern den Apnoe-Hypopnoe-Index. Eine Reduktion dieses Wertes um eins pro Stunde kostet zwischen A-\$ 54,- und A-\$ 150,-. Dieser Parameter allein reiche jedoch zur Beurteilung nicht aus.

Insgesamt liegen die Kosten der Behandlung pro Patient bei etwa A-\$ 2 700,- bis A-\$ 4 279,-. Dabei ist die Compliance sowie eine Diskontierung zukünftiger Beträge berücksichtigt.

Studien, die auf allgemeinerer Ebene (Lebensqualität) den Nutzen der Intervention messen, wie etwa Tousignant et al. (1994), seien viel zu rar und sollten bevorzugt durchgeführt werden, so empfehlen die Autoren.

Sie kommen bei ihren Analysen zu dem Schluss, dass die Behandlung mit nCPAP eine vergleichsweise effektive medizinische Maßnahme darstellt.

III C.5.6 Ergänzende Daten für Deutschland

Verfügbares empirisches Datenmaterial

Die empirische Analyse von Patientenströmen im ambulanten Bereich wird durch Datenmaterial aus den Jahren 1996, 1997 und 1998 ermöglicht, das uns die KBV zur Verfügung stellte.

Zur Auswertung im stationären Bereich verwenden wir anonymisierte Datensätze über Krankenhausfälle in Schleswig-Holstein und Sachsen-Anhalt aus den Jahren 1996, 1997 und 1998 von Versicherten der AOK. Es handelt sich um Fälle, für die eine große Anzahl von Merkmalen gespeichert ist. Für die Jahre 1997 und 1998 sind die Diagnoseeinträge (ICD 9) vierstellig aufgezeichnet, was uns die Möglichkeit gibt, speziell die Fälle mit (Aufnahme- oder Entlassungs-) Diagnose „Schlaf-Apnoe-Syndrom“ (ICD 9: 780.5 und 786.0 sowie 786.9) herauszusuchen. Für diese Fälle haben wir Zugriff auf Alter und Geschlecht der behandelten Person und Dauer des stationären Aufenthaltes, Identifikation des Krankenhauses und teilweise auch den der AOK in Rechnung gestellte Betrag.

Die Analyse der Daten zeigt, dass es große regionale Unterschiede bzgl. der stationären Behandlung von Apnoe-Patienten gibt. Wir gehen daher davon aus, dass sich die vorhandenen Stichproben auf der Ebene von nur zwei Bundesländern und nur einer gesetzlichen Krankenversicherung nicht dazu eignen, Fallzahlen und Kostenentwicklungen bundesweit zu prognostizieren.

Es lassen sich dennoch einige typische Muster aufzeigen, die ein breites Spektrum von Möglichkeiten in der versorgungsärztlichen Praxis widerspiegeln.

Kosten im ambulanten Bereich

Für die folgenden Berechnungen und Schätzungen werden wir davon ausgehen, dass die Patientenströme entsprechend den NUB-Richtlinien entstehen und gelenkt werden.

Kosten pro Patient

Das Erbringen der Leistungen bezüglich der Stufe 1 (Anamnese des Schlaf-Wach-Verhaltens) durch Kassenärzte wird nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) eine Ordinationsgebühr abgerechnet. Die Bewertungspunkte für die Ordination hängen vom Versichertenstatus ab. So kann ein fachärztlicher Internist oder Pneumologe die Ordination eines familienversicherten Patienten mit 235 Punkten, die eines Rentners jedoch mit 300 Punkten bewerten. Für einen Allgemeinarzt oder hausärztlichen Internisten werden 475 bzw. 265 Punkte zugrundegelegt. Ein HNO-Facharzt kann hingegen in beiden Fällen jeweils 420 Punkte abrechnen. Die Gebühr für die Ordination ist außerdem nach Quartalen gestaffelt und kann pro Vierteljahr nur einmal erhoben werden.

Das Diagnostizieren gemäss NUB-Stufe 2 kann unterschiedlich ausfallen und ist daher generell von Patient zu Patient verschieden. Für den typischen Schlafapnoiker werden üblicherweise die internistisch-pneumologischen Leistungen EBM 715 (Ganzkörperplethysmographische Lungenfunktionsdiagnostik) und EBM 721 (Bestimmung von Säurebasenhaushalt und Gasdruck im Blut) sowie die HNO-ärztliche Leistung EBM 1409 (Rhinomanometrie) durchgeführt. Diese haben einen Punktwert von 500, 300 bzw. 160, zusammen also 960. Diesen Wert wollen wir unserer Kalkulation als Durchschnittswert zu Grunde legen.

Schließlich wird die Durchführung des ambulanten Vorscreenings (NUB-Stufe 3) mit 800 Punkten (EBM 728) bewertet. Das Abrechnen dieser Versorgung ist genehmigungspflichtig. Die Erlaubnis wird von der KV nach Prüfung der fachlichen Eignung erteilt.

Im allgemeinen wird man also pro Patient mit einer Punktzahl von 1995 bis 2235 für die Durchführung der kompletten Vordiagnostik rechnen müssen. Bei einem Punktwert von DM 0,07846 pro Punkt (bundesdurchschnittlich lt. Zahlenangaben der KBV in 1997), berechnen sich die Durchschnittskosten der Vordiagnostik pro Patient zwischen DM 156,53 und DM 175,36.

Fallzahlen

Die Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) haben im allgemeinen nicht die Möglichkeit festzustellen, wie oft diese Leistung speziell für die Schlaf-Apnoe erbracht wurde, da sie auch für die Behandlung anderer Erkrankungen ohne Differenzierung in der Abrechnung entsteht.

Erst die Abrechnungen der Leistungen für die ambulante Polygraphie (NUB-Stufe 3) geben einen Hinweis auf die tatsächlichen Fallzahlen im Bereich Schlaf-Apnoe bzw. Schlafbezogene Atmungsstörungen.

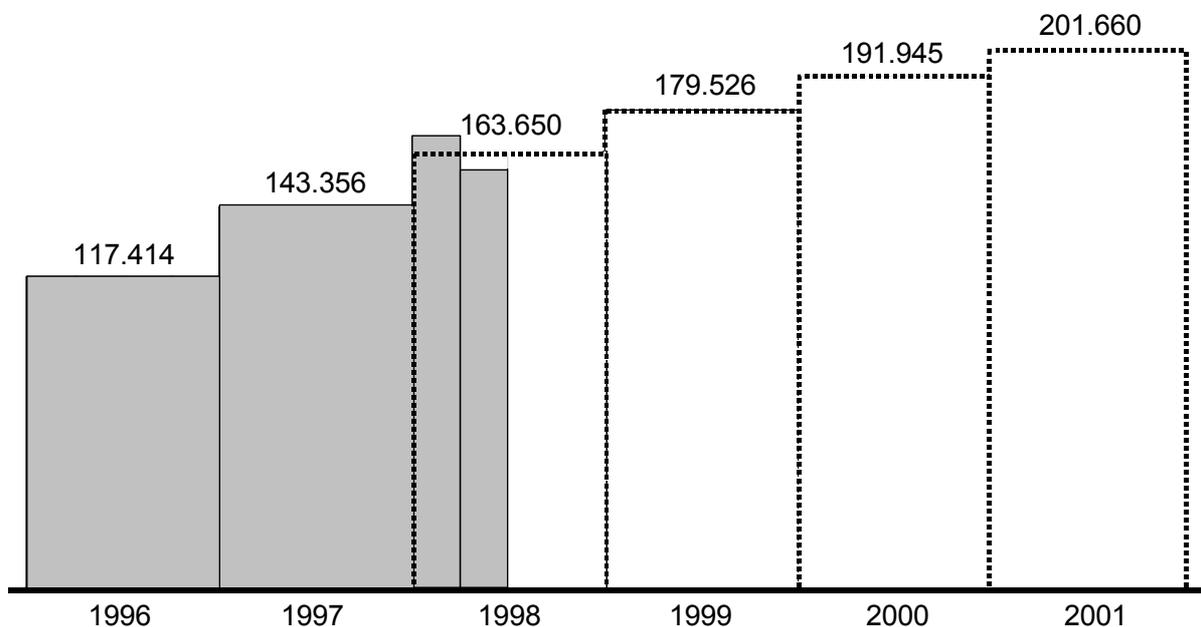


Abbildung 6: Abrechnungshäufigkeit NUB-Stufe 3: ambulante Polygraphie. Quelle: KBV und eigene Berechnungen

Laut Auskunft und Datenmaterial der KBV wurde im Jahre 1997 diese Leistung 143356 mal erbracht. Ein Jahr zuvor waren es 117 414 Fälle. Für das Jahr 1998 liegen die Zahlen nur für die ersten beiden Quartale vor, sie zeigen jedoch ebenfalls ein Wachstum an (siehe die Abbildung 6).

Legen wir für eine einfache Hochrechnung ins zweite Halbjahr des Jahres 1998 die gleichen Zahlen wie für das erste Halbjahr zugrunde, so ist für das gesamte Jahr mit etwa 163 650 Fällen zu rechnen.

Wir beobachten eine deutliche Zunahme der Fälle, dieser Effekt nimmt allerdings leicht ab. Eine Extrapolation dieser Zahlen $N(t)$ mit Hilfe des Wachstumsansatzes

$$N(t) = \alpha - \beta \cdot e^{-\gamma \cdot t}$$

würde zu den in Abbildung 6 gestrichelt dargestellten Fallzahlen führen.

Gesamtkosten der kompletten Vordiagnostik

Die Umrechnung der Punktzahlen in monetäre Beträge ist schwierig, da der Umrechnungsfaktor sowohl von der Facharzttrichtung als auch von der zugeordneten Kassenvereinigung, von denen es 23 gibt, abhängt.

Ein für 1997 gültiger durchschnittlicher Abrechnungspunktwert von 0,07846 DM ergibt damit einen Betrag von ca. 22,4 bis 25,1 Mio. DM, der von den Krankenkassen für die Vordiagnose aufgewendet wurde.

Tabelle 76: Gesamtkosten im ambulanten Bereich für die NUB-Stufen 1-3 (GKV)

NUB-Stufe 1	EBM 1	235-475 Punkte
NUB-Stufe 2	EBM 715	500 Punkte
	EBM 721	300 Punkte
	EBM 1409	160 Punkte
NUB-Stufe 3	EBM 728	800 Punkte
Gesamt		1995-2235 Punkte
Fallzahlen	für 1997	143 356
Punktwert \emptyset	für 1997	0,07846 DM/Punkt
Gesamtkosten	für 1997	ca. 22,4-25,1 Mio. DM

Dies sind bisher nur Kosten für die Kassen. Zusätzliche Aufwendungen für den Patienten (Zeitaufwand, Reisekosten, evtl. Lohn- oder Einnahmenausfall) oder für die Gemeinschaft der Versicherten (Arbeitsausfall, etc.) sind an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Bezüglich der zeitlichen Kostenentwicklung können wir ein der Abbildung 6 entsprechendes Wachstum unterstellen. Demnach würden die Kosten bis zu einer voraussichtlichen Stagnation in vier bis fünf Jahren um etwa 30% bis 40% steigen.

Die Kosten für die ambulante Vordiagnostik sind sehr gering gemessen an den Kosten für die stationär entstehenden Kosten und erscheinen daher zunächst weniger wichtig für die Kostenanalyse. Allerdings geben sie einen ersten Einblick auf die zu erwartenden Fallzahlen im stationären Bereich. Einschätzungen von Experten zufolge, werden etwa 25% bis 40% der Patienten zur Polysomnographie (NUB-Stufe 4) weiterempfohlen.

Tabelle 77: Kosten der Diagnostik (in DM) nach NUB-Stufen 1-4 (GKV) von 1997 *

Stufe	pro Patient		Fälle		Gesamt	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	18,44	37,27	143 356	> 143 356	2,6 Mio.	> 5,3 Mio.
2	75,32	75,32	143 356	> 143 356	10,8 Mio.	> 10,8 Mio.
3	62,77	62,77	143 356	> 143 356	9,0 Mio.	> 9,0 Mio.
4	450,00	1950,00	36 000	57 000	16,2 Mio.	111,2 Mio.
Σ	606,53	2125,36			38,6 Mio.	> 136,3 Mio.

* Direkte medizinische Kosten

Somit hatten wir in der Bundesrepublik im gesetzlich versichertem Bereich im Jahr 1997 schätzungsweise 36 000 bis 57 000 Fälle von kardiorespiratorischen polysomnographischen Erstuntersuchungen.

Eine Übersicht der ermittelten Daten gibt Tabelle 77. Die Kosten für die Polysomnographie werden dabei mindestens mit 450,- DM für 1,5 Nächte und mit höchstens 1950,- DM für drei Nächte angesetzt. Begründungen für diese Schätzungen finden sich im Abschnitt über die Kosten im stationären Bereich.

Einen Hinweis auf etwaige Prävalenz- oder Inzidenzraten lässt sich damit aus mehreren Gründen leider nicht ableiten.

1. Es handelt sich nur um erkannte Fälle, die Dunkelziffer der nicht erkannten Fälle ist unbekannt.
2. Da es sich um eine Erkrankung handelt, die im allgemeinen allmählich (mit zunehmendem Alter) entsteht, ist es aufgrund der „weichen“ Indikation schwierig von Inzidenzraten zu sprechen.
3. In der vertragsärztlichen Praxis und in der öffentlichen Diskussion wird vielfach von langen Wartezeiten auf den Schlaflaborplatz berichtet, so dass bei den neu diagnostizierten Fällen nicht unterschieden werden kann, ob es sich um „echte“ neue oder bisher nicht erkannte schon länger bestehende Fälle handelt.
4. Die beobachtete Zunahme der Fälle ist sicherlich nicht auf eine äquivalente Änderung der Inzidenzrate zurückzuführen. Für das Wachstum sind vielmehr andere Gründe denkbar. In erster Linie wird man den steigenden Trend darauf zurückführen, dass diese Leistung durch die niedergelassenen Ärzte zunehmend angeboten wird.

Entwicklung der Schlaflaborkapazitäten

Mit Stand vom 1. Juli 1995 weist das Weißbuch „Schlafmedizin“ (Peter et al. 1995) 53 Schlafmedizinische Zentren aus, die von der DGSM im Visitationsverfahren anerkannt sind. Eine zugehörige Übersichtskarte zeigt, dass die räumliche Verteilung der Schlaflabore nicht flächendeckend ist. Die neuen Bundesländer, aber auch Länder wie Schleswig-Holstein, Niedersachsen und Rheinland-Pfalz sind deutlich unterrepräsentiert.

Die Homepage der DGSM (www.uni-marburg.de/sleep/dgsm/welcome.htm) zeigt inzwischen (mit Stand vom 2.12.1998) die Adressen von 154 Schlaflaboren, ebenfalls mit einer geographischen Übersicht der Lage. Die nahezu Verdreifachung der Schlaflaborzahlen in weniger als 3 1/2 Jahren hat nicht dazu beigetragen, dass die Zentren einer gleichmäßigeren regionalen Verteilung genügen. Neben der bereits oben zitierten Unterrepräsentation zeigen sich im Südwestteil von Nordrhein-Westfalen eine Überrepräsentation.

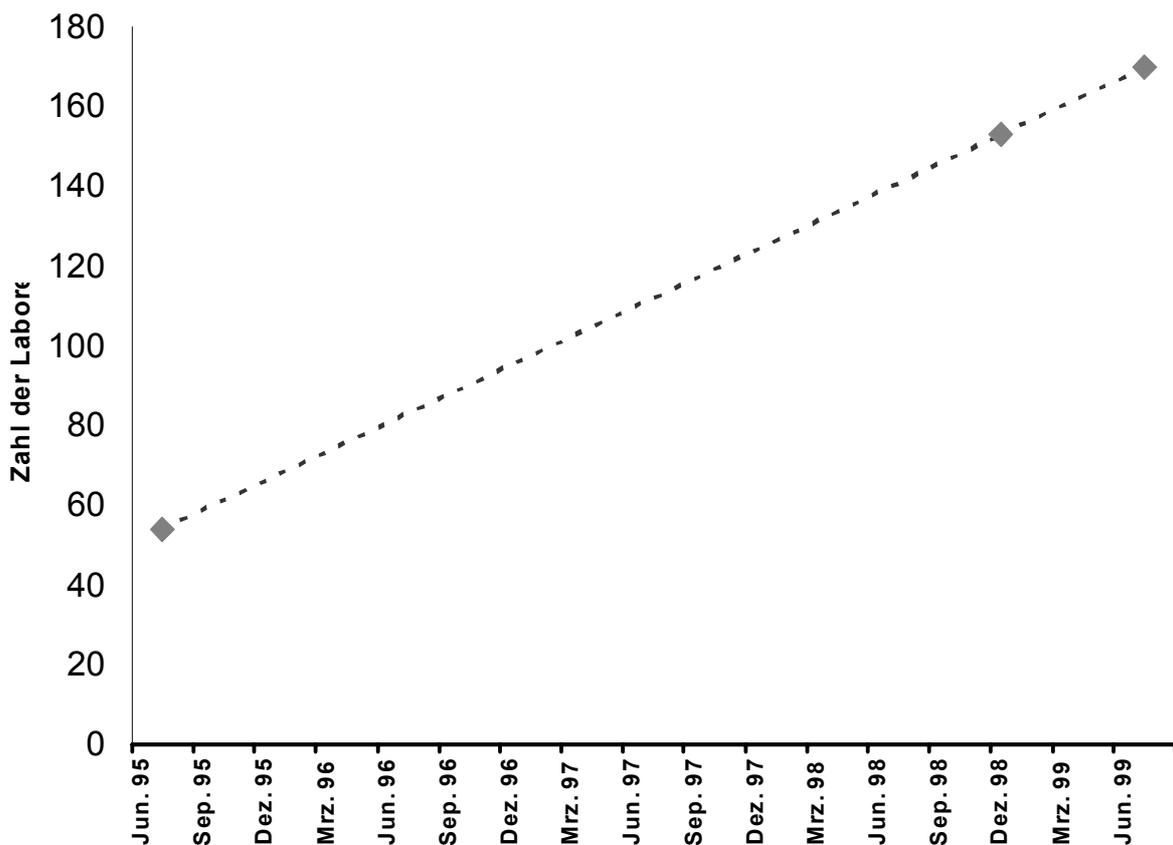


Abbildung 7: Entwicklung der Anzahl der Schlaflabore in Deutschland, Quelle: DGSM

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Stand von Anfang Juli 1999) sind der DGSM zufolge 170 Schlaflabore akkreditiert, weitere 48 Anerkennungsverfahren sind schwebend. Der genaue Anteil der Zentren, die ambulant (im Zusammenspiel mit niedergelassenen Ärzten) betrieben werden, ist unbekannt, Schätzungen (der AfaS e.V.) gehen von etwa 30 aus.

Diese Zahlen und die zugehörige Grafik (Abbildung 7) zeigen, dass sich die Herausbildung neuer Schlafzentren gegenüber den Vorjahren nicht sehr verlangsamt hat. Bei anhaltendem Trend - und bei einer Maßzahl von vier Betten pro Labor (Die personellen und gerätetechnischen Erfordernisse würden eine geringere Bettenzahl pro Labor unwirtschaftlich machen. Außerdem werden von der DGSM während der Visitation nur die „voll“ ausgestatteten Betten gezählt. Für einfachere Untersuchungen sind auch einige nicht gezählte Betten verwendbar) ist davon auszugehen, dass in wenigen Monaten (evtl. bereits jetzt) mit etwa 1000 Betten zu rechnen ist.

Die Schlaflaborbetten der Kliniken sind üblicherweise nicht in den Krankenhausplänen mitberücksichtigt. In einigen Bundesländern, etwa in Rheinland-Pfalz, Baden-Württemberg, wird derzeit geprüft, inwieweit die Betten der Schlaflabore in den Krankenhausplan mit einbezogen werden können. Nach Auskunft der DGSM geht man bei der Planung ungefähr von einem Bedarf von 13 Betten pro 1 Million Einwohner aus.

Legt man diesen Schlüssel für die gesamte Bundesrepublik zugrunde, so kommen wir auf einen rechnerischen Bedarf von ca. $13 \cdot 82 = 1066$ Betten. Dies würde bedeuten, dass der Kapazitätsbedarf 1999/2000 nahezu vollständig erreicht ist.

Gehen wir in einem Rechenexempel für 1997 von etwa 3-4 Nächten pro Patient (für Diagnose und Einstellung des Gerätes) und etwa 240 zur Verfügung stehenden Nächten pro Bett und Jahr aus, so können bei geschätzten 500 Betten etwa 30 000 bis 40 000 Patienten mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen pro Jahr versorgt werden. Die relativ gute Übereinstimmung mit denen im vorigen Paragraphen gewonnenen Schätzungen von etwa 36 000 bis 57 000 Fällen (berechnet für das Jahr 1997) von Erstuntersuchungen deutet sowohl auf eine hohe Validität der Schätzungen als auch auf eine hohe Auslastung der Schlaflaborkapazitäten und die damit verbundenen Wartezeiten hin. Dabei legen wir zugrunde, dass der Anteil der GKV-Versicherten in den neuen Bundesländern bei 90,91% und in den alten Bundesländern bei 84,68% liegt (Quelle: BKK-Bundesverband, Statistisches Bundesamt).

Es ist klar, dass die Modellierung stark vereinfacht ist. Sowohl die räumliche Ungleichverteilung der Schlaflaborplätze als auch die in Raum und Zeit zu erwartenden Differenzen in den Patientenströmen führen zu Verzerrungen in den tatsächlichen Fallzahlen. Wichtig und dienlich erscheint dennoch das Erfassen von Größenordnungen und Intervallbreiten soweit es in diesem Rahmen möglich ist.

Stationäre vs. ambulante Schlafzentren

Das gemeinschaftliche Interesse von mehreren ambulant niedergelassenen Ärzten, die sich mit schlafbezogenen Atmungsstörungen befassten, führte 1994 in Witten zur Gründung der AfaS. Mit dem Ziel der schlafmedizinischen ambulanten Versorgung der betroffenen Patienten entstanden ambulante Schlafzentren.

Da die Polysomnographie nur des Nachts - und nur während des Schlafes - sinnvoll durchzuführen ist, kommt es zwangsweise zum stationären Aufenthalt des Patienten. Insofern ist die Bezeichnung „ambulantes Schlaflabor“ unrichtig; sie hat sich dennoch eingebürgert. Manchmal wird auch von „teilstationären“ Einrichtungen gesprochen. Im Gegensatz zu stationären Schlafzentren verbringt der Patient nur die Nacht im Labor und kann und soll tagsüber seiner Berufstätigkeit nachgehen. Diese Vorgehensweise ist - sofern medizinisch vertretbar - sinnvoll und spart Kosten.

Für privat versicherte Patienten sind diese Einrichtungen vollständig nutzbar, die Frage der Kostenübernahme ist unstrittig; die Versicherung übernimmt die Leistung.

Für die Patienten der Gesetzlichen Krankenkassen ist dies nicht so. Die vierte Stufe der NUB-Diagnostik „Kardiorespiratorische Polysomnographie“ wird von den Kassenärztlichen Vereinigungen bislang als stationäre Leistung interpretiert und somit nicht übernommen. Da die ambulanten Schlaflabore auch nicht in die Krankenhausplanung der Länder einbezogen sind, werden die Leistungen von den Kassen (im allgemeinen) ebenfalls nicht übernommen.

Derzeit wird so verfahren, dass nach Prüfung des Einzelfalles durch den Medizinischen Dienst eine Kostenübernahme seitens der Kassen positiv oder negativ entschieden wird. Dabei spielt die Schwere der Krankheit und die vermutete Wartezeit eine Rolle. Die Entscheidungshäufigkeiten sind derzeit nicht zu ermitteln, es scheint auch große regionale Unterschiede zu geben. Offenbar spielt es auch eine Rolle, wie hoch die Kosten sind.

Angaben der ambulanten Schlafzentren zufolge, kostet eine Nacht in der Regel ca. 900,- bis 1000,- DM. Schlaflabore der Polydorm-Gruppe (sieben Schlaflabore) berechnen derzeit 910,- DM für eine polysomnographische Nacht. Von der DGSM werden die Kosten für eine Polysomnographie mit 1194,- DM plus Pflegekosten beziffert.

Wie hoch die tatsächlichen Kosten derzeit sind, ist schwer zu ermessen. Der Preis für die technische Ausstattung der Schlaflabore kann durchaus sechsstellig ausfallen, allerdings macht sich auch Preisverfall der Mikroelektronikbranche über die Jahre bemerkbar. In der Hoffnung, im Gegenzug entsprechend viele nCPAP-Geräte verkaufen zu können, kann es auch vorkommen, dass die Sanitätstechnikindustrie dem Schlaflaborbetreiber preislich entgegenkommt. Kostentreibend wirkt sicherlich der Einsatz von Fachpersonal.

Ein Beispiel aus Sachsen zeigt, dass durch hohe Ressourcenausnutzung (ambulantes Schlaflabor mit 12 Betten, mehrere hundert Fälle pro Jahr) die Kosten stark gesenkt werden können. Das Labor stellt den Kassen eine Polysomnographienacht mit etwa 450,- DM in Rechnung und hat auch eigenen Angaben zufolge kaum Probleme mit Ablehnung der Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Dass etwaige Einwände gegen ambulante Schlaflabore hinsichtlich der Qualität der Versorgung nicht gerechtfertigt sind, zeigen inzwischen zahlreiche Gutachten, insbesondere die Arbeitshilfe des Medizinischen Dienstes (1998). Von fachlicher Seite aus steht es außer Frage, dass die Diagnosestufe 4 und gegebenenfalls auch die Einstellung des Beatmungsgerätes dort durchgeführt werden können.

Einen Abrechnungsmodus etwa in Form von Fallpauschalen oder mit Sonderentgelten gibt es zur Zeit im stationären Bereich nicht. Die Schlaflaboraufenthalte werden durch die Kassen lediglich über Pflegesätze vergütet. Diese liegen, je nach Krankenhaus bei etwa 350,- bis 800,- DM pro Tag.

Erst ein Krankenhausaufenthalt von mehreren Tagen sichert dem Träger eine Vergütung, die den entstehenden Kosten angemessen erscheint. Daher kommen beim Schlaf-Apnoe-Patienten in der stationären Versorgung im allgemeinen zwei bis drei Tage Verweildauer für die Diagnose und nochmals so lange für die Einstellung des nCPAP-Gerätes zustande. Zusammen mit der Tatsache, dass (u. U. nicht unerhebliche) Kosten für Arbeitsausfall entstehen können, rechtfertigt dies auch eine Wirtschaftlichkeitsprüfung.

Die oben skizzierte zwiespältige Situation, dass die Leistungen der NUB-Stufe 4 (Polysomnographie) unter stationären Bedingungen durchgeführt werden sollten, und dass sich andererseits ambulante Schlaflabore etabliert sind, die ggfs. ebenso wirtschaftlich arbeiten, gibt Anlass zu der Frage, ob diese Diagnosestufe und auch die Therapie als Leistung des ambulanten vertragsärztlichen Vertragssystems anerkannt werden sollten.

Die Analyse der Krankenhausfälle

Die Beschaffung von Daten über Krankenhausfälle von Schlaf-Apnoe erweist sich aus vielen Gründen als schwieriger als zunächst angenommen. Im Gegensatz zu den Zahlen der KBV aus dem ambulanten Bereich, die das gesamte Bundesgebiet betreffen, haben die uns vorliegenden Krankenhausfalldaten nur stichprobenhaften Charakter.

Zudem beziehen sich die Daten auf die gesetzlich Versicherten in nur zwei Bundesländern, so dass wir unter Umständen mit Verzerrungen in den Ergebnissen wegen regionalen Besonderheiten rechnen müssen. Dennoch sind durch unser Material

schätzungsweise 1% - 3% der bundesdeutschen Fälle in den Jahren 1997 und 1998 erfasst.

Wir werden uns darauf beschränken, die Analysen für diejenigen acht Krankenhäuser (in den beiden Bundesländern) durchzuführen, die die höchsten Fallzahlen aufweisen und damit als relevant gelten. Die von den Krankenkassen zu entrichtenden Zahlungen können im wesentlichen als korreliert zu den Krankenhaustagen angenommen werden.

Nachfragen bei den entsprechenden Häusern haben ergeben, dass die Festlegung des ICD 9 Diagnoseschlüssels uneinheitlich ist. Üblicherweise werden die Einträge 780.5 und 786.0, teilweise auch 786.9 verwendet.

Häufigkeitsverteilung des Alters

Die epidemiologischen Angaben in der Literatur über Altersverteilungen von Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom (vgl. Bresnitz et al. 1994, Davies & Stradling 1996, Partinen & Telakivi 1992, Redline & Young 1993, Young et al. 1993) werden durch unser Datenmaterial deutlich bestätigt.

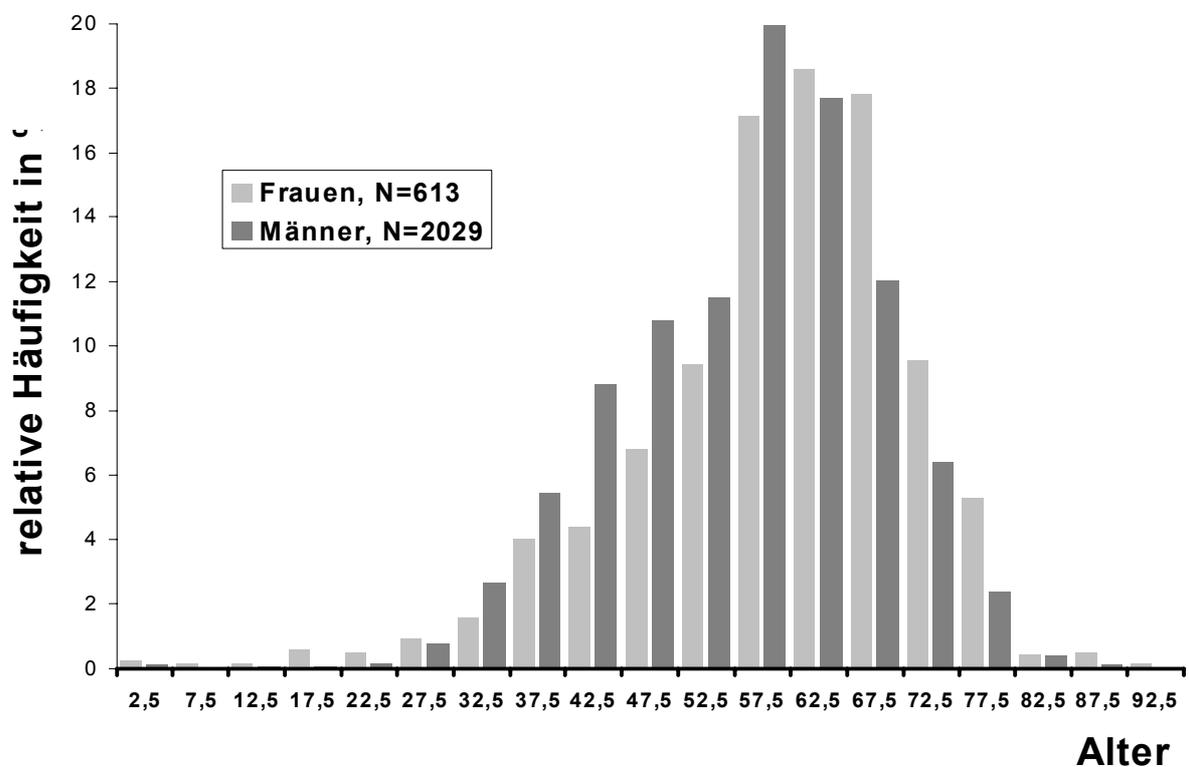


Abbildung 8: Relative Häufigkeit des Alters von Schlaf-Apnoe-Patienten. Quelle: eigene Berechnungen

Die Prävalenz steigt mit dem Alter an. Sie ist mit etwa Mitte 50 am größten und nimmt dann wieder ab. Personen im Alter von über 75 oder unter 25 Jahren sind praktisch nicht betroffen. Ein geschlechtsspezifischer Vergleich zeigt, dass die Zahl der (behandelten) Fälle bei den Männern um das 3,3-fache höher liegt. Ebenso zeigen sich Unterschiede beim Mittelwert, der bei den Frauen um etwa drei Jahre größer ist (Frauen: 58,1; Männer: 55,1). Sowohl in jungen als auch in späteren Jahren ist die Prävalenz bei den Frauen nicht so stark abnehmend wie bei den Männern, was eine entsprechend höhere Standardabweichung zur Folge hat (Frauen: 12,85; Männer: 11,62).

Vergleich zu KBV-Daten

Eine Rechnung, die die Zahl der uns vorliegenden Fälle zu der Zahl der Versicherten im jeweiligen Bundesland in Beziehung setzt, zeigt, dass in Bundesland A in den beiden Jahren 1997 und 1998 pro 10 000 Versicherte 25,9 Fälle, in Bundesland B jedoch nur 5,0 Fälle auftraten bzw. behandelt wurden. Bezogen auf die Bevölkerung wird darüber hinaus in Bundesland B die NUB 3-Diagnose nur etwa 0,75 mal weniger durchgeführt als in Bundesland A.

Für diesen verhältnismäßig großen Unterschied gibt es mehrere mögliche Ursachen. Denkbar wäre zum einen, dass es deutliche Unterscheidungen in den regionalen Prävalenzraten gibt. Weiterhin scheint es plausibel, dass es lokal eine hohe Zahl von Einweisungen ohne ambulante Voruntersuchungen gibt. Schließlich sind auch Verzerrungen aufgrund des Datenmaterials nicht auszuschließen.

Ziehen wir die Abrechnungszahlen der KBV für die beiden Länder heran, so ergibt sich - unter Beachtung der jeweiligen Bevölkerungs- und Versichertenverhältnisse - für Bundesland A ein Quotient von 2,23 ambulanten Abrechnungen pro Krankenhauseinweisung, für Bundesland B hingegen 6,57 ambulante Screenings pro Krankenhausfall.

Im bundesweiten Mittel wird man daher eine Häufigkeit von etwa 3-4 ambulanten Voruntersuchungen pro Einweisung vermuten. Dieses Ergebnis entspricht den Größenordnungen, die uns in Gesprächen mit Fachärzten auch genannt werden.

Fall- und personenbezogene Verweildauern

Wir gehen davon aus, dass ein routinierter und standardisierter Umgang mit den betroffenen Patienten zumindest in den Krankenhäusern stattfindet, die eine größere Zahl von Fällen aufweisen, was uns die valide Berechnung von „üblichen“ Verweildauern ermöglicht.

Zu diesem Zweck wählen wir die acht Krankenhäuser der beiden Bundesländer aus, von denen jedes mehr als hundert Fälle in den Jahren 1997 und 1998 verzeichnete.

Sowohl die Analyse der Daten als auch verschiedene Gespräche, die wir teils telefonisch, teils vor Ort mit Fachärzten führten, gaben Hinweise darauf, dass die Behandlungsprozeduren in unterschiedlichen Krankenhäusern stark variieren.

So bevorzugen einige der behandelnden Ärzte - nicht zuletzt angesichts der langen Wartezeiten - eine rasche Diagnostizierung und Einstellung. Dies bedeutet in aller Regel eine oder zwei Nächte für die Diagnose und eine, höchstens zwei Nächte für die Einstellung des nCPAP-Gerätes - soweit das Ergebnis der Diagnose diese erfordert. Oft ist es so, dass - das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt - die Einstellungsnacht sich unmittelbar an die Diagnosenacht anschließt. In solchen Fällen waren die Mediziner auch mit der Qualität der ambulanten Voruntersuchungen sehr zufrieden.

Tabelle 78: Verweildauern nach Fällen

	n= Anzahl der Fälle	Verweildauer (Nächte)
Krankenhaus 1	> 250	2,47 ± 2,54
Krankenhaus 2	> 250	4,75 ± 2,59
Krankenhaus 3	> 250	2,54 ± 1,59
Krankenhaus 4	> 250	2,57 ± 1,10
Krankenhaus 5	> 250	2,96 ± 2,89
Krankenhaus 6	> 100	5,68 ± 8,85
Krankenhaus 7	> 100	1,81 ± 1,39
Krankenhaus 8	> 100	2,36 ± 1,54

In den Fällen, wo die Verweildauern deutlich höher lagen, wurde dies von den behandelnden Ärzten damit begründet, dass die ambulanten Voruntersuchungsergebnisse nicht verwendbar seien und im allgemeinen wiederholt werden müssten. Dies allein könne schon zwei Tage dauern. Weiterhin sei es wichtig, dass die Patienten nicht sofort therapiert würden, da sie nicht so schnell eine solche wichtige Entscheidung treffen könnten. Daher sei es üblich, dass es zu mehr als einem Aufenthalt komme. Man berichtete uns, dass im Normalfall (nCPAP) etwa drei Tage für die Diagnose und drei Tage für die Therapieeinstellung nötig seien.

Aufgrund der Tatsache, dass im stationären Bereich die nicht unerheblichen Kosten für die Durchführung der Polysomnographie nicht durch eine Fallpauschale gedeckt,

sondern über den Pfllegetagesatz finanziert werden, ist es zu vermuten, dass es aus Gründen einer erstrebten Kostendeckung seitens der Krankenhausverwaltung zu höheren Verweildauern als nötig kommt.

Um auch Mehrfacheinweisungen erfassen zu können, haben wir unsere Falldaten auch nach Personen aggregiert.

Tabelle 79 zeigt, dass sich durch die Aggregation der Daten die personenbezogene Verweildauer deutlich vergrößert. Vergleicht man etwa Krankenhaus 1 mit Krankenhaus 2, so wird auch sichtbar, dass es offenbar auch unterschiedliche Verfahrensweisen bezüglich der Wiedereinweisung gibt. Einige Stationen haben uns gegenüber geäußert, dass sie bemüht seien, die nCPAP-Einstellung unmittelbar an die Diagnoseuntersuchung anzuschließen, um Wartezeiten zu vermeiden. Andere Labore erklärten, dass man in der Regel die Patienten zur Einstellung des Gerätes nach einigen (vier bis zehn) Wochen wieder bestellt, weil dies gegenüber dem Patienten die rücksichtsvollste Verfahrensweise sei. Die Betroffenen hätten so die Möglichkeit, sich mental und psychisch auf die einschneidende Therapie vorzubereiten.

Tabelle 79: Verweildauern nach Personen

	n = Anzahl der Patienten	Krankenhaustage	Häufigkeit der Einweisung
Krankenhaus 1	> 250	5,80 ± 4,56	1,67 ± 0,94
Krankenhaus 2	> 250	5,43 ± 3,33	1,14 ± 0,36
Krankenhaus 3	> 250	3,41 ± 2,49	1,34 ± 0,66
Krankenhaus 4	> 100	3,54 ± 1,80	1,37 ± 0,57
Krankenhaus 5	> 100	5,08 ± 4,10	1,28 ± 0,54
Krankenhaus 6	> 100	9,26 ± 14,04	1,39 ± 0,65
Krankenhaus 7	> 100	3,53 ± 2,02	1,26 ± 0,50
Krankenhaus 8	> 100	4,70 ± 2,48	1,40 ± 0,59

Es sei abschließend erwähnt, dass die fallbezogene Tabelle 78 als Verweildauer die Zahl der Übernachtungen ausweist. Dadurch wird im wesentlichen die Zahl der Polysomnographien und somit ein Teil der direkten medizinischen Kosten illustriert. Auf der anderen Seite werden in der personenbezogenen Tabelle 79 an Hand der Krankenhaustage die Kosten pro Patient approximiert, die etwa durch Arbeitsausfall, etc. entstehen.

Kosten im stationären Bereich

Die Analyse der Krankenhausfälle zeigt, dass die stationär bedingten Kosten von Fall zu Fall derzeit stark variieren. Man hat dabei auch zu berücksichtigen, dass die dargestellten Fallzahlen Mittelwerte angeben, und sich sowohl auf die Patienten beziehen, die nach der Diagnose zur Therapieeinstellung weiterempfohlen werden, als auch auf diejenigen, die nicht weiterbehandelt werden (zumindest nicht mit nCPAP).

Eine Verweildauer von ein bis zwei Nächten ist sicherlich ein Mindestmass für die Diagnose, das allerdings in der Praxis nicht erreicht wird (vergl. Tabelle 78). Dort liegt die Zahl etwa doppelt so hoch. Es erscheint angemessen, die gleichen Zahlen für die Einstellung der Patienten auf das Therapiegerät zu Grunde zu legen. Die Fallzahlen dürften hierbei jedoch nur etwa die Hälfte betragen, das haben Gespräche mit verschiedenen Laboren bestätigt. Als untere Schranke für die Personen, die einer nCPAP-Therapie bedürfen, ist daher der Faktor ein Drittel; als obere Schranke der Faktor zwei Drittel realistisch.

Tabelle 80: Kosten im stationären Bereich (GKV) in 1997 (in DM) *

	pro Patient		Fälle		Gesamt	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
NUB-Stufe 4	450,-	1 950,-	36 000	57 000	16,2 Mio.	111,2 Mio.
NCPAP-Einstellung	450,-	1 950,-	12 000	38 000	5,4 Mio.	74,1 Mio.

* Direkte medizinische Kosten

Die in Tabelle 80 dargestellte Kalkulation geht in der kostenminimalen Variante von einem Tagespflegesatz von DM 300,- und in der maximalen Variante von DM 650,- aus. Den Krankenkassen wird die Anzahl der Nächte in Rechnung gestellt, der Selbstbeteiligung für die Patienten liegt die Anzahl der Tage zugrunde.

Hilfsmittel

Zu einer (vorsichtigen) Schätzung der Kosten, die den Kassen an Geräten und Hilfsmitteln entstehen, verwenden wir ebenfalls retrospektives Datenmaterial der AOK Sachsen-Anhalt.

Im ersten Quartal 1997 wurden in zwei Krankenhäusern zusammen 199 Personen erfasst, die als Schlaf-Apnoe-Patienten diagnostiziert und stationär aufgenommen wurden. Von 77 dieser 199 Versicherten sind Zahlungen im Hilfsmittelsektor registriert, die im engen Zusammenhang mit der Erkrankung Schlaf-Apnoe-Syndrom stehen.

In den beiden Jahren 1997 und 1998 wurden für die 77 Versicherten durchschnittlich pro Kopf DM 8 562,88 für

- Inhalator u. Atemgerät,
- Reparatur u. Wartung,
- Luftbefeuchter,
- Beatmungs-Inhalationsgeräte,
- Sauerstoffkonzentratoren,
- Schlaf-Apnoebehandlungssysteme,

gezahlt. Für 45 dieser 77 Patienten beträgt der pro Kopf Anteil mehr als DM 5000,-, so dass wir unterstellen können, dass es sich bei diesen Patienten um Neuerkrankungen bzw. Therapieeinsteiger handelt, die erstmals mit nCPAP behandelt werden.

Eine Hochrechnung dieser 45 Patienten (aus dem ersten Quartal 1997) unter Berücksichtigung der Krankenhausfallzahlen für die beiden vollen Jahre 1997 und 1998, der Versichertenzahlen und der Bevölkerungszahlen ergibt für Sachsen-Anhalt eine Zahl von 1 494 Erstbehandlungen pro Jahr.

Überträgt man dieses Ergebnis auf die Bundesrepublik, so ergeben sich 26 516 Erstbehandlungen pro Jahr. Es ist klar, dass es Verzerrungen bei dieser Hochrechnung gibt, die Zahl der Erstbehandlungen liegt jedoch in dem angegebenen Intervall, das aus anderen Überlegungen heraus ermittelt wurde (vgl. Tabelle 80).

Für die vermuteten 45 Erstpazienten liegt der pro Kopf Anteil an Hilfsmittelzahlungen in den ersten beiden Jahren im Durchschnitt bei DM 12 914,69.

Gesamtkosten für Diagnose und Therapie

Wir fassen die Ergebnisse der vorigen Abschnitte nochmals zusammen. Ausgehend von den Fallzahlen, die wir aus dem ambulanten bzw. vordiagnostischen Bereich kennen, haben wir versucht, in Hochrechnungen und Schätzungen die Patientenströme und die dadurch verursachten direkten medizinischen Kosten zu recherchieren.

Weitere Überlegungen, die auf der Auswertung des Zahlenmaterials der AOK beruhen, nämlich Daten über Krankenhausfälle und Hilfsmittelzahlungen, lassen ebenfalls auf Fallzahlen und Kosten pro Patient schließen, zumindest innerhalb gewisser Schranken.

Die uns zur Verfügung stehende Stichprobe ergab, dass für die durch den Einsatz von Hilfsmittel verursachten Kosten bei erstbehandelten Patienten die Beträge von DM 5 000,- bzw. DM 15 000,- in den ersten beiden Jahren verlässliche Schranken nach unten bzw. oben darstellen.

Für eine Beispielrechnung wollen wir annehmen, mit den Intervallmitten als Schätzer rechnen zu dürfen. Dann ergäbe sich laut Tabelle 81

$$K = 62,77 \cdot 143\,356 + 1\,200 \cdot 46\,500 + 1\,200 \cdot 25\,000 + 10\,000 \cdot 25\,000$$

$$= 9,0 \text{ Mio.} + 55,8 \text{ Mio.} + 30,0 \text{ Mio.} + 250,0 \text{ Mio.} = 344,8 \text{ Mio.}$$

als Schätzwert für die Gesamtkosten.

Es zeigt sich, dass der größte Teil der direkten Kosten, nämlich rund 70%, im Bereich der Hilfsmittel entsteht. Dies verwundert nicht, wenn man sich überlegt, dass ein nCPAP-Gerät etwa DM 4 000,- bis DM 7 000,- kostet. Dazu kommen Atemmasken und weitere Hilfsmittel sowie Kosten für Pflege und Wartung. Eine tiefergehende Analyse ist aufgrund fehlenden Datenmaterials leider nicht möglich. Es ist sehr wahrscheinlich, dass es in diesem Bereich Einsparmöglichkeiten gibt, so dass sich eine weiterführende Evaluation empfiehlt.

Tabelle 81: Geschätzte Gesamtkosten der Schlaf-Apnoe in 1997 (in DM) *

	Pro Patient		Fälle		Gesamt	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
NUB-Stufe 3	62,77	62,77	143 356	143 356	9,0 Mio.	9,0 Mio.
NUB-Stufe 4	450,-	1 950,-	36 000	57 000	16,2 Mio.	111,2 Mio.
NCPAP-Einst.	450,-	1 950,-	12 000	38 000	5,4 Mio.	74,1 Mio.
Hilfsmittel	5 000,-	15 000,-	12 000	38 000	60 Mio.	570 Mio.
Summe	5 962,77	18 962,77	-	-	90,6 Mio.	764,3 Mio.

* Direkte medizinische Kosten

III C.6 Schlussfolgerungen

Die im Text erarbeiteten Fragen der Evaluation lassen sich derzeit durch unsere Analysen der Literatur und des empirischen Datenmaterials wie folgt beantworten. Dabei werden die Fragen teilweise auch gestaffelt beantwortet. Zu den Fragen mit mehr medizinischem als gesundheitsökonomischem Charakter verweisen wir mehrmals auf die parallel entstehende Studie über die medizinische Effektivität der betrachteten Techniken.

- 1 Wie ist die medizinische Definition des Vorliegens oder der Behandlungsbedürftigkeit eines Schlaf-Apnoe-Syndroms (bei Erwachsenen) einzuschätzen? Ist sie willkürlich gewählt oder aus medizinischer und vor allen Dingen praktischer Hinsicht gerechtfertigt?
- 2 Für die Beantwortung dieser Frage verweisen wir auf die Untersuchung über die medizinische Effektivität der untersuchten Techniken.
- 3 Können die in Frage (1) skizzierten Überlegungen so angestellt werden, dass sich daraus eine Schätzfunktion für die Anzahl der betroffenen Patienten ableiten lässt?

Eine Hochrechnung der aus der Literatur bekannten Prävalenzraten ist schwierig. Alle Angaben beruhen faktisch auf der Studie von Young et al. (1993), nach der etwa 2% der weiblichen und 4% der männlichen erwachsenen Bevölkerung an der Schlaf-Apnoe leiden. Für Deutschland wird stets auf die Zahlen von der DGSM verwiesen, nach denen 800 000 Menschen (ca. 1%) behandlungsbedürftig sind. Andere Angaben sprechen von 200 000 (ca. 0,24%) dringend behandlungsbedürftigen Personen. Auch diese Zahlen sind bereits 5-10 Jahre alt.

- 4 Inwieweit lassen sich die fehlenden Informationen über Prävalenz- und Inzidenzraten durch die Auswertung von retrospektivem Datenmaterial (etwa der Kostenträger) ergänzen? Stimmen die so gewonnenen Zahlenangaben mit denen in der Literatur bzw. mit denen aus dem Ausland bekannten überein oder sind sie vergleichbar?

Leider gibt unser Zahlenmaterial keine Aufschluss über tatsächliche Prävalenzraten, es kann lediglich die Zahl der behandelten Patienten geschätzt werden.

- 5 Lässt sich quantifizieren, wie viel der betroffenen erwachsenen Personen mittels nCPAP behandelt werden sollten und welche alternativen Therapien für die anderen Patientengruppen durchzuführen sind? Wie hoch der Anteil der betroffenen Patienten ist, denen man alternative Therapien empfehlen würde, ist aus ver-

schiedenen Gründen unklar. Auch hier verweisen wir auf den medizinischen Teil des HTAs.

- 6 Was ist der Status quo der medizinischen Versorgung des Schlaf-Apnoe-Patienten in der Praxis? Wie ist das Zusammenspiel zwischen Hausarzt, ambulant niedergelassenem Facharzt und stationärer Versorgung? Wie ist dabei die Übereinstimmung mit Empfehlungen von Fachgesellschaften und Instanzen der Gesundheitsversorgung?

Seitens des Bundesausschusses ist die Verfahrensweise klar geregelt (NUB-Richtlinien). Es gibt darüber hinaus Empfehlungen von den Fachgesellschaften, des Medizinischen Dienstes und verschiedene Leitlinien. Außer den vehement beklagten Wartezeiten auf eine polysomnographische Untersuchung wird kaum über Mängel in der praktischen Versorgung berichtet.

- 7 Welche Rolle spielt dabei die Entscheidung, ob die NUB-Stufe 4 stationär oder teilstationär durchgeführt wird?

Die polysomnographische Diagnostizierung kann stationär oder teilstationär vollzogen werden. Hinsichtlich der gerätetechnischen Qualität und der fachmedizinischen Kompetenz sind keinerlei Bedenken bei der teilstationären Behandlung zu äußern. In seltenen Fällen wird man bei Patienten mit hohem gesundheitlichen Risiko eine stationäre Untersuchung vorziehen.

- 8 Welche Strukturen und Mechanismen haben sich durch die Entwicklung der Schlafmedizin zur Sicherung der Qualität bezüglich Diagnostik und Therapie herausgebildet?

Gemäss den Richtlinien der NUB-Kommission (siehe Anhang) bedarf es einer Genehmigung zur Abrechnung der ambulant durchgeführten Polygraphie. Die Genehmigung wird von der Kassenärztlichen Vereinigung erteilt, wenn der Arzt sowohl fachliche Qualifikation als auch die Teilnahme an einem mindestens fünftägigen Kurs nachweisen kann. Für Pulmonologen und Ärzte mit vergleichbarer Qualifikation wird die fachliche Kompetenz als gegeben vorausgestellt. Die Definition dessen, was eine vergleichbare Qualifikation ist, wird in der jeweiligen KV festgelegt. Der verbindliche Schulungskurs vermittelt die erforderlichen Fähigkeiten und das notwendige Beurteilungsvermögen für die Auswertung der polysomnographischen Aufzeichnung.

Die Qualitätssicherung von Personal und Technik in Schlaflaboren ist eine der Aufgaben der Fachgesellschaften, die die Akkreditierung der Kliniken durchführen. Genauere Informationen dazu sind im Anhang beschrieben.

- 9 Welche Kosten entstehen dabei durch welche Maßnahmen? Für welche der angewandten Techniken gibt es medizinisch effektive Alternativen, die kostengünstiger sind?

Eine Kosten-Analyse für die Diagnose ist auf Ebene der Kosten pro Patient vergleichsweise einfach anzustellen. Neben den direkten Kosten (siehe Tabelle 7) im medizinischen Bereich fallen für den Patienten an indirekten Kosten „nur“ die üblichen - durch Arztbesuche und teil-/stationären Aufenthalt über ein oder zwei Nächte verursachten - Unannehmlichkeiten, evtl. auch Fahrtkosten, etc. an. Ein wichtiger und selten erwähnter Punkt sind die volkswirtschaftlichen Kosten, die durch den Arbeitsausfall (null bis sechs Tage) entstehen. Hier bietet die teilstationäre Versorgung einen wesentlichen Vorteil.

Die in der Literatur diskutierten technischen Alternativen zur Polysomnographie deuten im wesentlichen auf das ambulante Screening zusammen mit der Pulsoximetrie. Diese Erkenntnisse scheinen jedoch noch keinen Einzug in die vertragsärztliche Praxis gehalten zu haben. Für eine tiefergehende Beurteilung der alternativen Technologien verweisen wir auf den medizinischen Teil dieser Untersuchung.

- 10 Wie werden die Kosten vergütet bzw. erstattet? Welche Eigeninteressen spielen bei beteiligten Ärzten oder Patienten eine Rolle?

Auf dem Sektor der ambulanten Voruntersuchungen deuten die vorhandenen Zahlen auf ein relativ starkes Wachstum (21,2% von 1996 auf 1997) - bezogen auf die Anzahl der abgerechneten Fälle - hin. Die Vergütung der Polysomnographie zeigt unvorteilhafte Muster. Die Tatsache, dass diese Leistung im stationären Bereich nicht über eine Fallpauschale sondern über den Tagespflegesatz abgerechnet wird, ist unserer Einschätzung nach eine der Ursachen für die teilweise hohen Verweildauern im Krankenhaus.

Lange Verweildauern und damit zusammenhängende lange Wartezeiten führen zu Arbeitsausfällen und volkswirtschaftlichen Kosten, die unter einer anderen Vergütungsstruktur teilweise vermeidbar wären.

Gemessen an den Preisen, die in denjenigen teilstationären Schlaflaboren, die eine hohe Auslastung verbuchen und durch eine hohe Bettenanzahl (8 oder mehr) personell effizient wirtschaften, scheint eine Vergütung - zum jetzigen Zeitpunkt - in der Größenordnung von 400,- DM bis 600,- DM pro Polysomnographienacht für verhältnismäßig. Dabei wäre es wichtig, dass der Preis pro Diagnose bzw. Einstellung ausgehandelt würde, was jeweils ein oder zwei Nächte bedeutete.

Auf der anderen Seite sollten sich die stationären Einrichtungen dieselbe Flexibilität auferlegen und es den Patienten ermöglichen, ebenfalls tagsüber ihrer Berufstätigkeit nachgehen zu können.

Da es um die gleiche Leistung geht, sollte die Vergütung im teilstationären und stationären Fachkliniken gleich hoch ausfallen.

- 11 Wie ist die Dynamik der hier beschriebenen Systeme? Welchen Einfluss hätte die Ausweitung oder Einschränkung oder Beibehaltung der vorhandenen Kapazitäten (Schlaflaborbetten)? Welche Auswirkungen hätte etwa die vertragsärztliche Zulassung von teilstationären Schlafzentren?

Die in der Literatur gemachten Angaben über Prävalenzen sind einige Jahre alt. Die Schlaflabor- und Behandlungskapazitäten haben sich seitdem vervielfacht. Die Zahl der akkreditierten Labore hat sich von 1995 bis 1998 mehr als verdreifacht. Es ist daher durchaus denkbar, dass die publizierten Prävalenzen inzwischen nicht mehr aktuell, sondern überhöht sind. Laut DGSM werden in den Gesundheitsministerien in verschiedenen Bundesländern Schlüssel diskutiert, die bei etwa 13 Betten pro 1 Mio. Einwohner liegen. Nach Auskunft der POLYDORM, die einen großen Teil der ambulanten Schlaflabore in Deutschland vertritt, läge der Bedarf etwa doppelt so hoch. Legen wir die niedrigeren Zahlen zugrunde, stellt man fest, dass die benötigte Zahl der Polysomnographiebetten bereits jetzt (unter Berücksichtigung laufender Anerkennungsverfahren) erreicht ist. Verschiedene - im Text weiter präziserte - Hochrechnungen zeigen, dass zur Zeit in Deutschland bei ca. 35 000 bis 50 000 Patienten pro Jahr „Schlaf-Apnoe“ diagnostiziert wird, das deutet - bei Berücksichtigung des Wachstums - darauf hin, dass der Pool an schon länger erkrankten und bisher nicht behandelten Personen in wenigen Jahren erschöpft sein könnte. Die Behandlungskapazitäten müssten sich dann nach den Inzidenzraten richten; ein Umstand, den man bereits jetzt bei den Planungen berücksichtigen sollte. Verschiedenen Hinweisen zufolge scheint es realistisch anzunehmen, dass etwa die Hälfte der diagnostizierten Patienten eine nCPAP-Behandlung erfährt. Das bedeutet, dass gegenwärtig mit ca. 17 500 bis 25 000 neuen Überdruckbehandlungen pro Jahr zu rechnen ist. Gemessen an den analogen Zahlen für Frankreich, wo bei einer noch geringeren Quote bereits knapp 30% der Behandlungen abgebrochen werden, deutet dies nochmals auf eine gewisse Sättigung hin. Diese Überlegungen gehen allerdings von bundesdeutschen Durchschnittswerten aus. Regionale Besonderheiten sowie eine populationsbezogene Verteilung der Kapazitäten sind nicht berücksichtigt. Es ist also möglich, dass es lokal einen erheblichen Ausbaubedarf oder umgekehrt ein Überangebot an Schlaflaborbetten gibt. Schließlich sollte diese Frage noch zusammen mit den Problemen der Vergütung diskutiert werden. Die von uns in obigem Thema gemachte Empfehlung zur Nivellierung der Leistungsvergütung sowohl im stationären wie im teilstationären Bereich darf nicht zu einer drastischen Erhöhung der

Kapazitäten führen. Hier gilt es, durch entsprechende Verträge etwa über die Höhe der Vergütung ein Kontrollmechanismus über die zu erwartende Quantität des Angebots zur Verfügung zu haben. Im übrigen ist zu erwarten, dass eine solche Regelung zu einer starken Verkürzung der Verweildauern führt, was wiederum freie Kapazitäten schafft. Grundsätzlich wäre zur Begrenzung der Nachfrage auch an Zuzahlungsregelungen für die Patienten zu denken. In Frankreich ist in der gesetzlichen Krankenversicherung (Sécurité sociale) ein Selbstbehalt der Patienten an den Kosten der Therapie der Schlaf-Apnoe von 35% vorgesehen. Von einer solchen Regelung ist zu erwarten, dass bei schwach ausgeprägten Erkrankungen auf einen Einsatz der teuren Therapiegeräte verzichtet wird. Zudem verbessert sich durch Zuzahlungsregelung die Compliance der Patienten.

- 12 Ist angesichts der mangelnden medizinischen Evidenz die Diagnostizierung und Behandlung von Schlaf-Apnoe-Patienten aus gesundheitsökonomischer Sicht vertretbar und sinnvoll?

Zur rigorosen Beantwortung dieser Frage fehlen entsprechende Informationen. Einigkeit bei der Beantwortung wird man sicher darüber erzielen, dass die Behandlungswürdigkeit und -dringlichkeit von der Ausprägung bzw. dem Schweregrad der Erkrankung abhängt.

Eine klarere Erkenntnis über diesen Fragekreis wäre aus gesundheitsökonomischer Sicht jedoch ausgesprochen wünschenswert, da die Behandlung mittels nCPAP sehr teuer ist. Eine Behandlung, die - wegen Abbruch oder Nichterfolg - nicht zum erwünschten Ziel führt, verursacht hohe Kosten ohne einen Nutzen zu erzielen und ist somit - nicht nur - aus ökonomischer Sicht nicht effektiv.

III C.7 Literaturverzeichnis

Allgemeine Literatur

- 1 Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Rockville. Systematic Review of the Literature Regarding the Diagnosis of Sleep Apnea, 1999.
- 2 Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC), Canberra. Treatment of Obstructive Sleep Apnea, 1993.
- 3 Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnoe. *Epid Rev* 1994;16:210-27.
- 4 Bridgman SA, Dunn KM. Surgery for the treatment of obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library, Oxford: Update Software, 1998.
- 5 Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), Ottawa. The Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Overview, 1995.
- 6 Crawford B. Clinical economics and sleep disorders. *Sleep* 1997;20:829-34.
- 7 Davies RJ, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996;51(Suppl 2):S65-S70.
- 8 Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs. Oxford University Press, Oxford New York, 1997.
- 9 Findley LJ. Driving performance and auto accidents in patients with sleep apnea. *Wien Med Wochenschr* 1996;146:335-6.
- 10 Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. University Press, Oxford, 1996.
- 11 Herrmann M. Schlafapnoe als Krankheitskonstrukt: Die Mechanisierung und Medikalisierung des Schlafes. Campus Verlag, Frankfurt/New York, 1997.
- 12 Kirsten D, Hein H. Schlafapnoe - 118 Fragen und Antworten. Dustri Verlag, München-Deisenhofen, 1995.

- 13 Konietzko N, Teschler H. Schlafapnoe. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1998.
- 14 Lühmann D, Siebert U, Droste S, von der Leyen U, Perleth M. Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin, 1999.
- 15 Pack AI. Obstructive sleep apnea. *Adv Int Med* 1994;39:517-67.
- 16 Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992;15(6 Suppl):S1-S4.
- 17 Peter JH, Köhler D, Knab B, Mayer G, Penzel T, Raschke F, Zulle J. Weissbuch Schlafmedizin. S. Roderer Verlag, Regensburg, 1995.
- 18 Projektgruppe P11 „Schlafapnoe“ des Medizinischen Dienstes. Schlafbezogene Atmungsstörungen: Arbeitshilfe zur sozialmedizinischen Begutachtung in der MDK-Gemeinschaft, 1998.
- 19 Redline S, Young T. Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea. *ENT* 1993;72:20-6.
- 20 Schoeffski O, Glaser P, von der Schulenburg JM (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluationen: Grundlagen und Standortbestimmung. Springer, Berlin, 1998.
- 21 Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, von der Schulenburg JM, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. *Health Technology Assessment*, Bd. 9. Leidl R, v. d. Schulenburg JM, Wasem J (Hrsg.). Nomos, Baden-Baden, 1999.
- 22 Sloan FA (Hrsg.). *Valuing Health Care - Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and other Medical Technologies*. University Press, Cambridge, 1996.
- 23 Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;154:279-89.
- 24 Utley DS, Shin EJ, Clerk AA, Terris DJ. A cost-effective and rational surgical approach to patients with snoring, upper airway resistance syndrome, or obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1997;107:726-34.
- 25 Wright J, Dye R. Systematic review on obstructive sleep apnoea: its effect on health and benefit of treatment. Yorkshire Collaborating Centre for Health Care Services Report, 1995.

- 26 Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997;314:851-60.
- 27 Wright J, White J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. The Cochrane Library, Oxford: Update Software, 1998.
- 28 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.

Eingeschlossene HTA-Reports

- 29 Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR), Amstelveen. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Sleep Apnea Syndrome - primary research.
- 30 National Health Advisory Committee. National Health and Medical Research Council (NHMRC), Canberra. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults (DRAFT), 1998.
- 31 .L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Santé (ANAES), Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil, 1999.

Eingeschlossene Studien

- 32 Chervin RD, Murman DL, Malow BA, Totten V. Cost-utility of three approaches to the diagnosis of sleep apnea: Polysomnography, home testing, and empirical therapy. *Ann Int Med* 1999;130:496-505.
- 33 Epstein LJ, Dorlac GR. Cost-effectiveness analysis of nocturnal oximetry as a method of screening for sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 1998;113:97-103.
- 34 Gibson GJ, Douglas JN, Stradling JR, London DR, Semple SJ. Sleep apnoea: clinical importance and facilities for investigation and treatment in the uk. addendum to the 1993 royal college of physicians sleep apnoea report. *J Royal Coll Phys Lond* 1998;32:540-4.

- 35 Kryger MH, Roos L, Delaive K, Walld R, Horrocks J. Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:111-6.
- 36 Peker Y, Hedner J, Johansson Å, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal cpap treatment. *Sleep* 1997;20:645-53.
- 37 Pradhan PS, Gliklich RE, Winkelman J. Screening for obstructive sleep apnea in patients presenting for snoring surgery. *Laryngoscope* 1996;106:1393-7.
- 38 Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999;22:225-9.
- 39 Tousignant P, Cosio MG, Levy RD, Groome PA. Quality adjusted life years added by treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994;17:52-60.

Glossar

Apnoe	a = alpha privativum / pneuma = Atem, griechisch Jede Form von Stillstand der Atmung. Als klinisch bedeutsam gelten Apnoen von mindestens 10 sec Dauer. Bis zu fünf apnoische Pausen pro Stunde Schlaf gelten als noch normal. Die Zahl der apnoischen Pausen nimmt mit dem Alter zu.
Apnoe- Index (AI)	Index = Anzeiger, lateinisch Anzahl der Apnoen pro Stunde Schlafzeit, nur mittels PSG feststellbar (siehe RDI).
Arousal	Aufwachreaktion Eine Arousal-Reaktion ist definiert durch elektroenzephalographisch plötzliche auftretende Aktivitäten, begleitet von Änderungen anderer polygraphischer Messgrößen und fast immer in Kombination von Steigerungen der Herzfrequenz und des Muskeltonus (auch mit Augenbewegungen, Körperbewegungen und Atemfrequenzsteigerungen. Eine Arousal-Reaktion ist Ursache für einen abrupten Übergang von einem 'tiefen' in ein 'leichteres' Stadium des NREM-Schlafes oder vom REM-Schlaf in den Wachzustand, mit der Möglichkeit des endgültigen Erwachens.
CPAP / nCPAP	(Nasal) continuous positive airway pressure, englisch Dauer(-Überdruck)-Behandlung mit einer Maske, über die kontinuierlich Luft eingepresst wird, die den Luftweg offen hält.
Hypopnoe	Atemexkursionen mit vermindertem Atemzugvolumen
Insomnie	Durch organische Krankheit bedingte oder aber psychogen verursachte Ein- bzw. Durchschlafstörung.
Inzidenz	Die Inzidenz misst die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes <i>neu auftretenden</i> Krankheitsfälle in einer definierten Gruppe von Personen, die zu Beginn des Beobachtungszeitraumes frei von der zu untersuchenden Krankheit waren. Die initial krankheitsfreie Gruppe wird auch Population unter Risiko genannt.

Positiver Vorhersagewert	Die Wahrscheinlichkeit, dass bei positivem Testresultat tatsächlich eine Erkrankung vorliegt (richtig positiv/richtig positiv + falsch positiv). Der positive Vorhersagewert schätzt somit den Anteil der richtig Positiven im Kollektiv der Test-Positiven. Der positive Vorhersagewert ist prävalenzabhängig. Je niedriger die Prävalenz, also die Anzahl der tatsächlich Positiven im Verhältnis zur Anzahl der tatsächlich Negativen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei positiv Getesteten um falsch Positive handelt [173].
Prävalenz	Die Prävalenz ist ein Maß für die zu einer bestimmten Zeit in einer definierten Population <i>vorhandenen</i> Krankheitsfälle.
Respiratory Disturbance Index (RDI)	Anzahl der Apnoen pro Messzeit. Im Unterschied zum AI kann nicht sicher festgestellt werden, ob der Patient tatsächlich schläft oder eine Apnoe im Wachzustand vorliegt.
Sensitivität	Die Wahrscheinlichkeit, mit der bei Vorliegen der Erkrankung ein positives Testergebnis zu erwarten ist (richtig positiv/richtig positiv + falsch negativ). Die Sensitivität schätzt somit den Anteil der richtig positiven Testergebnisse im Kollektiv der Kranken. Die Sensitivität ist ein prävalenzunempfindlicher Parameter.
Spezifität	Die Wahrscheinlichkeit, mit der bei einem Fehlen der Erkrankung ein negatives Testergebnis zu erwarten ist (richtig negativ/richtig negativ + falsch positiv). Die Spezifität schätzt somit den Anteil der richtig Negativen im Kollektiv der Gesunden. Die Spezifität ist ebenfalls ein prävalenzunempfindlicher Parameter.
Verifikationsbias	Verzerrung von Ergebnissen dadurch, dass gesunde Patienten in verschiedenen Studien mit unterschiedlich hoher Wahrscheinlichkeit einem Referenztest unterzogen werden. Wenn Patienten mit einem negativen Testergebnis nicht mit dem Referenztest untersucht werden, können bei unterschiedlicher Prävalenz (und damit einer unterschiedlichen Relation Falsch-Negativer zu allen Test-Negativen) falsch hohe Sensitivitäten resultieren. Diese Möglichkeit ist insbesondere dann gegeben, wenn die Auswahl der Patienten, deren Krankheitsstatus mit dem Referenztest verifiziert wurde, nicht randomisiert erfolgte. Dieser Bias kann u.a. vermieden werden, wenn alle Patienten mit dem Referenztest untersucht werden.

Anhang Teil I

Literaturrecherche

National Library of Medicine: HealthSTAR incl. MEDLINE-Referenzen am 18. März 2001

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	Explode *sleep apnea syndromes/di	412
2	Explode monitoring, physiologic OR airway resistance	21670
3	Combination of the above	299

EMBASE 1989 – 2000 / 02 unter WinSPIRS 4.01

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	„SLEEP-APNEA-SYNDROME-DIAGNOSIS“	970
2	„MONITORING“	62345
3	„PHYSIOLOGIC“	9360
4	„AIRWAY-RESISTANCE“	1200
5	#1 and (#2 or #3 or #4)	177

Weitere Recherchen am 18. März 2001

Datenbank	Suchstrategie	Treffer
Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé http://www.anaes.fr/ANAES/anaesparametrage.nsf/HomePage?ReadForm	Handsuche	0
American Academy of Allergy, Asthma and Immunology http://www.aaaai.org	Suchwort: sleep and apnea	3
American Academy of Child & Adolescent Psychiatry USA (AACAP) http://www.aacap.org/	Handsuche	0
American College of Chest Physicians http://www.chestnet.org	Handsuche	0
American College of Preventive Medicine http://www.acpm.org/	Handsuche	0
American Sleep Disorders Association (ASDA) http://www.asda.org/	Handsuche	0
American Thoracic Society http://www.thoracic.org	Suchwort: sleep apnea	40
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/	Suchwort: schlaf	20
Artsennet http://www.knmg.nl/	Suchworte: sleep oder slaap	11
Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) http://www.leitlinien.de/	Handsuche	0
Australian Medical Association (AMA) http://www.ama.com.au/	Handsuche	0
Canadian Medical Association (CMA) http://www.cma.ca/	Suchwort: sleep and apnea	68
Center for Disease Control and Prevention http://www.cdc.gov/	Suchwort: sleep apnea	9
Center For Evidence-Based Medicine http://cebm.jr2.ox.ac.uk/	Handsuche	0
Deutsches Ärzteblatt (ab Heft I/96) http://www.aerzteblatt.de/	Suchwort: schlaf	73
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin http://www.uni-marburg.de/sleep/dgsm/	Handsuche	0
Group Health Cooperative http://www.ghnw.org/	Handsuche	0
HSPROj Database http://www.ahsr.org/hsrproj/	Suchwort: sleep	33
Institute of Health Sciences, University of Oxford, Guidelines http://www.ihs.ox.ac.uk/guidelines/	Suchwort: sleep	1
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA, incl. DARE, NHS EED, HTA) http://www.inahta.org/	Suchworte: sleep and apnea	29
JAMA Asthma Information Center http://www.ama-assn.org/special/asthma/	Suchwort: sleep apnea	53
National Guideline Clearinghouse http://www.guideline.gov/index.asp	Suchwort: sleep apnea	23
National Health and Medical Research Council (NHMRC) http://www.health.gov.au	Suchwort: sleep apnea	22
National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program http://odp.od.nih.gov/consensus/	Handsuche nach sleep apnea	0

Datenbank	Suchstrategie	Treffer
New Zealand Guidelines Group http://www.nzgg.org.nz/index.cfm	Suchwort: sleep apnea	0
NSW Health http://www.health.nsw.gov.au/	Suchwort: sleep apnea	3
Quackwatch http://www.quackwatch.com/	Suchwort: sleep apnea	4
Scottish Intercollegiate Guidelines Network http://pc47.cee.hw.ac.uk	Suchwort: sleep	0
The Alberta Clinical Practice Guidelines Program http://www.amda.ab.ca	Suchwort: sleep apnea	10
The Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology http://www.jcaai.org/param/	Handsuche	0
The Medical Journal of Australia http://www.mja.com.au/	Suchwort: sleep apnea	1
The National Heart, Lung and Blood Institute USA (NHCBI) http://www.nhlbi.nih.gov/index.htm	Suchwort: „sleep apnea“	68
The Official Journal of the American Association for Respiratory Care http://www.rcjournal.com/	Handsuche	0
The Royal Australian and New Zealand Collge of Psychiatrists http://www.ranzcp.org	Suchwort: sleep apnea	0
Vermont Program For Quality In Health Care http://www.vpqhc.org/	Suchwort: sleep apnea	0
Verzeichnis lieferbarer Bücher http://www.buchhandel.de/	Suchwort: schlafapnoe	23

NUB-Richtlinien, Auszug

Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB Richtlinien) in der Fassung vom 4. Dezember 1990

...

3. Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe

Qualifikation der durchführenden Ärzte

3.1 Die Durchführung und Abrechnung der Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe setzt eine Genehmigung durch die Kassenärztliche Vereinigung voraus. Zur Erlangung dieser Genehmigung haben die Leistungserbringer eine entsprechende Qualifikation nachzuweisen. Die Qualifikation wird unterstellt bei Lungenfachärzten, bei Internisten mit der Teilgebietsbezeichnung Lungen- und Bronchialheilkunde (Pneumologie) oder bei Ärzten mit vergleichbaren Qualifikationen.

3.2 Zusätzlich ist der Kassenärztlichen Vereinigung die Teilnahme an einem von ihr anerkannten Kurs von mindestens 5 Tagen Dauer nachzuweisen. In diesem Kurs sollen eingehende Kenntnisse zur Differentialdiagnose von Hypersomnien vermittelt werden. Für das Krankheitsbild der Schlafapnoe sind die Indikationen zu weitergehenden Untersuchungen mittels Registrierung der klinisch relevanten Parameter und deren Beurteilung, sowie die Stufentherapie anhand typischer Fälle zu erarbeiten. Der sachgerechte Umgang mit den Registriergeräten ist durch praktische Übungen - auch im Hinblick auf die notwendigen Anweisungen an den Patienten - zu gewährleisten.

Diagnostik und Therapie

3.3 Bei Verdacht auf das Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung sind Dyssomnien von anderen Ursachen, vor allem die hypersomnischen Syndrome, abzugrenzen. Dies betrifft internistische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie Nebenwirkungen von Medikamenten. Das weitere Vorgehen ergibt sich aus der Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes des Patienten, besonders aus dem Gefährdungsgrad (Unfallneigung, Herzrhythmusstörungen, schwer einstellbare Hypertonie, Herzinsuffizienz).

Stufendiagnostik der Hypersomnie

- 3.4 Stufe 1: Anamnese des Schlaf-/Wachverhaltens, Differentialanamnese der Dyssomnien.
- 3.5 Stufe 2: Klinische Untersuchung, insbesondere im Hinblick auf: Stoffwechselerkrankungen, Herz/Kreislaufkrankungen, Ventilationsstörungen, neurologische und psychiatrische Krankheiten.
- 3.6 Stufe 3: Ergeben Anamnese und klinische Untersuchung einen begründeten Verdacht auf das Vorliegen einer Schlafapnoe, soll eine kontinuierliche Registrierung von Atmung, Sauerstoffgehalt des Blutes, Herzfrequenz und der Körperlage während einer mindestens sechsständigen Schlafphase erfolgen. Die genannten Parameter müssen dokumentiert werden.
- 3.7 Stufe 4: Lässt sich die Diagnose "Schlafapnoe" durch die Auswertung der diagnostischen Maßnahmen nach Stufe 3 nicht mit ausreichender Sicherheit stellen, ist die weitere differentialdiagnostische Abklärung durch eine Polysomnographie in einer apparativ entsprechend ausgerüsteten Einrichtung durchzuführen.

Anhang Teil II

Literaturrecherche

Ergebnisse der Recherche in Publikations- und Projektlisten von HTA-Institutionen auf Themen, die den Bereich 'Schlaf Apnoe und CPAP' oder 'Schlaf-Apnoe und Therapie' betreffen

- ANAES 1999
Evaluation clinique et economique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnees obstructives du sommeil (Surgery of obstructive sleep apnea). L'Agence nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante. (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante 1999)
- THE COCHRANE LIBRARY, Issue 2, 1999
 1. Wright J, White J: Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. (Wright & White 1998)
 2. Wright J, Dye R: Systematic review on obstructive sleep apnoea: its effect on health and benefit of treatment: A report by the Yorkshire Collaborating Centre for Health Services Research. (Wright & Dye 1995)
 3. Bridgman SA, Dunn KM: Surgery for the treatment of obstructive sleep apnoea. (Bridgman & Dunn 1997)
 4. Schmidt-Nowarra W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. (Schmidt-Nowarra et al. 1995)
- Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T: Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review. (Wright et al. 1997)
- AHTAC
The effectiveness and cost-effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in the treatment of obstructive sleep apnea in adults. Second Stage Public Consultation Document. Canberra: National Health and Medical Research Council, New Zealand Ministry of Health; Update August 1998. (Australian Health Technology Advisory Committee 1998)

- AHQR 1998
Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Agency for health policy and research. (Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1998)
- ZFR 1998
Continuous positive airways pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome. Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad – primary research. (Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR) 1998)
- ANDEM 1992
Evaluation de l'Aplication nocturne d'une pression positive continue nasale dans le traitement des syndromes d'appnees obstructives du sommeil. Agence Nationale pour le Developement de l'Evaluation Medicale (Agence Nationale pour le Developement de l'Evaluation Medicale 1992)
- CETS 1990
Treatment of obstructive sleep apnea by nasal continuous positive airways pressure. Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante du Quebec. (Conseil d'evaluation des technologies de la sante du Quebec 1990)

Ergebnisse der Recherche bei Leitlinien inländischer und ausländischer Fachgesellschaften

- AWMF Leitlinien-Register Nr. 020/001 www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF
Leitlinie zur obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
- Empfehlungen zur nächtlichen nasalen Beatmungstherapie bei Atmungsstörungen. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie*. 1994 May; 48 Suppl 1: 328-30
- Nationale Guideline Clearinghouse (NGC) www.guideline.gov
 1. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1995; 18: 511-3
 2. Practice parameters for the treatment of obstructive sleep apnea in adults: the efficacy of surgical modifications of the upper airway. American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1996; 19 (2): 152
 3. Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty. American Sleep Disorders Association. 1994

- Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997 Jun; 20(6): 406-22
- Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1994 [published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Feb;151(2 Pt 1):578] *Am-J-Respir-Crit-Care-Med*. 1994 Dec; 150(6 Pt 1): 1738-45
- Treatment of sleep disordered breathing. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Grunstein, RR; Ellis, E; Hillman, D; McEvoy, RD; Robertson, CF; Saunders, NA. *Med-J-Aust*. 1991 Mar 4; 154(5): 355-9
- Surgical management of obstructive sleep apnea syndrome. Alexandria, American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 1997
- Evaluation medicale et medico-economique du traitement du syndrome d'apnees obstructives du sommeil (SAOS) par appareil a pression positive continue (PC). Paris: Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique, Centre de recherches economiques, sociologiques et de gestion (ANTADIR, CRESGE); 1996

Datenbank-Suchstrategie Medline		
Zeitraum der Recherche: 16. Juli 1999 (1996-1999)		
Recherche-schritt:	Suchbegriff:	Treffer:
#1	explode 'SLEEP APNEA SYNDROMES' / all subheadings	(1707 records)
#2	explode 'POSITIVE-PRESSURE RESPIRATION' / all subheadings	(1442 records)
#3	#1 and #2	(383 records)
#4	#3 and (HUMAN in TG)	(382 records)
#5	#4 not (CASE REPORT)	(379 records)
#6	#5 and OVERVIEW	(3 records)
#7	#5 and GUIDELINE	(0 records)
#8	#5 and (GUIDELINE in PT)	(1 records)
#9	#5 and TECHNICAL REPORT	(0 records)
#10	#5 and (CONSENSUS near CONFERENCE)	(0 records)
#11	#5 and ((CONSENSUS near CONFERENCE) in PT)	(0 records)
#12	#5 and (EVALUATI* near STUD*)	(16 records)
#13	#5 and (COMPARATIVE near STUD*)	(1 records)
#14	#5 and META-ANALY*	(0 records)
#15	#5 and METAANALY*	(0 records)
#16	#5 and COST*	(18 records)
#17	#5 and EFFICAC*	(34 records)
#18	#5 and EFFICIEN*	(12 records)
#19	#5 and EFFECTIV*	(83 records)
#20	#5 and (RANDOMIZED near TRIAL)	(5 records)
#21	#5 and ((RANDOMIZED near TRIAL) in PT)	(32 records)
#22	#5 and (CLINICAL near TRIAL)	(2 records)
#23	#5 and ((CLINICAL near TRIAL) in PT)	(58 records)
#24	#5 and (CONTROLLED near TRIAL)	(8 records)
#25	#5 and ((CONTROLLED near TRIAL) in PT)	(38 records)
#26	#5 and RANDOM ALLOCATION	(3 records)
#27	#5 and BLIND	(8 records)
#28	#5 and SENSITIVITY	(9 records)
#29	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	(163 records)
#30	'EVALUATION STUDIES' / all subheadings	(11219 records)
#31	'META-ANALYSIS' / all subheadings	(2339 records)
#32	'REVIEW LITERATURE' / all subheadings	(166 records)
#33	'CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCES' / all subheadings	(186 records)
#34	#30 or #31 or #32 or #33	(13835 records)
#35	#5 and #34	(11 records)
#36	#29 or #35	(163 records)

Datenbank-Suchstrategie EMBASE		
Zeitraum der Recherche: 10. Juni 1999 (1996-1999)		
Recherche-schritt:	Suchbegriff:	Treffer:
1	exp Sleep apnea syndrome/	4134
2	exp Positive end expiratory pressure/	4068
3	1 and 2	890
4	limit 3 to (human and yr=1990-1999)	805
5	exp Review/	235051
6	4 and 5	94
7	exp Practice guideline/	24257
8	4 and 7	16
9	"consensus"/	32
10	4 and 9	0
11	exp Conference paper/	304006
12	4 and 11	124
13	exp "evaluation and follow up"/	89973
14	4 and 13	39
15	exp Meta analysis/	8031
16	4 and 15	2
17	exp cost/ or exp cost benefit analysis/ or exp cost control/ or exp cost effectiveness/ or exp energy cost/ or exp health care cost/ or exp hospital cost/ or exp hospital	52549
18	4 and 17	22
19	exp Cost effectiveness analysis/	8211
20	4 and 19	4
21	exp clinical trial/ or exp randomized controlled trial/	153393
22	4 and 21	105
23	exp Randomization/	2342
24	4 and 23	0
25	exp Treatment outcome/	50774
26	4 and 25	63
27	6 or 8 or 12 or 14 or 16 or 18 or 20 or 22 or 26	383
28	from 27 keep 1-200	200
29	from 27 keep 201-383	183

Datenbank-Suchstrategie Medline		
Zeitraum der Recherche: 9. September 2000 (1999-2000)		
Recherche-schritt:	Suchbegriff:	Treffer:
#33	#32 and (outcome or outcomes) and (PY=1999-2000)	95 records
#32	#31 and (therap* or treat*) and (PY=1999-2000)	220 records
#31	(#30 not (preterm or infant)) and (PY=1999-2000)	314 records
#30	#23 or #29	357 records
#29	#9 and #28	83 records
#28	#24 or #25 or #26 or #27	42242 records
#27	explode 'Review-Literature' / all subheadings in MIME,MJME	360 records
#26	'Meta-Analysis' / all subheadings in MIME,MJME	816 records
#25	'Follow-Up-Studies' / all subheadings in MIME,MJME	34207 records
#24	'Evaluation-Studies' / all subheadings in MIME,MJME	7539 records
#23	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	315 records
#22	#9 and (sensitivity and specificity) and (PY=1999-2000)	51 records
#21	#9 and blind and (PY=1999-2000)	19 records
#20	#9 and random allocation and (PY=1999-2000)	9 records
#19	#9 and (controlled near trial) and (PY=1999-2000)	20 records
#18	#9 and ((randomized near trial) in PT) and (PY=1999-2000)	0 records
#17	#9 and (randomized near trial) and (PY=1999-2000)	21 records
#16	#9 and effectiv* and (PY=1999-2000)	130 records
#15	#9 and efficien* and (PY=1999-2000)	31 records
#14	#9 and efficac* and (PY=1999-2000)	61 records
#13	#9 and metaanaly* and (PY=1999-2000)	0 records
#12	#9 and meta-analy* and (PY=1999-2000)	4 records
#11	#9 and (comparative near stud*) and (PY=1999-2000)	6 records
#10	#9 and (evaluat* near study) and (PY=1999-2000)	67 records
#9	(#8 not (case-report in TG)) and (PY=1999-2000)	1121 records
#8	#7 and (human in TG) and (PY=1999-2000)	1261 records
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	2262 records
#6	continuous positive airway pressure and (PY=1999-2000) and (PY=1999-2000)	203 records
#5	continuous positive airways pressure and (PY=1999-2000)	13 records
#4	cpap and (PY=1999-2000)	157 records
#3	explode 'Positive-Pressure-Respiration' / all subheadings in MIME,MJME	1165 records
#2	'Sleep-Apnea-Obstructive' / all subheadings in MIME,MJME	236 records
#1	'Sleep-Apnea-Syndromes' / all subheadings in MIME,MJME	1107 records

Eigenschaften der eingeschlossenen RCTs

H. M. Engleman, S. E. Martin, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 343 (8897):572-575, 1994.

Ziel	Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei OSAS. Die Studie untersucht im cross-over Design die Wirksamkeit von CPAP versus einer oralen Placebogabe bei OSAS auf den MSLT und Testbatterien zu OSAS-Symptomen, Stimmungsprofilen und diverse kognitive Funktionen
Setting	Schlafklinik
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	nächtliche Gabe von 2 Tabletten Ranitidine oral
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	4 Wochen CPAP und 4 Wochen Placebo oral, Testbatterien am letzten Tag jeder Behandlungseinheit; Übergang zum crossover Therapiearm ohne wash-in/wash-out Periode
Statistik	Powerberechnung erwähnt, jedoch ohne genaue Zahlenangaben; keine Intention-to-treat-Basis
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Tagesschläfrigkeit: MSLT, UMACL kognitive Funktionen: WAIS-R, NART, PASAT, SteerClear, BVRT, Trail making, Performance IQ decrement, RVIP, 8-choice reaction time, Verbal fluency Stimmung und Lebensqualität: HADS, GHQ-28, NHP hauseigener Symptomenscore
Compliance	mean run time 3.7 (0.4) Stunden/Nacht, effective runtime 3.4 (0.4) Stunden/Nacht, das entspricht 89 (3)% der Gerätelaufzeit.
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: AHI \geq 5. Ausschlusskriterien: Lungenerkrankungen, neurologische Erkrankungen, koexistente Schlafstörungen

	Gesamtpopulation	43	
	nicht randomisiert	8 (Gründe genannt)	
Randomisiert		35	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	32	erhielten Intervention wie alloziiert	32
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	3 (Gründe genannt)
Nachuntersucht	32	Nachuntersucht	32
Abgebrochen		Abgebrochen	
Studie beendet	32	Studie beendet	32

Anzahl	32
Geschlecht m/f	26/6
Alter	mean 49 (SE 1.5)
BMI kg/m ²	mean 33 (1.6)
Halsumfang	
AHI no/h	mean 28 (range 7-129)

H. M. Engleman, S. E. Martin, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome [see comments]. *Thorax* 52:114-119, 1997.

Ziel	Ziel der randomisierten, placebo-kontrollierten (crossover) Studie ist es, zu untersuchen, ob CPAP die OSAS-bedingten Symptome und Tagesfunktion bei Patienten mit mildem OSAS verbessert.
Setting	Schlafklinik
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	nächtliche Gabe von 2 Tabletten Ranitidine oral
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	4 Wochen CPAP und 4 Wochen Placebo oral, Testbatterien am letzten Tag jeder Behandlungseinheit; Übergang zum crossover Therapiearm ohne wash-in/wash-out Periode
Statistik	kleine Studienpopulation, keine intention-to-treat-Basis, Angaben zu Power-Berechnungen fehlen
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Tagesschläfrigkeit: MSLT, UMACL, ESS kognitive Funktionen: WAIS-R, NART, PASAT, SteerClear, BVRT, Trail making, Performance IQ decrement, RVIP, 8-choice reaction time, Verbal fluency Stimmung und Lebensqualität: HADS, GHQ-28, NHP Part 2 hauseigener Symptomenscore
Compliance	CPAP Gerätelaufzeit 3.2 (0.7) h/Nacht, effective Nutzung der Maskenfunktion 2.8+-0.6 h/Nacht
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: mindestens 2 OSAS—Symptome plus AHI zwischen 5 und 15. Ausschlusskriterien: Lungenerkrankungen, neurologische Erkrankungen, koexistente Schlafstörungen.

	Gesamtpopulation	28	crossover
	nicht randomisiert	10 (Gründe genannt)	
Randomisiert		18	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	18	erhielten Intervention wie alloziiert	18
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	2 (Gründe genannt)
Nachuntersucht	16	nachuntersucht	16
Abgebrochen		abgebrochen	
Studie beendet	16	Studie beendet	16

Anzahl	16
Geschlecht m/f	12/4
Alter	mean 52 (2SE)
BMI kg/m ²	mean 29.8 (1.8)
Halsumfang	
AHI no/h	11 (1)
minimum SAO ₂ %	86 (1)

H. M. Engleman, S. E. Martin, R. N. Kingshott, T. W. Mackay, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome [see comments]. *Thorax* 53 (5):341-345, 1998.

Ziel	Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie bei moderatem bis schwerem OSAS. Die Studie untersucht im cross-over Design die Wirksamkeit von CPAP versus einer oralen Placebogabe bei OSAS auf Tagesschläfrigkeit und Testbatterien zu OSAS-Symptomen, Stimmungsprofilen und diverse kognitive Funktionen
Setting	Scottish National Sleep Center
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	nächtliche Gabe von 2 Placebo-Tabletten oral (Glaxo, UK)
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	4 Wochen CPAP und 4 Wochen Placebo oral, Testbatterien am letzten Tag jeder Behandlungseinheit; Übergang zum crossover Therapiearm ohne wash-in/wash-out Periode
Statistik	Intention-to-treat-Basis, keine Power-Berechnung dokumentiert
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Tagesschläfrigkeit: MSLT, UMACL, ESS kognitive Funktionen: WAIS-R, NART, PASAT, SteerClear, BVRT, Trail making, Digit symbol substitution, Block design, Performance IQ decrement, RVIP, 8-choice reaction time, Verbal fluency Stimmung und Lebensqualität: HADS, GHQ-28, NHP Part 2 hauseigener Symptomenscore
Compliance	CPAP Gerätelaufzeit 3.2 (0.7) h/Nacht, effective Nutzung der Maskenfunktion 2.8+0.6 h/Nacht
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: mindestens 2 OSAS—Symptome plus AHI>15. Ausschlusskriterien: Lungenerkrankungen, neurologische Erkrankungen, koexistente Schlafstörungen

	Gesamtpopulation	23	crossover
	nicht randomisiert		
Randomisiert		23	
Erhielten Kontrolle wie alloziiert	23	erhielten Intervention wie alloziiert	23
Erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
Nachuntersucht	23	nachuntersucht	23
Abgebrochen		abgebrochen	
Studie beendet	23	Studie beendet	23
Anzahl	23		
Geschlecht m/f	21/2		
Alter	47 (12)		
BMI kg/m ²	30 (7)		
Halsumfang			
AHI no/h	43 (37)		
4% O ₂ Entsättigung/h	21 (30)		
Minimum SAO ₂ %	77 (13)		

H. M. Engleman, R. N. Kingshott, P. K. Wraith, T. W. Mackay, I. J. Deary, and N. J. Douglas. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:461-467, 1999.

Ziel	Tiel der randomisierten, placebo-kntrollierten (crossover) Studie ist es, zu untersuchen, ab welchem minimalen AHI-Wert Patienten mit mildem OSAS von der CPAP-Behandlung profitieren (wie 1997, neue Patienten),
Setting	Schlafklinik
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	nächtliche Gabe von 2 Placebo-Tabletten oral (Glaxo, UK)
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	4 Wochen CPAP und 4 Wochen Placebo oral, Testbatterien am letzten Tag jeder Behandlungseinheit; Übergang zum crossover Therapiearm ohne wash-in/wash-out Periode
Statistik	keine intention-to-treat-Basis, Powerberechnung: bei 34 Patienten beträgt die Power für beobachtete statistisch signifikante Differenzen ($p < 0.05$) zwischen den Therapiearmen bei der Variablen Symptome 95%, 25% für MWT, >99% für ESS, 60% für PASAT, and 85% für HADS depression scores
Methode der Allocation, concealment	nach AHI geblockt vor Randomisierung, B
Ergebnisparameter	Tagesschläfrigkeit: MSLT, UMACL, ESS kognitive Funktionen: PASAT, SteerClear, Trail making, Digit symbol substitution, Block design, Performance IQ decrement, Stimmung und Lebensqualität: HADS, NHP Part 2; SF-36 hauseigener Symptomenscore (9 Symptome)
Compliance	Die Gerätelaufzeit betrug 3.2 (2.4) h/Nacht - (range 1.0-7.7), die effective Maskennutzung betrug 2.8 (2.1) (range 0.0 to 7.4) h/Nacht, die von 24 Patienten berichtete Nutzungszeit betrug 4.5 (2.5) h/Nacht, während die objektiv gemessene effektive Maskenzeit dieser 24 Patienten 3.5 (2.0) h/Nacht betrug.
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: mindestens 2 OSAS—Symptome plus AHI 5-15 und ESS score 8 oder höher. Ausschlusskriterien: Lungenerkrankungen, neurologische Erkrankungen, koexistente Schlafstörungen.

	Gesamtpopulation	59	
	nicht randomisiert	22 (Gründe genannt)	
Randomisiert		37	
Erhielten Kontrolle wie alloziiert	37	erhielten Intervention wie alloziiert	37
Erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
Nachuntersucht	34	nachuntersucht	34
Abgebrochen		abgebrochen	3 (Gründe genannt)
Studie beendet	34	Studie beendet	34
Anzahl	34		
Geschlecht m/f	21/13		
Alter	44 (8)		
BMI kg/m ²	30(5)		
Halsumfang			
AHI no/h	10+-3		

S. Redline, N. Adams, M. E. Strauss, T. Roebuck, M. Winters, and C. Rosenberg. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med* 157:858-865, 1998.

Ziel	Ziel der randomisierten kontrollierten Studie ist es, zu untersuchen, welchen Effekt die CPAP-Behandlung bei mildem bis moderatem OSAS auf die Outcomeparameter allgemeines Gesundheitsempfinden, Stimmung und Energie-/Erschöpfungsniveau hat im Vergleich zu konservativer Behandlung durch Verhaltensänderung.
Setting	keine Schlafklinikpopulation. Freiwillige Probanden, die subjektiv Schlaf/Schnarchprobleme haben
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	mechanischer Nasendilatator
Zusätzlich	Alle Studienteilnehmer erhalten Beratung über Schlafposition (Vermeidung der Rückenlage, ggfs Abstützung durch Kissen), Schlafhygiene (regelmäßige Schlafzeiten, Vermeidung von Sedativa, Stimulantien, Alkohol, Tabak und große Mahlzeiten am Abend) und Gewichtsreduktion
Geplante Intervention und Zeitrahmen	konservative Beratung mit zusätzlicher CPAP-Therapie im Vergleich zu konservativer Beratung mit ‚Placeboggerät‘ mechanischer Dilator. Test-batterien zu Energie/Erschöpfungsniveau, Stimmung und Gesundheitszustand bzw. –empfinden zu Beginn und am Ende der Behandlung (8-19 Wochen).
Statistik	Powerberechnung: bei einer Gruppenstärke von 112 Probanden lassen sich statistisch signifikante Unterschiede mit 75% Power auf einem alpha level von 0.05 darstellen. Keine intention-to-treat-Analyse
Methode der Allocation, concealment	A
Ergebnisparameter	Tageschläfrigkeit: MSLT and ESS; Gesundheitszustand: health questionnaire, Stimmung: Profile of mood states (POMS) und positive and negative affect scale (PANAS), Lebensqualität: SF-36
Compliance	3.1 h/Nacht in der CPAP Gruppe
Einschluss-/Ausschlusskriterien	AHI 5 – 30, keine pathologische Schläfrigkeit, keine weiteren co-existenten Schlafanomalien

	Gesamtpopulation	114	
	nicht randomisiert	3 (Gründe genannt)	
Randomisiert		111	
Erhielten Kontrolle wie alloziiert	52	erhielten Intervention wie alloziiert	59
Erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
Nachuntersucht	46	nachuntersucht	51
Abgebrochen	6 (Gründe genannt)	abgebrochen	8 (Gründe genannt)
Studie beendet	46	Studie beendet	51
Anzahl	97		
Geschlecht m/f	49/48		
Alter	48+-9.8		
BMI kg/m ²	32.0 (8.5) konservativ (n=46), 33.4 (6.9) CPAP (n=51)		
Halsumfang			
AHI no/h	13.3 (9.8)		

C. Jenkinson, R. J. O. Davies, R. Mullins, and J. R. Stradling. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 353:2100-2105, 1999.

Ziel	Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP-Behandlung bei OSAS in Bezug auf Tagesschläfrigkeit und Lebensqualität. Die Studie untersucht in einem doppelblind randomisierten Design die Wirksamkeit von therapeutischer CPAP-Behandlung versus subtherapeutischer Placebo-CPAP-Behandlung bei OSAS-Patienten.
Setting	Oxford Schlafklinik
Intervention	CPAP in therapeutischer Einstellung
Versus /Kontrolle	CPAP in subtherapeutischer Einstellung
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	CPAP in therapeutischer Einstellung oder CPAP in subtherapeutischer Einstellung (1cm H ₂ O) über einen Monat
Statistik	Keine Intention-to-treat-Basis. Powerberechnung: eine Stichprobe von 100 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in allen Ergebnisparametern von wenigstens p=0.01
Methode der Allocation, concealment	A
Ergebnisparameter	Tageschläfrigkeit subjektiv: ESS, Tageschläfrigkeit objectiv: MWT, Lebensqualität: SF-36, Sauerstoffsättigung
Compliance	therapeutisch CPAP: 5.4 (2.2-7.4 h/Nacht), subtherapeutisch CPAP: 4.6 (0.7-8.5 h/Nacht)
Einschluss-/Ausschlusskriterien	ESS \geq 10, SaO ₂ Abfall $>$ 4% 10x per h

	Gesamtpopulation	172	
	nicht randomisiert	65 (Gründe genannt)	
Randomisiert		107	
Erhielten Kontrolle wie alloziiert	53	erhielten Intervention wie alloziiert	54
Erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
Nachuntersucht	49	nachuntersucht	52
Abgebrochen	4 (Gründe genannt)	abgebrochen	2 (Gründe genannt)
Studie beendet	49	Studie beendet	52

	subtherapeutisch	therapeutisch
Anzahl	49	52
Geschlecht m/f		
Alter	48 (36-68)	50 (33-71)
BMI kg/m ²	35.0 (26.9-51.4)	35.1 (25.8-44.3)
Halsumfang	45.7 (41.4-52.1)	44.5 (38.9-51.3)
AHI no/h		

M. Hack, R. J. O. Davies, R. Mullins, S. J. Choi, S. Ramdassingh-Dow, C. Jenkinson, and J. R. Stradling. Randomized prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 55:224-231, 2000.

Ziel	Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von CPAP-Behandlung bei OSAS in Bezug auf Verkehrstauglichkeit mittels Fahrsimulator. Die Studie untersucht in einem doppelblind randomisierten Design die Wirksamkeit von therapeutischer CPAP-Behandlung versus subtherapeutischer Placebo-CPAP-Behandlung bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS.
Setting	Oxford Schlafklinik
Intervention	CPAP in therapeutischer Einstellung
Versus /Kontrolle	CPAP in subtherapeutischer Einstellung
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	CPAP in therapeutischer Einstellung oder CPAP in subtherapeutischer Einstellung (1cm H2O) über einen Monat
Statistik	Keine Intention-to-treat-Basis. Powerberechnung: eine Stichprobe von 100 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in allen Ergebnisparametern von wenigstens $p=0.01$
Methode der Allocation, concealment	A
Ergebnisparameter	Tageschläfrigkeit subjektiv: ESS, Tageschläfrigkeit objectiv: MWT, Fahrsimulator
Compliance	therapeutisch CPAP: 5.6 (3.0-7.2), subtherapeutisch CPAP: 5.0 (1.2-8.5 h/Nacht)
Einschluss-/Ausschlusskriterien	ESS \geq 10, SaO2 Abfall $>4\%$ 10x per h

	Gesamtpopulation	137	
	nicht randomisiert	65 (Gründe genannt)	
randomisiert		69	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	37	erhielten Intervention wie alloziiert	32
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht	33	nachuntersucht	26
abgebrochen	4 (Gründe genannt)	abgebrochen	2 (Gründe genannt)
Studie beendet	33	Studie beendet	26

	subtherapeutisch	therapeutisch
Anzahl	33	26
Geschlecht m/f		
Alter	50 (35-64)	50 (38-68)
BMI kg/m ²	34.0 (27.0-48.4)	32.2 (26.3-42.8)
Halsumfang	44.5 (43.0-50.9)	44.9 (39.5-50.8)
AHI no/h		

J. S. Lored, S. Ancoli-Israel, and J. E. Dimsdale. Effect of continuous positive airway pressure versus placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest* 116 (6):1545-1549, 1999.

Ziel	Randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von CPAP bei OSAS in Bezug auf die Verbesserung der Schlafarchitektur, den AHI, Anzahl der Weckreaktionen und Sauerstoffsättigung bei Patienten mit OSAS.
Setting	Universitätsklinik
Intervention	CPAP in therapeutischer Einstellung
Versus /Kontrolle	CPAP in subtherapeutischer Einstellung
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	CPAP in therapeutischer Einstellung oder CPAP in subtherapeutischer Einstellung (1cm H ₂ O) über 7 Tage
Statistik	Keine Intention-to-treat-Basis. Keine Powerberechnung
Methode der Allocation, concealment	A
Ergebnisparameter	Schlafqualität (Schlaflatenz, % Schlafstadium 1, % REM-Anteil, % slow-wave-slowwp, Gesamtschlafzeit, Anzahl der Weckreaktionen, Wachzeit innerhalb der Gesamtschlafzeit, Schlafeffizienz), AHI, Sauerstoffsättigung
Compliance	Gerätenutzungszeit beide Gruppen >5h/Nacht
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterium: AHI>20, Ausschlusskriterien: Medikation mit Einfluss auf Schlaf, schwere Co-Morbiditäten

	Gesamtpopulation	48	
	nicht randomisiert	5 (Gründe genannt)	
randomisiert		43	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	19	erhielten Intervention wie alloziiert	24
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht	18	nachuntersucht	23
abgebrochen	1 (Gründe genannt)	abgebrochen	1 (Gründe genannt)
Studie beendet	18	Studie beendet	23

	subtherapeutisch	therapeutisch
Anzahl	18	23
Geschlecht m/f	16/2	17/6
Alter	49.8 (9.3)	46.9 (8.3)
BMI kg/m ²	29.1 (5.6)	33.0 (5.0)
Halsumfang	44.5 (43.0-50.9)	44.9 (39.5-50.8)
AHI no/h	44.2 (25.3)	56.4 (24.1)

B.-H. Yu, S. Ancoli-Israel, and J. E. Dimsdale. Effect of CPAP treatment on mood states in patients with sleep apnea. *J Psych Res* 33:427-432, 1999.

Ziel	Randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von CPAP bei OSAS in Bezug auf Stimmungsparameter		
Setting	Klinik für Schlafmedizin		
Intervention	CPAP in therapeutischer Einstellung		
Versus /Kontrolle	CPAP in subtherapeutischer Einstellung		
Zusätzlich			
Geplante Intervention und Zeitrahmen	CPAP in therapeutischer Einstellung oder CPAP in subtherapeutischer Einstellung (1cm H2O) über 7 Tage.		
Statistik	Keine Intention-to-treat-Basis. Keine Powerberechnung		
Methode der Allocation, concealment	A		
Ergebnisparameter	AI, RDI, Sauerstoffsättigung, POMS		
Compliance	Interventionsgruppe: 5.6 (1.1). Kontrollgruppe: 5.2 (1.2)		
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterium: RDI>20. Ausschlusskriterien: Hypertension >180/110 mmHg, andere psychische oder physische Co-Morbiditäten		
	Gesamtpopulation	keine Angabe	
	nicht randomisiert		
randomisiert		Keine Angabe	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	14	erhielten Intervention wie alloziiert	20
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht	14	nachuntersucht	20
abgebrochen		abgebrochen	
Studie beendet	14	Studie beendet	20

	subtherapeutisch	therapeutisch
Anzahl	14	20
Geschlecht m/f	12/2	13/7
Alter	49.0 (9.4)	47.4 (8.3)
RDI	35.2 (20.5)	45.9 (27.7)
AI	17.4 (17.1)	20.7 (17.5)
SO2 %	93.7 (1.7)	90.9 (4.0)

J. E. Dimsdale, J. S. Lored, and J Profant. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 35 (1):144-147, 2000.

Ziel	randomisierte kontrollierte Studie zur Wirkung von CPAP versus Placebo-CPAP auf den Blutdruck bei OSAS Patienten
Setting	Universitätsklinik
Intervention	CPAP-Therapie mit ambulanter 24-Stunden Blutdruckmessung
Versus /Kontrolle	placebo CPAP-Therapie mit ambulanter 24-Stunden Blutdruckmessung
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	Eventuelle antihypertensive Medikation ausschleichend abgesetzt. Randomisierung in CPAP versus subtherapeutischem Placebo-CPAP. Blutdruckmessung vor CPAP/Placebo-CPAP, nach 1 und nach 7 Tagen CPAP/Placebo-CPAP.
Statistik	keine Powerangaben. Angaben auf Intention-to-treat-Basis
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Tagesblutdruck, nächtlicher Blutdruck
Compliance	alle >5 h/Nacht
Einschluss-/Ausschlusskriterien	RDI>15, keine anderen Erkrankungen als Bluthochdruck, BMI 100% bis 175% des Ideal-BMI

	CPAP	Placebo-CPAP
Anzahl	21	18
Geschlecht m/f	15/6	16/2
Alter	47.7 (8.1)	48.9 (9.9)
BMI kg/m ²	32.7 (4.9)	28.5 (5.0)
RDI (baseline)	53.6 (23.2)	41.7 (25.6)
Hypertensive/Normotensive	6/15	4/14
diastolischer RR baseline	82 (8)	78 (9)
systolischer RR baseline	128 (15)	123 (12)

H. M. Engleman, K. Gough, S. E. Martin, R. N. Kingshott, P. L. Padfield, and N. J. Douglas. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 19 (5):378-381, 1996.

Ziel	Ziel ist es, den Einfluss von CPAP-Therapie auf den nächtlichen und Tagesblutdruck in einer kontrollierten randomisierten Studie zu untersuchen
Setting	Klinik für Schlafmedizin
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	Plazebo Tablette
Zusätzlich	ambulante Blutdruckmessung
Geplante Intervention und Zeitrahmen	24-h-Blutdruckmessung einmalig nach 21 bis 35 Tagen mit CPAP oder Plazebo-Tablette
Statistik	keine Intention-to-treat-Basis. Powerangaben werden gemacht.
Methode der Allocation, concealment	
Ergebnisparameter	
Compliance	CPAP Nutzung objektiv gemessen i. Durchschnitt 4.3+-0.6 h/night
Einschluss-/Ausschlusskriterien	AHI>5 und mindestens zwei weitere OSAS Symptome

	Gesamtpopulation	16	
	nicht randomisiert (Gründe)		
randomisiert	16		16
erhielten Kontrolle wie alloziiert		erhielten Intervention wie alloziiert	
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht		nachuntersucht	
abgebrochen	3	abgebrochen	3
Studie beendet	13	Studie beendet	13

Anzahl	13
Geschlecht m/f	11/2
Alter	51+-3 (32-54)
BMI kg/m ²	36+-2.6
Halsumfang	
AHI no/h	49+-11

K. A. Ferguson, T. Ono, A. A. Lowe, S. P. Keenan, and J. A. Fleetham. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea [see comments]. *Chest* 109 (5):1269-1275, 1996.

Ziel	Randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der CPAP-Therapie mit Therapie durch intraorale Schiene bei mildem bis moderatem OSAS. Im cross-over Design werden Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Therapietreue und Patientenpräferenzen überprüft.
Setting	Universitätskrankenhaus mit tertiärem Schlafmedizinzentrum
Intervention	oral appliance that advances the mandible
Versus /Kontrolle	CPAP
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	PSG, danach 2-Wochen-wash-in ohne Behandlung mit home-sleep-monitoring und Fragebogen. Randomisierung in CPAP- oder intraorale Schiene-Therapiearm mit nachfolgender 4-monatiger Behandlung. Anschliessend Fragebogen mit home-sleep-monitoring. Dann 2 –Wochen-wash-out ohne Behandlung nur mit home-sleep-monitoring. Zweite 4-monatige Behandlungsphase im cross-over Design, danach abschliessend Fragebogen plus home sleep monitoring.
Statistik	Keine Power Angaben, keine Intention-to-treat Basis.
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Zielparameter sind der AHI (und AI), Sauerstoffsättigungen unter 90%, minimum SAO ₂ , Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz, NREM- und REM-Phasen, sowie Anzahl der Weckreaktionen.
Compliance	
Einschluss-/Ausschlusskriterien	AHI 15-50/h im PSG

	Gesamtpopulation	27 (24 Männer, 3 Frauen)	
	nicht randomisiert		
randomisiert		27	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	26	erhielten Intervention wie alloziiert	26
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert	1 (Gründe genannt)	erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	1 (Gründe genannt)
nachuntersucht	19	nachuntersucht	20
abgebrochen	6 (Gründe genannt)	abgebrochen	5 (Gründe genannt)
Studie beendet	19	Studie beendet	20

Anzahl	25
Geschlecht m/f	22/3
Alter	46.2+-10.9 (25-75)
BMI kg/m ²	30.4+-4.8 (21.1-42.6)
Halsumfang	42.2+-3.1 (35-49)
AHI no/h	24.5+-8.8 (15-50)

K. A. Ferguson, T. Ono, A. A. Lowe, S. al Majed, L. L. Love, and J. A. Fleetham. A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 52:362-368, 1997.

Ziel	Randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der CPAP-Therapie mit Therapie durch intraorale Schiene bei mildem bis moderatem OSAS. Im cross-over Design werden Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Therapietreue und Patientenpräferenzen überprüft.
Setting	Universitätskrankenhaus mit tertiärem Schlafmedizinzentrum
Intervention	oral appliance that advances the mandible
Versus /Kontrolle	CPAP
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	PSG, danach 2-Wochen-wash-in ohne Behandlung mit home-sleep-monitoring und Fragebogen. Randomisierung in CPAP- oder intraorale Schiene-Therapiearm mit nachfolgender 4-monatiger Behandlung. Anschliessend Fragebogen mit home-sleep-monitoring. Dann 2 –Wochen-wash-out ohne Behandlung nur mit home-sleep-monitoring. Zweite 4-monatige Behandlungsphase im cross-over Design, danach abschliessend Fragebogen plus home sleep monitoring.
Statistik	Keine Power Angaben, keine Intention-to-treat Basis.
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Zielparameter sind der AHI (und AI), Sauerstoffsättigungen unter 90%, minimum SAO2, Gesamtschlafzeit und Schlafeffizienz, NREM- und REM-Phasen, sowie Anzahl der Weckreaktionen.
Compliance	
Einschluss-/Ausschlusskriterien	AHI 15-505/h im PSG

	Gesamtpopulation	24	
	nicht randomisiert		
randomisiert		24	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	24	erhielten Intervention wie alloziiert	20
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	4 (Gründe genannt)
nachuntersucht	20	nachuntersucht	20
abgebrochen	1 (Gründe genannt)	abgebrochen	1 (Gründe genannt)
Studie beendet	20	Studie beendet	20

Anzahl	24
Geschlecht m/f	19/5
Alter	44 (10)
BMI kg/m2	32 (8.2)
Halsumfang	
AHI no/h	26.8 (11.9)

E. Ballester, J. R. Badia, L. Hernandez, E. Carrasco, J. de Pablo, C. Fornas, R. Rodriguez-Roisin, and J. M. Montserrat. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 159 (2):495-501, 1999.

Ziel	Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit der CPAP-Behandlung auf OSAS-bedingte Symptome, Tagesschläfrigkeit, selbstempfundene Gesundheitszustand und Lebensqualität zu evaluieren. Der Effekt einer konservativen Therapie (Schlafhygiene und Gewichtsverlust) wird verglichen mit der Wirkung einer konservativen plus CPAP- Behandlung
Setting	keine Angaben
Intervention	konservative Therapie (Schlafhygiene und Gewichtsverlust) in Verbindung mit CPAP
Versus /Kontrolle	konservative Therapie (Schlafhygiene und Gewichtsverlust)
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	konservative Therapie versus konservativer Therapie und CPAP über drei Monate mit follow-up Untersuchungen bei 4, 8, 12 Wochen und Fragebogen am Anfang und Ende der Studie
Statistik	keine power-Berechnung. Intention-to-treat-Analyse
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Tageschläfrigkeit: ESS und hauseigener Fragebogen, Gesundheitsstatus: NHP
Compliance	5.2 (2) h/night
Einschluss-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: AHI > 15 + schwere Symptome oder AHI > 30 + milde Symptome. Ausschlusskriterien: schwere kardiovaskuläre Erkrankung oder eine Berufstätigkeit, die große Risiken bei Koppelung mit Tagesschläfrigkeit in sich birgt (z.B. Berufsfahrer).

	Gesamtpopulation	114	
	nicht randomisiert	8	
randomisiert		105, 1: 2	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	37	erhielten Intervention wie alloziiert	68
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht	37	nachuntersucht	68
abgebrochen		abgebrochen	
Studie beendet	37	Studie beendet	68

	konserv. Behandlung	CPAP	Alle
Anzahl	37	68	105
Geschlecht m/f	32/5	60/8	92/13
Alter	54+-1.5	53+-1.3	53+-10
BMI kg/m ²	34+-1.2	32+-0.6	32+-6
AHI no/h	58+-3	55+-2.7	56+-20

J. Lojander, P. Maasilta, M. Partinen, P. E. Brander, T. Salmi, and H. Lehtonen. Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. A randomized study. *Chest* 110 (1):114-119, 1996.

Ziel	Der Effekt von CPAP-Behandlung oder chirurgischer Behandlung (UPPP) oder konservativer Therapie auf Sauerstoffsättigung und OSAS-bedingte Symptome wird in einem randomisierten Design über 1 Jahr untersucht.
Setting	Universitätsklinik
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	konservative Behandlung (Beratung zu Alkohol und Sedative, Gewichtsverlust und Schlafposition)
Zusätzlich	zweite Patientengruppe mit UPPP versus konservativer Behandlung
Geplante Intervention und Zeitrahmen	Nach Zuweisung zu CPAP-Gruppe (oder UPPP Gruppe) randomisiert in CPAP oder konservative Behandlung (Schlafhygiene, Gewichtsberatung, Alkohol- und Tabakkarenzempfehlung). Folgeuntersuchungen nach 3 und 12 Monaten
Statistik	Ein Selektionsbias aufgrund der Einteilung der Patienten in CPAP- und UPPP-geeignete Kandidaten durch eine Expertengruppe kann nicht ausgeschlossen werden. Intention-to-treat-Analyse nur teilweise. Eine Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 5% liegt bei mindestens 12 Patienten pro Gruppe vor
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Sauerstoffentsättigungsindex von 4% oder mehr pro Stunde Schlaf=ODI4 bzw. 10% oder mehr= ODI10
Compliance	Auf intention to treat Basis war die Compliance-Rate 62% (13/21), bei den Patienten, die die CPAP-Behandlung tatsächlich annahmen, war die Compliance% (13/15)
Einschluss-/Ausschlusskriterien	polysomnographischer Diagnose eines OSAS. Ausgeschlossen waren Patienten mit Asthma, COPD, priodic leg movement, Hyperthyreose oder anderer schwerer Erkrankung, sowie Patienten mit einem BMI>40

	Gesamtpopulation	121	
	nicht randomisiert	77 (Gründe genannt)	
randomisiert		44 CPAP	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	23	erhielten Intervention wie alloziiert	21
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht		nachuntersucht	
abgebrochen	3 (Gründe genannt)	abgebrochen	8 (Gründe genannt)
Studie beendet	20	Studie beendet	13

	conservative	CPAP
Anzahl	23	21
Geschlecht m/f	22/1	19/2
Alter	51 (30-65)	51 (38-63)
BMI kg/m ²	33 (24-41)	29 (24-38)
Halsumfang		
AHI no/h		

R. Jokic, A. Klimaszewski, M. Crossley, G. Sridhar, and M. F. Fitzpatrick. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 115 (3):771-781, 1999.

Ziel	Die randomisierte kontrollierte Studie soll im cross-over Design anhand objektiver Ergebnisparameter untersuchen, welche Wirksamkeit ein Schlafpositionstraining bei Patienten mit lageabhängigem OSAS im Vergleich zu CPAP-Behandlung hat. Daten zu Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, psychomotorische Funktionen, Stimmung und Schlafqualität, sowie AHI werden erhoben
Setting	Universitätskrankenhaus
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	Schlafpositionstraining
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	Randomisierung zu 2 Wochen CPAP bzw. 2 Wochen Schlafpositionstraining im cross-over Design. Am jeweils 14. Tag Polysomnogramm und am jeweils 15. Tag Testbatterien. Keine wash-in/out Perioden.
Statistik	Poweranalyse tabellarisch dargestellt (85-95%), kleines n, Intention-to-treat-Analyse
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	AHI, Weckreaktionen, subjektive Schlafqualität (hauseigener Fragebogen), Tagesschläfrigkeit (MWT, ESS), kognitive Funktionen: 6 Tests und 34 Subtests, Stimmung und Gesundheitsempfinden: HADS and GHQ, Lebensqualität: NHP
Compliance	mean CPAP run time 6.3+-1h/night during 2-week CPAP treatment limb
Einschluss-/Ausschlusskriterien	AHI im Schlaf, der in Rückenlage mindestens zweimal höher war, als in Seitenlage, ein AHI in Seitenlage <15 und subjektive Tagesschläfrigkeit

	Gesamtpopulation	14	
	nicht randomisiert		
randomisiert		14	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	14	erhielten Intervention wie alloziiert	14
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht	13	nachuntersucht	13
abgebrochen	1 (Gründe genannt)	abgebrochen	
Studie beendet	13	Studie beendet	13

Anzahl	13
Geschlecht m/f	12/1
Alter	51+-9
BMI kg/m2	30+-4
Halsumfang	
AHI no/h	17+-8

Dutch Health Insurance Council/ZiekenfondsRaad (ZFR). Continuous positive airways pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome - primary research. Anonymous. Anonymous. Amstelveen, The Netherlands: 1998.

Ziel	Kosten-Wirksamkeitsanalyse im Design einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich von CPAP versus UPPP als Primärtherapie des OSAS in den Niederlanden.
Setting	prospektive randomisierte Multi-Center-Studie
Intervention	CPAP
Versus /Kontrolle	UPPP
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	zwei Strategien: Beginn einer CPAP-Behandlung versus Beginn mit UPPP mit Möglichkeit zu der alternativen Behandlung zu wechseln, wenn nur ungenügende Verbesserungen der Tagesschläfrigkeit oder nächtlichen Sauerstoffsättigung erreicht werden. Kontrolle nach 6, 12, 18, 24 Monaten
Statistik	Intention-to-treat und As-treated Analyse
Methode der Allocation, concealment	A
Ergebnisparameter	Tagesschläfrigkeit: studieneigener Fragebogen. Lebensqualität: NHP, somatische Subscala der Hopkins Symptom Checklist (SOMAT), Bradburn Affect Balance Scale (ABS) und Profile of Mood Scale (POMS). Sauerstoffsättigung, Herzrhythmus und Blutdruck wurden registriert.
Compliance	
Einschluss-/Ausschlusskriterien	polysomnographisch nachgewiesenes OSAS (SaO ₂ Abfall >3% 3x per h) und Tagesschläfrigkeit, nächtliche Obstruktionsneigung in Bereich des weichen Gaumens.

Anzahl	125
Geschlecht m/f	120/5
Alter	49 (28-60)
BMI kg/m ²	
Halsumfang	
AHI no/h	

C. J. Hoy, M. Vennelle, R. N. Kingshott, H. M. Engleman, and N. J. Douglas. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 159 (4 Pt 1):1096-1100, 1999.

Ziel	Ziel der randomisierten kontrollierten Studie ist es, die Effekte von intensiver Schulung und Begleitprogrammen auf Therapie-treue bei CPAP-Patienten zu untersuchen
Setting	Schlafmedizinzentrum
Intervention	CPAP mit intensiver Betreuung: 3 Titrationsnächte, Information zu Hause mit Lebenspartner, Hausbesuche durch Krankenschwester Tag 7, 14, 28 + 4 Monate
Versus /Kontrolle	CPAP ohne intensive Betreuung
Zusätzlich	alle : erste Titrationsnacht und verbale sowie Videogestützte Information zu Beginn. Telephonische Betreuung Tag 2 und 21.
Geplante Intervention und Zeitrahmen	6 Monate CPAP mit intensiver Betreuung versus Standardbetreuung. Registrierung der Gerätenutzung computergestützt
Statistik	Intention-to-treat Analyse. Keine Powerberechnungen dokumentiert
Methode der Allocation, concealment	A
Ergebnisparameter	ESS, MWT, Stanford Sleepiness Scale, HADS anxiety and depression, SF-36, NHP Teil 2, kognitive Funktionen (PASAT, Trailmaking Test, SteerClear, Reaktionszeit). OSAS-bedingte Symptome: hauseigener Fragebogen erhoben
Compliance	siehe Tabelle zu Ergebnissen
Einschluss-/Ausschlusskriterien	AHI > 15 plus Tagesschläfrigkeit oder zwei Hauptsymptome des OSAS. Keine co-existenten schweren Erkrankungen

	Gesamtpopulation	80	
	nicht randomisiert (Gründe)		
randomisiert		80	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	40	erhielten Intervention wie alloziiert	40
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht	36	nachuntersucht	37
abgebrochen	4 (Gründe genannt)	abgebrochen	3 (Gründe genannt)
Studie beendet	36	Studie beendet	37

Anzahl	80
Geschlecht m/f	78/2
Alter	51 (11)
BMI kg/m ²	33 (7)
Halsumfang	
AHI no/h	58 (33)

R. D. Chervin, S. Theut, C. Bassetti, and M. S. Aldrich. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 20 (4):284-289, 1997.

Ziel	Randomisierte kontrollierte Studie zur Wirkung von Betreuungskomponenten auf CPAP-Compliance, ob und welche Form der Betreuung von CPAP-Patienten zur Erhöhung der Therapietreue beiträgt.
Setting	universitäres Schlafmedizinzentrum
Intervention	1. Gruppe wöchentliche Telephonanrufe, 2. Gruppe 2 schriftliche Informationsbroschüren zu OSAS und CPAP,
Versus /Kontrolle	Standardbehandlung
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	Intensive Unterstützung (telefonisch oder schriftlich) versus keine Unterstützung der Therapietreue
Statistik	Intention-to-treat-Analyse. Signifikanzlevel für jeden Test $p < 0.05$. Powerangaben fehlen.
Methode der Allocation, concealment	A
Ergebnisparameter	Gerätenutzungszeiten nach ein bis zwei Monaten Therapie
Compliance	insgesamt 6.0 (2.5) (range 0.0-9.5) h/Nacht,
Einschluss-/Ausschlusskriterien	nicht berichtet

	Gesamtpopulation	40	
	nicht randomisiert		
randomisiert		33	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	7	erhielten Intervention wie alloziiert	12 Telephon, 14 schriftliche Information
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
nachuntersucht		nachuntersucht	
abgebrochen		abgebrochen	
Studie beendet	7	Studie beendet	12, 14

Anzahl	33
Geschlecht m/f	21/12
Alter	51.7+-11
BMI kg/m ²	
Halsumfang	
AHI no/h	49.4 (38.9)

E. C. Fletcher and R. A. Lockett. The effect of positive reinforcement on hourly compliance in nasal continuous positive airway pressure users with obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis* 143 (5 I):936-941, 1991.

Ziel	randomisierte kontrollierte Studie im crossover Design zur Wirkung intensiver Betreuung auf CPAP-Compliance bei Patienten, die neu mit der CPAP-Therapie beginnen.
Setting	Krankenhaus
Intervention	intensive Betreuung von CPAP-Patienten durch regelmäßige telefonische Beratung
Versus /Kontrolle	Standardbetreuung
Zusätzlich	
Geplante Intervention und Zeitrahmen	In einer Population von Patienten, die neu mit CPAP beginnen wird über drei Monate die Interventionsgruppe wöchentlich telefonisch beraten und unterstützt. Die Kontrollgruppe erhielt keine besondere Betreuung. Wechsel in die alternative Untersuchungsarm nach 3 Monaten.
Statistik	n=10, keine Powerangaben, keine Intention-to-treat
Methode der Allocation, concealment	B
Ergebnisparameter	Gerätenutzungszeit durch eingebauten Zeitmesser
Compliance	siehe Ergebnistabelle
Einschluss-/Ausschlusskriterien	nicht berichtet

	Gesamtpopulation	20	
	nicht randomisiert		
Randomisiert		11 (cross-over)	
erhielten Kontrolle wie alloziiert	10	erhielten Intervention wie alloziiert	10
erhielten keine Kontrolle obwohl alloziiert		erhielten keine Intervention obwohl alloziiert	
Nachuntersucht	10	nachuntersucht	10
Abgebrochen	1	abgebrochen	1
Studie beendet	10	Studie beendet	10

Anzahl	chronische CPAP-Nutzer	neue CPAP-Nutzer
Geschlecht m/f	8/1	11
Alter	59.6 (6.1)	51 (12.8)
BMI kg/m ²		
Halsumfang		
AHI no/h	55 (20)	49 (26)

Evidenzgrade

Quality of Evidence ratings from the guidelines for the development and implementation of clinical practice guidelines, quality of care and health outcomes committee, NHMRC, 1995 {1541 /id Quality of care and health outcomes committee 1995}

I	Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised clinical trials
II	Evidence obtained from at least one properly-designed randomised controlled trial
III-1	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomisation
III-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies preferably from more than one centre or research group
III-3	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could be regarded as this type of evidence
IV	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Anhang Teil III

Literaturrecherche

Suche in Datenbank HEALTHSTAR

Suchstrategie in Datenbank HEALTHSTAR

Nr.	Suchbefehl	Trefferanzahl
1	Sleep apnea syndromes/ec,ep [Economics, Epidemiology]	271
2	Limit 1 to yr=1990-1999	249
3	(„review tutorial“ or „technical report“).pt.	181051
4	„review literature“.pt.	9930
5	„meta analysis“.pt.	3837
6	3 or 4 or 5	194784
7	2 and 6	47
8	From 7 keep 1-47	47

Suche in Datenbank EMBASE

Suchstrategie in Datenbank EMBASE

Nr.	Suchbefehl	Trefferanzahl
1	Sleep apnea syndrome/ep [Epidemiology]	225
2	limit 1 to yr=1990-1999	212
3	Cost/ or Cost benefit analysis/ or Cost control/ or Cost effectiveness/ or Drug cost/ or Energy cost/ or Health care cost/ or Hospital cost/ or Hospital running cost/	48219
4	2 and 3	2
5	Sleep apnea syndrome/di,ep,th [Diagnosis, Epidemiology, Therapy]	1918
6	5 and 3	42
7	from 6 keep 1-42	42