

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich der Therapietreue in unterschiedlichen Versorgungs-
modellen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe:
APAP-Therapieeinleitung im Schlaflabor vs. APAP-Therapieeinleitung
in häuslicher Umgebung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gina Ann-Marie Wewer

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: *Somnologie*. 2018;22(1Suppl):2S. Der eigene Beitrag bestand in der Datenerhebung der zugrunde liegenden Studie, sowie im Schreiben des Abstracts.

Meiner Mutter gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Zusammenfassung	7
3. Abstract	9
4. Einleitung.....	11
4.1. OSA.....	11
4.1.1. Definition.....	11
4.1.2. Symptome	12
4.1.3. Pathophysiologie und Risikofaktoren.....	13
4.1.4. Diagnostik.....	15
4.1.5. Therapie	18
4.2. Therapietreue.....	21
4.3. Fragestellung.....	23
5. Methodik.....	24
5.1. Patientenkollektiv	24
5.2. Studiendesign.....	26
5.3. Subjektive Datenerfassung.....	28
5.4. Objektive Datenerfassung.....	29
5.5. Statistische Analysen.....	32
6. Ergebnisse	33
6.1. Studienkollektiv.....	33
6.2. Charakteristika des Studienkollektivs.....	35
6.3. Objektive Parameter des Studienkollektivs	36
6.4. Subjektive Parameter des Studienkollektivs	38
6.5. Primärer und sekundäre Wirksamkeitsendpunkt(e).....	40
6.6. Subgruppenanalyse	42
6.7. Zusammenfassung der Ergebnisse	43
7. Diskussion	44

7.1.	Methodendiskussion	45
7.1.1.	Patientenkollektiv	45
7.1.2.	Fragebögen.....	45
7.1.3.	Studiendauer und -endpunkte	46
7.2.	Ergebnisdiskussion	47
7.2.1.	Therapieeinleitung	47
7.2.2.	PG/PSG	49
7.2.3.	Telemonitoring.....	52
7.2.4.	Therapietreue.....	54
7.3.	Zusammenfassung	57
7.4.	Ausblick	57
8.	Literaturverzeichnis	58
9.	Abbildungsverzeichnis.....	66
10.	Tabellenverzeichnis.....	67
	Eidesstattliche Versicherung	68
	Lebenslauf	70
	Publikationsliste	71
	Danksagung.....	72

1. Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACCP	American College of Chest Physicians
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ANOVA	Analysis of Variance
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
ASR	Advanced Sleep Research GmbH
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DRG	Diagnosis-Related Groups
E	Ereignisse
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ERS	European Respiratory Society
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
ggf.	gegebenenfalls
ITT	Intent-to-treat
MW	Mittelwert
n	Patientenanzahl
n.s.	nicht signifikant
NIM	Non-Inferiority Margin

ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstructive Sleep Apnea
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PAP	Positive Airway Pressure
PG	Polygraphie
PP	Per-Protocol
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
SA	Standardabweichung
SAQLI	Sleep Apnea Quality of Life Index
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SpO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Std.	Stunde
u.a.	unter anderem
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

2. Zusammenfassung

Einleitung: Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine sehr verbreitete Erkrankung, die unbehandelt zu schweren Folgeleiden führen kann. In Deutschland besteht das Problem einer zunehmenden Prävalenz bei langen Wartezeiten auf einen kostenintensiven Schlaflaborplatz für die Diagnostik und Therapieeinleitung. Daher stellt die Mehrkanal-Polygraphie (PG) zusammen mit einer häuslichen telemetrisch überwachten automatischen positiven Überdruckbeatmung (APAP) eine kostengünstigere und schnellere Alternative für einige Patienten dar.

Methodik: In einer randomisierten kontrollierten open-label-Studie wurden geeignete Patienten 1:1 in eine Experimental- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Experimentalgruppe erhielt ihre APAP-Therapieeinleitung zuhause und wurde über den Studienverlauf von sechs Monaten telemetrisch überwacht. Die Kontrollgruppe wurde nach gängiger klinischer Praxis im Schlaflabor therapiert. Eine polygraphische Kontrolle erfolgte jeweils nach 6 Monaten. Zwischen beiden Gruppen wurde die Therapietreue verglichen.

Ergebnisse: Primärer Endpunkt war der durchschnittliche objektive APAP-Gebrauch (Stunden pro Nacht) während des sechsmonatigen Therapieintervalls. Die Nutzung wurde von den Gerätespeicherkarten abgelesen.

Sekundäre Endpunkte innerhalb der sechsmonatigen Studie waren:

1. Der Prozentsatz von Nächten mit einem APAP-Gebrauch von ≥ 4 Stunden.
2. Die Veränderungen der Ergebnisse des Epworth Sleepiness Scale, des Pittsburgh Schlafqualitätsindex und des Functional Outcomes of Sleep Questionnaire.
3. Der durchschnittliche von der Software ResScan™ gemessene AHI sowie der durchschnittliche AHI der PG beim 2. Kontrolltermin.

Alle Patienten der Experimentalgruppe (n=103) und der Kontrollgruppe (n=103), die eine nachweisbare Gerätenutzung über zwei Wochen hatten und nach dieser Zeit die primären und sekundären Endpunkte erfüllten, wurden in der Intent-to-treat (ITT) Population eingeschlossen. Die Per-Protocol (PP) Population umfasste noch 89 Patienten in der Experimentalgruppe und 93 in der Kontrollgruppe, bei denen über sechs Monate

eine Gerätenutzung nachweisbar war und welche zum 2. Kontrolltermin die Endpunkte erfüllten.

Die durchschnittliche Nachbetreuungszeit betrug $194,6 \pm 38,6$ Tage (Experimentalgruppe) bzw. $186,6 \pm 36,3$ Tage (Kontrollgruppe). In der Analyse des primären Endpunktes der PP-Population lag der durchschnittliche APAP-Gebrauch in beiden Gruppen bei über vier Stunden pro Tag. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze näherte sich bei 0,5 Std./Tag einer statistischen Signifikanz ($p=0,041$), genauso wie bei der Empfindlichkeitsanalyse der ITT-Population ($p=0,067$). Bei der Experimentalgruppe war die Zeit bis zum Therapiebeginn signifikant kürzer ($p<0,0001$).

Schlussfolgerung: Eine häusliche Initiierung der APAP-Therapie mit Telemetrie ist für eine Subgruppe von OSA-Patienten eine machbare und dem Standardprozedere gleichgestellte Alternative. Hierbei sind nach sechsmonatiger Therapie weder die Gerätenutzung, noch die Atmungsparameter oder die Schlafqualität denen der Kontrollgruppe unterlegen. Stattdessen wird ein schnellerer Zugang zur Diagnose und Therapie der OSA ermöglicht.

3. Abstract

Introduction: OSA is a widespread illness which can lead to severe secondary diseases. In Germany, there is an increasing prevalence combined with long waiting times for a cost-intensive sleep laboratory place for diagnosis and initiation of therapy. Therefore, home-based polygraphy together with telemetrically monitored APAP represent a cost-efficient and faster alternative for some patients.

Methodology: In a controlled open label study, eligible patients were randomized in a 1:1 ratio into an experimental and a control group. The experimental group received its APAP therapy implementation at home and was monitored telemetrically over the six months study course. The control group was treated according to established clinical treatment in a sleep laboratory. A polygraphic control was carried out after six months. The compliance was compared between both groups.

Result: Primary endpoint was the average objective APAP usage (hours per night) during the six months therapy interval. The usage was read off from device memory cards.

Secondary endpoints within the six months study period were:

1. The percentage of nights with an APAP usage of ≥ 4 hours.
2. The change in results of the Epworth Sleepiness Scale, the Pittsburgh Sleep Quality Index, and the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire.
3. The average AHI measured by the ResScan™ software and the polygraphy's average AHI at the second control.

All patients of the experimental group and the control group (both $n=103$), who showed a device usage for two weeks and who completed the primary and secondary endpoints, were included in the intent-to-treat (ITT) population. The per-protocol population included 89 patients in the experimental and 93 patients in the control group who had met the endpoints and had a proven device usage at the six months visit.

The average follow-up time was 194.6 ± 38.6 days (experimental group), respectively 186.6 ± 36.3 days (control group). The average APAP usage in both groups was more than four hours per day. The non-inferiority margin approached statistical significance at 0.5 hours/day ($p=0.041$), as did the sensitivity analysis of the ITT population ($p=0.067$).

The time to start a therapy was significantly shorter for the experimental group ($p < 0.0001$).

Conclusion: A home-based APAP initiation with telemetry represents a feasible and equal alternative to the standard procedure for a subgroup of OSA patients. After six months of therapy neither device usage nor respiratory parameters or sleep quality were inferior to the control group. Instead, a faster access to diagnosis and therapy is enabled.

4. Einleitung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine in der Bevölkerung extrem häufige Erkrankung, die nicht selten lange unbehandelt bleibt und so zu schweren Folgeerkrankungen führen kann. Zum einen, weil die Betroffenen die Symptome lange nicht als solche wahrnehmen oder eine andere Ursache dafür verantwortlich machen, und zum anderen, weil die Wartezeit auf einen Schlaflaborplatz zur Diagnosestellung und ggf. Therapieeinleitung in Deutschland sehr lang ist. Die Aussagen zur Höhe der Prävalenz differieren zwar zwischen den Studien und es existieren welche, die die häufigere Diagnosestellung auf die Sensitivität der Aufzeichnungsgeräte, sowie die derzeit geltenden Scoring-Kriterien zurückführen (1), aber das Ergebnis der Zunahme der Erkrankung ist gleich (2), sodass sich die bestehenden Probleme noch weiter verstärken werden, wenn die Versorgung nicht optimiert wird.

4.1. OSA

4.1.1. Definition

Seit 2014 wird die OSA bei Erwachsenen neben der OSA bei Kindern unter „obstructive sleep apnea disorders“ zusammengefasst. Zuvor wurden sie unter dem obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) vereint (3). In dieser Arbeit wird nur auf die OSA bei Erwachsenen eingegangen.

Besteht für mindestens 10 Sekunden ein Rückgang des Atemflusses um mindestens 90 % des vorherigen Flusses, spricht man bei erhaltenen oder erhöhten Atemanstrengungen von einer obstruktiven Apnoe. Fehlt während dieser 10 Sekunden die Atemanstrengung, handelt es sich um eine zentrale Apnoe. Liegen während dieser mindestens 10 Sekunden zunächst keine Atemanstrengungen vor und setzen dann aber wieder ein, während der Atemfluss sich noch nicht erhöht hat, spricht man von einer gemischten Apnoe. Bei einer Hypopnoe hingegen verringert sich der Atemfluss für mindestens 10 Sekunden um mindestens 30 % des vorherigen Flusses bei einem gleichzeitig auftretenden Sauerstoffabfall um wenigstens 3 % im Vergleich zum vorherigen Wert (4). Die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde wird im Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ausgedrückt. Eine OSA liegt vor, wenn neben den typischen Symptomen des nicht erholsamen Schlafes oder dem Bestehen schlafmedizinisch relevanter Erkrankungen, wie

z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes Typ 2, der AHI ≥ 5 oder bei fehlenden Symptomen und relevanten Erkrankungen der AHI ≥ 15 ist (3). Die OSA lässt sich in unterschiedliche Schweregrade unterteilen, wobei in diesem Zusammenhang auf die Betrachtung der Symptome verzichtet wird. Daher ist keine zufriedenstellende Einteilung der einzelnen Patienten möglich, aus der sich eine Therapieempfehlung ableiten lässt:

- Leicht: AHI 5-15
- Mittel: AHI 15-30
- Schwer: AHI >30 (5).

4.1.2. Symptome

Die Symptome sind vielfältig und korrelieren nicht immer mit der Höhe des AHI. Sie lassen sich folgendermaßen gliedern:

- Beschwerden in Zusammenhang mit nicht erholsamem Schlaf
- Unmittelbar schlafbezogene Symptome
- Sekundäre Symptome durch entsprechende Folgeerkrankungen (5).

Zu den Beschwerden in Zusammenhang mit nicht erholsamem Schlaf gehört die Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom. Mit ihr einhergehend zeigt sich eine Verminderung der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit z. B. am Arbeitsplatz oder im Straßenverkehr (5). Die Bundesanstalt für Straßenwesen gibt an, dass bei 20 % der Verkehrsunfälle Müdigkeit als Unfallursache angenommen werden kann (6). Bis zu einem Drittel der Männer leiden an Potenzstörungen und so gut wie die Hälfte der Patienten gibt an, morgens Kopfschmerzen zu haben. 2003 wurde der Schlafapnoe-Kopfschmerz in die Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society aufgenommen (7). Viele Patienten fühlen sich antriebslos und vernachlässigen nicht selten ihr soziales Umfeld. Im Vollbild der Erkrankung ist die Entwicklung einer depressiven Symptomatik möglich (5).

Die unmittelbar schlafbezogenen Symptome werden eher von den Bettpartnern als von den Betroffenen wahrgenommen. Das laute Schnarchen oder die teilweise sehr langen Atempausen veranlassen die Partner häufig dazu, den Betroffenen zu schütteln, bis er

wach ist. In vielen Fällen berichten die Patienten, dass sie nur wegen des Partners beim Arzt vorstellig geworden sind. Die typische Nacht eines OSA-Patienten ist gekennzeichnet durch lautes Schnarchen, das in unregelmäßigen Abständen von unterschiedlich langen Atempausen durchbrochen wird. Der Schlaf ist im Allgemeinen eher unruhig, kann durch plötzliches Aufschrecken mit Atemnot und Herzrasen unterbrochen sein und wird häufig durch Schwitzen begleitet (5).

Folgeerkrankungen mit sekundären Symptomen sind z. B. Arterielle Hypertonie in 80 % der Fälle, koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Schlaganfall (8) und eine erhöhte Insulinresistenz (9). Die OSA geht unbehandelt mit einer erhöhten Mortalität einher (8).

4.1.3. Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Anatomie der oberen Atemwege ist gekennzeichnet durch eine rigide Struktur aus Knorpel bzw. Knochen. Die einzige Ausnahme bildet der Bereich des Pharynx, an dem sich der Nahrungs- und Luftweg kreuzen. Während der zweiten Hälfte des Schluckaktes versperrt der weiche Gaumen den Weg in Richtung Nase, die Epiglottis verschließt den angehobenen Larynx und der Ösophaguseingang wird geöffnet. Die Luftröhre ist somit vor dem Eindringen von Speisebrei geschützt. Damit dieser physiologische Vorgang ablaufen kann, befinden sich im pharyngealen Anteil der oberen Atemwege nur Muskeln (10). Während der Einatmung wird durch die Kontraktion des Zwerchfells sowie der Atemhilfsmuskulatur ein Unterdruck erzeugt. Diesem Unterdruck folgend strömt Luft durch die oberen Atemwege bis in die Lungen. Eine verstärkte Innervation der dilatierenden Pharynxmuskeln verhindert das Kollabieren bei diesem Unterdruck. Während des Schlafes ist diese Innervation vermindert. Bei einem OSA-Patienten ist die Innervation nicht mehr ausreichend, um den Luftweg offen zu halten (11). In einer aktuellen Studie aus China (12) wurden Schlaganfallpatienten mit und ohne OSA mittels MRT und PSG untersucht. Hierbei wurde eine signifikant kürzere retro-palatinale Distanz (kürzester Weg vom weichen Gaumen zur hinteren Pharynxwand, $p < 0,01$) der OSA-Patienten festgestellt. Hinzu kommt, dass sich in Rückenlage die Zunge und der Unterkiefer nach dorsal senken. Die Folgen können ein partieller Verschluss (Hypopnoe), der akustisch als Schnarchen hörbar ist, oder eine komplette Obstruktion (Apnoe) sein. In beiden Fällen sinkt der O_2 -Partialdruck (Hypoxämie) und der CO_2 -Partialdruck steigt

(Hyperkapnie). Der Chemorezeptorenreflex zusammen mit den frustranen Atemanstrengungen führt bei einer Apnoe und teilweise auch schon bei Hypopnoen zu einer zentralnervösen Weckreaktion (Arousal). Der gesteigerte Sympathikotonus führt zu einer vermehrten Innervation der dilatierenden Pharynxmuskeln und damit wieder zu einer barrierefreien Einatmung. Diese Abfolge ereignet sich etliche Male pro Nacht.

Die Negativfolgen nächtlicher Hypoxien mit Weckreaktionen durch Sympathikussteigerung sind weitreichend. Die Tagesschläfrigkeit resultiert aus der Fragmentierung des Schlafes und damit einhergehend aus dem Nichterreichen der Tiefschlafphase bzw. einer kürzeren Verweildauer in dieser Phase. Die Sympathikusaktivierung führt zu erhöhten Katecholaminwerten im Blut, einer erhöhten Herzfrequenz und einer Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes und somit zu einem erhöhten intrathorakalen Druck (11). Dieser hat einen negativen Einfluss auf die Hämodynamik des Herzens. Die Blutdruckwerte steigen im Verlauf einer obstruktiven Schlafapnoephase kontinuierlich an und sind bei anschließender Hyperventilation oftmals überschießend (13). Der Verlust des Blutdruckabfalls während des Schlafes wird als „Non-Dipping“ bezeichnet (11, 14). Die Hypertonie und die erhöhten Katecholaminwerte sind auch während des Tages messbar. Für die OSA-assoziierte arterielle Hypertonie ist die Sympathikusaktivierung die Hauptursache. Der durch die Hypoxie entstandene oxidative Stress gilt als wichtige Ursache für die endotheliale Dysfunktion und die Inflammation u. a. als bedeutende Quelle für die Entstehung einer Arteriosklerose (8, 15) und einer Insulinresistenz (9).

Die Risikofaktoren für die Entstehung einer OSA sind vielfältig, wobei der Hauptrisikofaktor das Übergewicht ist. Das männliche Geschlecht ist aufgrund der natürlichen Fettverteilung im Bauch und Halsbereich besonders gefährdet. Zum einen, weil sich durch die Schwerkraft in Rückenlage die Hypoventilation und Hypoxämie verstärken (7), zum anderen wurde in einer Studie (16) mit 65 männlichen Patienten festgestellt, dass OSA-Patienten im Liegen einen signifikant kleineren Pharynxquerschnitt aufweisen ($p=0,049$). Allerdings war dieses Ergebnis bei den OSA-Patienten der Studie unabhängig von der Einteilung in Normal- und Übergewicht. Bei Frauen nach der Menopause ist ein Anstieg der OSA zu verzeichnen (7), was auf die hormonelle Veränderung zurückgeführt wird. Die Abnahme der Pharynxelastizität im Alter, die gesteigerte Erschlaffung der Pharynxmuskulatur bei Alkoholkonsum und der chronische Entzündungszustand

der Rachenschleimhaut bei Rauchern erhöhen ebenfalls das Risiko an einer OSA zu erkranken. Genetische Faktoren wie z. B. die Fettverteilung oder die kraniofaziale Form erklären familiäre Häufungen. Anatomische Gegebenheiten, wie ein kurzes Kinn und enge extrathorakale Atemwege begünstigen ebenfalls die Entstehung einer OSA (7).

4.1.4. Diagnostik

Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) hat in der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ einen klinischen Leitfaden veröffentlicht, der in Abbildung 1 dargestellt wird. Dieser „Algorithmus ist ein schrittweises Verfahren, das mit logischen Bedingungen (wenn - dann) das medizinische Ausgangsproblem *Patient mit nicht erholsamen Schlaf/Schlafstörungen* lösen hilft.“ [Hervorhebung im Original] (17).

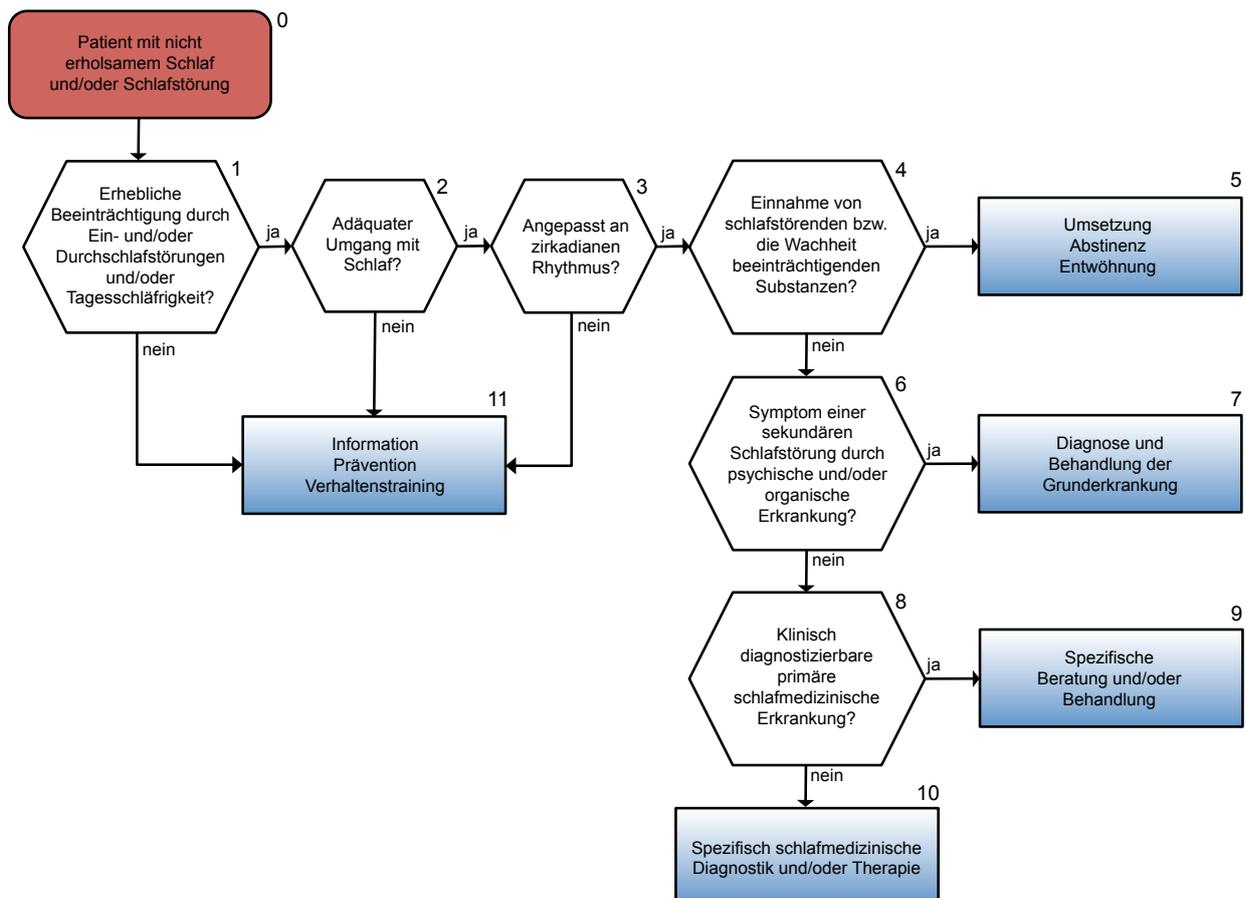


Abb. 1: Algorithmus nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen

Wurden im Verlauf des in Abbildung 1 beschriebenen Weges die Fragen 1-3 mit „ja“ und die Fragen 4-8 mit „nein“ beantwortet, schließt sich eine spezifisch schlafmedizinische Diagnostik an. Für die Diagnosestellung einer obstruktiven Schlafapnoe sind neben spezifischen Fragebögen, der Anamnese und gegebenenfalls weitergehenden Untersuchungen, wie z. B. einer HNO-ärztlichen Untersuchung oder einer kraniofazialen Diagnostik, die apparative Diagnostik mittels Polygraphie (PG) oder Polysomnographie (PSG) angezeigt. Bei der Polygraphie handelt es sich um ein tragbares Gerät, welches zur Schlafapnoediagnostik hauptsächlich zwischen 4-6 Kanälen aufweist. Es ist eine Kombination von Einzelsignalen der PSG, wobei in der Regel ein Sensor die Körperlage, ein Staudrucksensor den Atemfluss, ein Pulsoxymeter die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz sowie die Respiratorische Induktive Plethysmographie (RIP) an Thorax und Abdomen die Atemanstrengungen misst. Ohne wesentliche Komorbiditäten ist die PG zur Diagnose der OSA gut anwendbar und bei einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit und einem mittel- bis schwergradigen Befund ausreichend (18). Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, hat die DGSM in ihren S3-Leitlinien ebenfalls einen „Algorithmus zum Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf Obstruktion der oberen Atemwege“ veröffentlicht. Dieser zeigt die PG als festen Bestandteil der Diagnose für Patienten mit einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit für eine OSA. Falls bei diesen Patienten ein PG-AHI $>15/h$ vorliegt, schließt sich die Therapieeinleitung im Schlaflabor an. Die Leitlinie erwähnt in ihrem Fließtext randomisierte kontrollierte Studien, die zeigen, dass eine polysomnographische Therapieeinleitung nicht für jeden OSA-Patienten notwendig ist. Um eine Subgruppe dieser OSA-Patienten wird es in dieser Arbeit gehen. Bei einer PG ist es nicht möglich andere Schlafstörungen auszuschließen. Zum Ausschluss oder bei hochgradigem klinischem Verdacht einer bestehenden OSA und einem nur leichten bis negativen PG-Befund ist eine PSG notwendig (18, 19). Hierbei werden neben den bei der PG beschriebenen Aufzeichnungen auch noch mindestens Daten durch die Elektroenzephalographie (EEG), die Elektrookulographie (EOG), die Elektromyographie (EMG) und die Elektrokardiographie (EKG) erhoben. Die Auswertung muss durch schlafmedizinisch qualifiziertes Personal erfolgen (17).

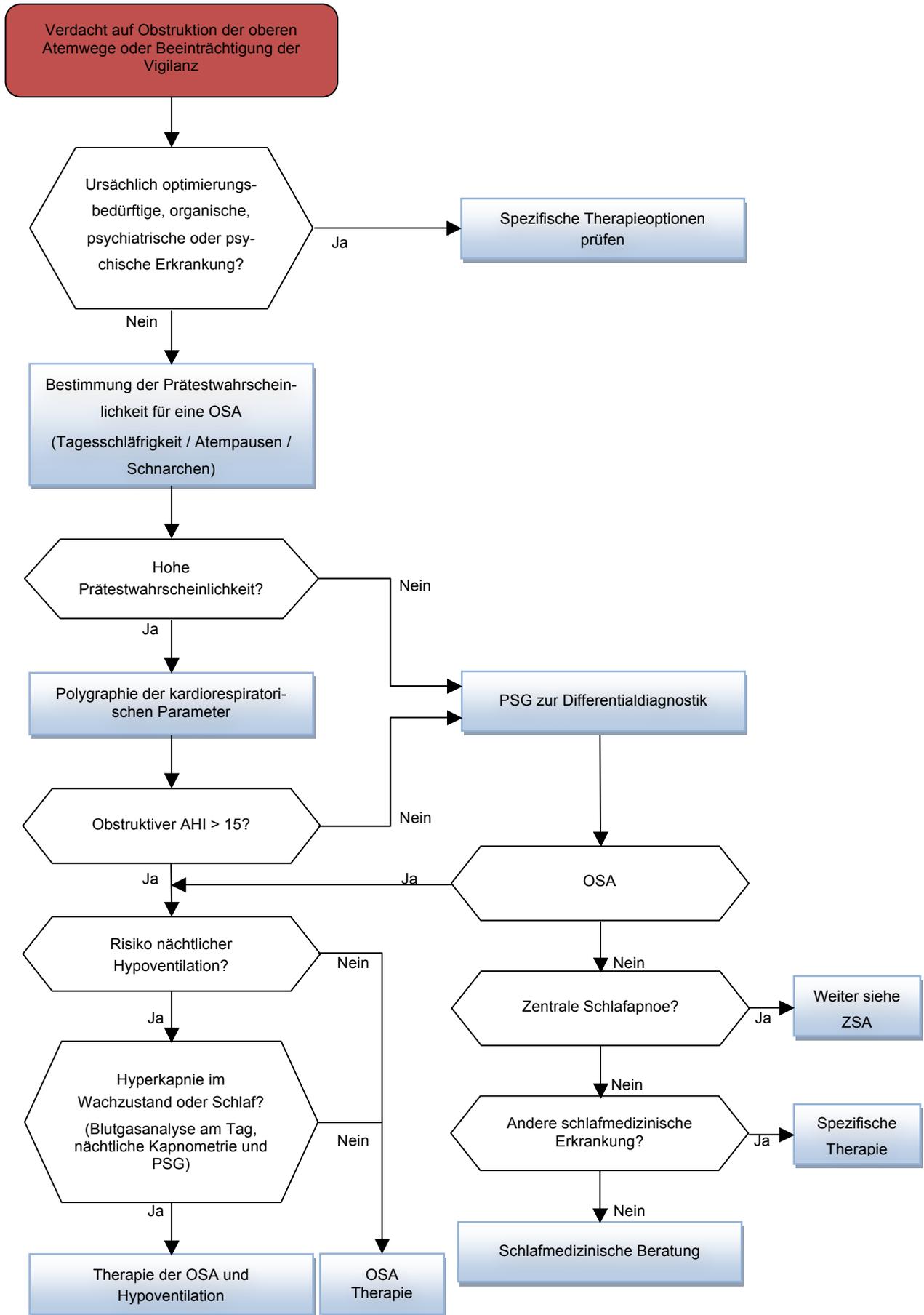


Abb. 2 Algorithmus zum Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf Obstruktion der oberen Atemwege

4.1.5. Therapie

Die Therapie richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten und dem Schweregrad der OSA. Das Ziel ist hierbei immer die Verhinderung der schlafinduzierten pharyngealen Obstruktion.

Alle Patienten bekommen Verhaltensmaßnahmen zur Reduktion oder Beseitigung von Risikofaktoren an die Hand. Neben der Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen (20) und Vermeidung von Alkohol, Nikotin und sedierenden Medikamenten, werden sie zur Einhaltung einer guten Schlafhygiene (z. B. Gestaltung der Schlafumgebung, Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus) angehalten. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit einer Lagetherapie zur Vermeidung der Rückenlage (21). In vielen Fällen leichtgradiger OSA führt dies bereits zu einem ausreichenden Behandlungserfolg. Zusätzlich können in diesen Fällen Protrusionsschienen zum gewünschten Erfolg führen (22). Hierbei werden den Ober- und Unterkieferzähnen individuell angefertigte Schienen aufgesetzt, die den Unterkiefer in vorverlagerter Position fixieren und so den Pharynxquerschnitt vergrößern. Die Protrusionsweite ist hierbei in festgelegten Grenzen variabel.

Die heutige Standardtherapie bei mittelschwerer bis schwerer OSA geht zurück auf Colin Sullivan der 1979 bereits an Hunden die maskeninduzierte Überdruckbeatmung testete und 1981 einen Artikel (23) veröffentlichte, der von fünf Patienten berichtete, bei denen die pharyngeale Obstruktion anhand der nasalen Überdruckbeatmung die ganze Nacht verhindert werden konnte. Heute ist die nächtliche kontinuierliche nasale Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure = CPAP) oder die gleichwertige Alternative der automatischen positiven Überdruckbeatmung (Automatic Positive Airway Pressure = APAP) der Goldstandard für die oben genannte Patientengruppe. Während es in den Empfehlungen der AASM von 2007 (24) als Leitlinie galt APAP-Geräte nur polysomnographisch überwacht zur Drucktitration für eine anschließende CPAP-Therapie nutzen zu können und eine unüberwachte APAP-Titration bzw. -Therapie lediglich als Option für Patienten ohne signifikante Komorbiditäten galt, ist es eine aktualisierte Empfehlung der AASM (25) die APAP-Titration auch Zuhause durchführen zu können. Hierbei kann das APAP-Gerät auch zur Therapie herangezogen werden oder der ermittelte Druck wird für eine anschließende CPAP-Therapie genutzt.

Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren liegt in der Regulierung des Druckes. Beim CPAP wird der zuvor manuell oder automatisiert ermittelte Druck voreingestellt.

Die Luft strömt dann kontinuierlich bei gleichbleibendem Druck, wohingegen beim APAP der Druck bei jedem Atemzug anhand des Atemwegwiderstandes neu berechnet wird. Bei stabilen Verhältnissen der oberen Atemwege reduziert er sich, bei Erhöhung des Widerstandes wird auch der Druck gesteigert. Diese dynamische Anpassung innerhalb einer festgelegten Druckober- und Untergrenze erfolgt proaktiv und sorgt damit dafür, dass die oberen Atemwege nicht kollabieren. Zu jedem Zeitpunkt wird nur der minimal notwendige Druck erzeugt. Dieses Konzept wurde für Patienten entwickelt, die mit dem kontinuierlichen Druck nicht zurecht kommen oder die nur eine lageabhängige oder schlafphasenabhängige OSA aufweisen, da die Obstruktion der oberen Atemwege am häufigsten in Rückenlage und in der REM-Schlafphase auftritt. Als nützlich stellt sich diese selbstanpassende Funktion auch bei vorübergehend veränderten Umständen, wie z.B. einer Erkältung oder Allergie dar. Auf dem Markt erhältliche APAP-Geräte differieren in ihren verwendeten Algorithmen und sind in der Güte der Einstellung des individuellen Patienten unterschiedlich. Die Hersteller – abhängigen APAP-Algorithmen werden auf unterschiedlichen Ebenen ausgeführt und reagieren auf unterschiedliche Atmungsmuster, daher ist es für die Therapie wichtig ein Gerät mit einem klinisch validierten Algorithmus zu verwenden. Die Firma ResMed hat eine lange Historie mit dem bewährten AutoSet-System™ zur automatisierten Drucktitration (26, 27). Ihre modernen APAP-Therapiegeräte arbeiten mit dem seit über zehn Jahren klinisch validierten AutoSet-Algorithmus (28, 29), er reagiert auf drei verschiedene Parameter: inspiratorische Flusslimitation, Schnarchen, Apnoen. Hypopnoen, die ohne Einengung der oberen Atemwege einhergehen, führen nicht zu einem Druckanstieg (vgl. <https://www.resmed.com/de-de/consumer/support/devices/the-advantages-of-autoset.html>, Zugriff am 26.04.19). Die Ermittlung des Druckes in Fällen der Nicht-häuslichen Therapieeinleitung, die Maskenanpassung und Einweisung in den Gebrauch des Gerätes erfolgen für gewöhnlich in einem Schlaflabor. Hier wird die Einleitung der Überdruckbeatmung und Überwachung der Therapiequalität mittels PSG überwacht (17). Häufige Nebenwirkungen der PAP-Therapie sind trockene Schleimhäute, Augentränen durch Maskenleckage, Maskendruckstellen, Einschlafschwierigkeiten durch Gerätegeräusche und eine eingeschränkte Bewegungsfreiheit. Neben der Linderung von Symptomen und der Beseitigung von auftretenden Nebenwirkungen, gibt es Ergebnisse, dass auch das Verfahren der Diagnosestellung entscheidend für die Langzeit-Compliance ist. Krieger et al. (30) geben in ihrer Arbeit an, dass Patienten, deren Diagnosestellung und Therapieeinleitung statt mit PSG mittels ambu-

lanter PG erfolgte, vermehrt die CPAP-Therapie abbrechen. Sie gehen davon aus, dass u. a. die kürzere Therapieeinleitung eine schlechtere Einweisung in den Umgang des Gerätes und eine geringere Bindung an das Personal dieses mit sich bringen sowie dass durch die geringeren Datenmengen eine Unterschätzung des Krankheitszustandes seitens des Patienten erfolgt. Daher sei die Compliance für die Notwendigkeit der Therapie geringer (31). Bei der PAP-Therapie wird eine erste Kontrolle innerhalb der ersten zwölf Monate empfohlen, wobei eine intensive Nachbetreuung in den ersten 14 Tagen nach Therapieeinleitung durch die anfangs häufig auftretenden Nutzungsprobleme bzw. Nebenwirkungen sehr wichtig ist (17). Hier können z. B. durch den Einsatz von Warmluftbefeuchtern die trockenen Schleimhäute oder durch Maskenanpassung bzw. -austausch die Leckagen und Druckstellen beseitigt werden. Dann folgen einjährige Kontrollintervalle, hierbei wird bei Therapieerfolg auf die ambulante Polygraphie zurückgegriffen (7).

Sind bei den Voruntersuchungen skelettale Anomalien als Ursache für die OSA identifiziert worden, kann eine mandibuläre oder maxillo-mandibuläre Umstellungsosteotomie die Therapie der Wahl sein. Hierbei wird der/ werden die betroffene(n) Kiefer vorverlagert und somit der Querschnitt der oberen Atemwege vergrößert.

Weitere chirurgische Verfahren sind die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP), die Radiofrequenztherapie und die Tracheotomie. Bei der UPPP werden Teile des weichen Gaumens, des Zäpfchens und die Tonsillen entfernt. Der Erfolg ist nicht vorhersagbar. In einer retrospektiven Arbeit (32) wurden die Langzeitergebnisse von Patienten mit OSA oder primärem Schnarchen nach einer UPPP untersucht. Hierbei wurde bei nur 40 % der Patienten eine Heilung und bei 19 % eine Verminderung des AHI festgestellt. Immerhin gaben 84 % der Patienten an, subjektiv von der OP profitiert zu haben. Die Radiofrequenztherapie versucht, über eine Aufweitung und Versteifung der oberen Atemwege die Obstruktion zu vermeiden. Hierzu werden in mehreren Sitzungen Entzündungen des weichen Gaumens erzeugt, die dann vernarben. Die Wirksamkeit ist auch hier nicht vorhersagbar. Die Tracheotomie war vor der Einführung des CPAP-Verfahrens die effektivste Behandlungsmethode. Sie führt durch Umgehung der pharyngealen Obstruktion definitiv zum Behandlungserfolg. Heute wird sie nur noch bei schwersten Fällen, die anders nicht zu behandeln sind, eingesetzt (7).

Eine neue Methode in der chirurgischen Therapie stellt die Implantation eines Neurostimulators dar. Dieser etwa streichholzgroße Schrittmacher wird unterhalb des Schlüsselbeins implantiert und misst anhand eines Sensors, der zum Zwerchfell führt, die individuelle Atemfrequenz. Bei dessen Kontraktion sendet er über ein zweites Kabel einen elektrischen Impuls zum Nervus hypoglossus, der bei Stimulation die Erschlaffung der Zungenmuskulatur verhindert und so den oberen Luftweg freihält (33, 34). Auch die Langzeitergebnisse von ein bzw. drei Jahren zeigen eine Verbesserung der objektiven (AHI, ODI) und subjektiven (Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität) Parameter, ohne dass schwere Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnten (35, 36). Strollo et al. (36) entzogen in ihrer Studie zudem einer randomisierten Gruppe nach einem Jahr die Therapie, mit der Folge, dass sich der AHI signifikant verschlechterte ($p < 0,001$), wohingegen er sich in der randomisierten Gruppe ohne Therapieentzug nach einem Jahr kaum veränderte. Daher stellt sich die Nervus-Hypoglossus-Stimulation als gute Alternative für Patienten mit moderater bis schwergradiger OSA dar, die die Therapie durch positiven Atemwegsdruck ablehnen.

4.2. Therapietreue

Die genaue Übersetzung des Begriffes Compliance umfasst u. a. die Wörter Erfüllung, Befolgung und Einhaltung (vgl. <https://dict.leo.org/englisch-deutsch/compliance>, Zugriff am 25.08.2018). Die Übersetzung des Wortes Therapietreue ins Englische erzielt keine Treffer (vgl. <https://dict.leo.org/englisch-deutsch/Therapietreue>, Zugriff am 25.08.2018). In dieser Arbeit wird Therapietreue äquivalent zu dem Begriff Compliance verwendet. Die Therapietreue kann auf unterschiedliche Weise gemessen werden, hierbei unterscheidet man zwischen subjektiv und objektiv ermittelten Werten. Subjektive Daten erhält man durch Fragebögen oder Interviews, wohingegen objektive Daten u. a. durch das Auslesen von Therapiegeräten erworben werden können. Letztere Methode stellt hierbei die zuverlässigere Variante dar (37). In dieser Studie ist die Therapietreue definiert als eine durchschnittliche Nutzungszeit von ≥ 4 Stunden/Nacht, welche mit Hilfe der Therapiegeräte gemessen wird.

Die obstruktive Schlafapnoe ist keine heilbare Erkrankung, es gibt nur die Möglichkeit, mit Hilfe einer dauerhaften Therapie die Symptome zu behandeln, bestenfalls zu beseitigen. Daher ist es wichtig, eine möglichst hohe Therapietreue zu erzielen, da sie der

wichtigste Parameter für den langfristigen Therapieerfolg ist, wenn man nicht auf die erwähnten chirurgischen Therapiemöglichkeiten zurückgreift. Es liegt nahe, dass es für die Langzeit-Compliance wichtig ist, eine umfangreiche Aufklärung über den derzeitigen Krankheitszustand und über die möglichen Folgeerkrankungen bei unterlassener Therapie, selbst bei subjektiver Beschwerdefreiheit, zu erhalten. Des Weiteren sollten die Symptome der OSA vollständig verschwinden, das Verständnis, wie wichtig die Therapiefortführung trotz Besserung der Symptomatik ist, muss gegeben sein und Therapie Nebenwirkungen sollten bei Auftreten im Rahmen der Möglichkeiten zügig behoben werden. Die Ergebnisse von Sin et al. (38) zeigen, dass nach der Therapieeinleitung eine geregelte Nachsorge, in der man sich sowohl der Problemlösung als auch der gegenseitigen Rückmeldung über die Therapie widmet, eine hohe Compliance über den sechsmonatigen Therapiezeitraum hervorbringt. Es ist daher zu erwarten, dass ein therapiebegleitendes Telemonitoring, durch das ein Kontakt ohne Patienteninitiative zur Remotivation und Problemlösung bei nachlassender oder unterbliebener Nutzung kurzfristig möglich ist, einen positiven Effekt auf die lange Therapietreue des Patienten hat. Dies ist wichtig, da bereits mehrfach nachgewiesen werden konnte, dass nach fünf Jahren zwischen einem Drittel und fast der Hälfte der Patienten die Therapie abgebrochen haben (39, 40). In Deutschland stehen drei unterschiedliche Anbieter-abhängige Telemedizin-Konzepte zur Verfügung. Die Firma Philips stellt eine APP zur Verfügung auf die die Daten per Bluetooth übertragen werden. Auf diese interaktive telemedizinische Gesundheitsplattform haben sowohl der Patient als auch das telemedizinische Zentrum Zugriff (vgl. <https://www.philips.de/healthcare/resources/feature-detail/motiva>, Zugriff am 25.04.2019). Die Firma Löwenstein Medical bietet mit „prisma CLOUD“ ein cloudbasiertes telemedizinisches Portal auf das der Arzt und der Patient Zugriff haben (vgl. https://hul.de/wp-content/uploads/2014/09/DGSM-2017_99mm-x-210mm_Ansicht_06_11_17.pdf, Zugriff am 25.04.19). Die Firma ResMed bietet mit AirView™ ebenfalls ein cloudbasiertes Patientenmanagementsystem an, auf das der Provider, der Arzt und der Patient Zugriff haben. Nicht nur dieses wissenschaftlich etablierte Telemonitoring-Konzept (41) der Firma ResMed wird in dieser Studie auf den Nutzen in der Patientenversorgung und die Auswirkung auf die Therapietreue geprüft, sondern auch ein neues Versorgungsmodell der häuslichen Therapieeinleitung ohne PSG (42, 43).

4.3. Fragestellung

Im Zusammenhang mit der bereits erwähnten zunehmenden Verbreitung der OSA, den hohen Kosten für die Therapieeinleitung und den langen Wartezeiten aufgrund der limitierten Anzahl an Schlaflaborplätzen, könnte für ausgewählte Betroffene mit einer behandlungsbedürftigen OSA die häusliche Therapieeinleitung eine zuverlässige, schnellere und für das Gesundheitssystem kostengünstigere Alternative sein, die eine bestmögliche Nutzung stationärer Plätze im Schlaflabor ermöglicht.

In dieser Studie wurde die APAP-Therapieeinleitung in häuslicher Umgebung mit der APAP-Therapieeinleitung im Schlaflabor verglichen, mit folgenden Fragestellungen:

1. Ist die Therapietreue gemessen an der durchschnittlichen Nutzungszeit (Std./Nacht) in der Gruppe mit häuslicher Therapieeinleitung (Experimentalgruppe) mindestens genauso gut wie bei der Gruppe mit Schlaflaboraufenthalt (Kontrollgruppe)?
2. Ist die Anzahl an Nutzungstagen in der Experimentalgruppe mindestens genauso hoch?
3. Verbessern sich die Tagesschläfrigkeit, die Schlaf- und Lebensqualität in mindestens gleichem Maße?
4. Verbessert sich der AHI mindestens genauso deutlich?

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

Nullhypothese:

Innerhalb der sechsmonatigen Studienzeit ist der durchschnittliche APAP-Gebrauch der Experimentalgruppe dem der Kontrollgruppe um mehr als die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -0,3 Std./Nacht unterlegen.

Alternative Hypothese:

Innerhalb der sechsmonatigen Studienzeit ist der durchschnittliche APAP-Gebrauch der Experimentalgruppe dem der Kontrollgruppe um weniger als die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -0,3 Std./Nacht unterlegen.

5. Methodik

5.1. Patientenkollektiv

Die Studie umfasste zu Beginn 224 Patienten, bei denen eine behandlungsbedürftige OSA diagnostiziert wurde. Das PreScreening hierzu fand in häuslicher Umgebung durch ein ambulantes Polygraphie-System statt. Die Auswertung und Befunderstellung wurde sowohl durch das Studienzentrum „Advanced Sleep Research GmbH“ (ASR) als auch durch das Interdisziplinäre Schlafmedizinische Zentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Das Patientenkollektiv erfüllte folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien:

- Maskenintoleranz
- Behinderungen, die eine eigenständige Anwendung der nächtlichen Therapie nicht zulassen
- Vorbehandlung eines OSAS inkl. UPPP
- Modifizierter Mallampati Score T3 oder T4
- Teilnahme an klinisch-pharmakologischen Prüfungen vier Wochen vor Prüfungsbeginn
- Bekannte oder während der Studie auftretende psychiatrische/neurologische oder psychologische Erkrankungen/Störungen, die die Compliance beeinträchtigen (exklusive stabil therapierte Depressionen im Verlauf der letzten zwölf Monate)
- Chronische oder während der Studie auftretende akute klinisch signifikante pneumologische oder kardiovaskuläre Erkrankungen (ausgenommen: stabil eingestellter Hypertonus, effektiv behandelte Herzrhythmusstörungen und koronare Herzerkrankungen)
- Akute internistische und psychiatrische Erkrankungen
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Z. n. Apoplex
- Onkologische Erkrankungen in den letzten fünf Jahren
- Drogen/Alkoholkonsum, Einnahme von Psychopharmaka/Hypnotika, Opiaten
- Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) mit zentralem Anteil von >20 %, sowie Vorliegen anderer Schlaferkrankungen

Einschlusskriterien:

- ✓ Alter zwischen 18 - 80 Jahren, männliches und weibliches Geschlecht
- ✓ AHI von ≥ 15 mit oder ohne Symptomatik
- ✓ schriftliche Einwilligungserklärung der Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung

5.2. Studiendesign

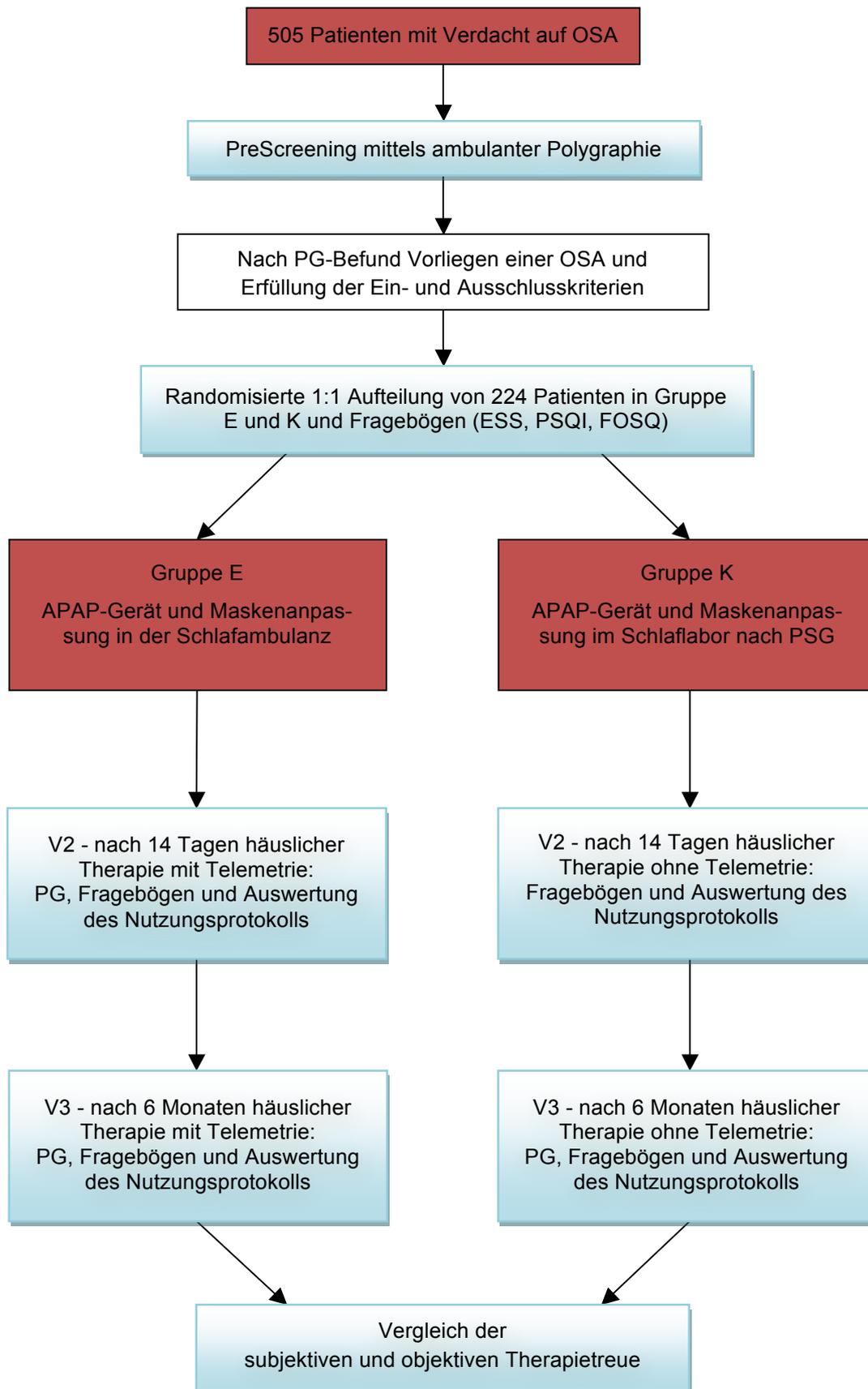


Abb. 3: Studiendesign

Der Studienablauf der randomisierten kontrollierten Studie ist in Abbildung 3 grafisch dargestellt.

Insgesamt 505 Patienten wurden in dieser monozentrischen Studie zwischen Dezember 2013 und November 2015 mittels ambulanter Polygraphie auf das Vorliegen einer OSA untersucht. Das verwendete Polygraphiegerät war in dieser Studie das NOX T3 von nox medical, Firma ResMed. Ein AHI zwischen ≥ 15 und < 30 wurde als moderate OSA, ein AHI von ≥ 30 wurde nach den gängigen Schweregraden als schwere OSA eingestuft. 224 Patienten hatten hiernach eine OSA und erfüllten auch sonst alle Ein- und Ausschlusskriterien. Randomisiert wurden die Patienten 1:1 in die Experimentalgruppe (Gruppe E) und die Kontrollgruppe (Gruppe K). Die Patienten beider Gruppen wurden über die Teilnahmebedingungen und den Ablauf der Studie aufgeklärt und mussten anschließend ein Einverständnisformular unterzeichnen. Folgende weitere Daten wurden zu Beginn ebenfalls noch erhoben: Alter, Rasse, Geschlecht, Größe, Gewicht und der BMI.

In der Gruppe E wurden die einstündige APAP-Geräteeinweisung und die Maskenanpassung in der Studieneinrichtung durchgeführt. Der Therapiebeginn erfolgte dann beim Patienten zuhause. Die erste Kontrolle (Visit 2) fand nach 14 Tagen, die zweite Kontrolle (Visit 3) fand nach sechs Monaten häuslicher Gerätenutzung mit Telemetrie statt. Zu beiden Kontrollterminen erfolgte eine ambulante Polygraphie, für die der Patient das Gerät in der Studieneinrichtung abholte, es eine Nacht verwendete und am Folgetag zurück brachte. Zudem wurde das Nutzungsprotokoll der Therapiegeräte von der SD-Karte ausgelesen und ausgewertet.

In der Gruppe K wurden die APAP-Geräteeinweisung und die Maskenanpassung im Schlaflabor unter Verwendung einer PSG vorgenommen. Hierfür verbrachten die Patienten zwei bis drei Tage stationär im Schlaflabor des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Universitätsmedizin Berlin, wobei die erste Nacht zur Diagnostik und die zweite zur Therapieeinleitung dienten. Die erste Kontrolle (Visit 2) fand nach 14 Tagen, die zweite Kontrolle (Visit 3) nach sechs Monaten häuslicher Gerätenutzung statt. Zu beiden Kontrollterminen wurde das Nutzungsprotokoll der Therapiegeräte von der SD-Karte ausgelesen und ausgewertet. Beim 2. Kontrolltermin erfolgte, wie in Gruppe E, eine ambulante Polygraphie.

Die Therapiegeräte zur Überdruckbeatmung waren in beiden Gruppen die gleichen (AirSense™ 10 AutoSet™, Firma ResMed), nur dass bei der Kontrollgruppe auf die Verwendung der Telemetrie mittels dem AirView™ Patientenmanagementsystem verzichtet wurde.

Die Probanden beider Gruppen mussten jeweils zu Beginn und zu beiden Kontrollterminen die Fragebögen Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) und Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) beantworten.

Technisch wurde die gesamte Studie von der Firma ResMed begleitet. Die statistische Auswertung der Studienergebnisse wurde von der Willes Consulting Group, Inc. in den USA durchgeführt.

Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert digital gespeichert.

Der Ethikantrag (Antragsnummer EA1/306/13) wurde im Dezember 2013 genehmigt.

5.3. Subjektive Datenerfassung

Der ESS ist ein Fragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit. Hier wird anhand von acht Fragen ermittelt, wie hoch retrospektiv die Wahrscheinlichkeit war, in Alltagssituationen einzuschlafen. Die Antwortmöglichkeiten verfügen über vier Abstufungen von „0 = würde niemals einnicken“, „1 = geringe Wahrscheinlichkeit, einzunicken“, „2 = mittlere Wahrscheinlichkeit, einzunicken“ bis „3 = hohe Wahrscheinlichkeit, einzunicken“. Für die Auswertung werden die Zahlen addiert. Der Gesamtwert liegt somit zwischen 0 – 24. Je niedriger die Summe ist, desto geringer ist die Einschlafneigung. In dieser Studie galt ein Wert ≥ 13 als schläfrig und < 13 als nicht schläfrig.

Der PSQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität der letzten vier Wochen. Er enthält 19 Fragen zur Selbstbeurteilung und fünf Fragen, die vom Partner/Mitbewohner beantwortet werden sollen. Zur Auswertung werden 18 Selbstbeurteilungsfragen herangezogen. Diese werden sieben Komponenten zugeordnet. Eine Komponente hat einen Wertebereich zwischen 0 - 3, wobei „0 = keine Schwierigkeiten“ und „3 = große Schwierigkeiten“ bedeutet. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Summe

der Komponentenwerte und liegt dementsprechend zwischen 0 - 21. Je niedriger der Gesamtwert ist, desto besser ist die Schlafqualität.

Der FOSQ ist ein Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität von Personen, die unter Schlafstörungen leiden. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen, die in fünf Gruppen unterteilt werden (Aktivität, Vigilanz, Intimität, soziale Lebensqualität, allgemeine Leistungsfähigkeit). Jede Frage wird mit Hilfe des Antwortschlüssels „0 = ich tue dies aus anderen Gründen nicht“, „1 = Ja, extrem“, „2 = Ja, ziemlich“, „3 = Ja, etwas“ und „4 = Nein“ beantwortet. Für die Auswertung werden die Zahlen pro Gruppe addiert und anschließend durch die jeweilige Anzahl an Fragen dividiert. Durch das Ausfüllen im Verlauf einer Therapie kann durch Fachleute die Wirksamkeit der Behandlung verfolgt werden.

5.4. Objektive Datenerfassung

Die Software ResScan™ der Therapiegeräte misst und speichert die Nutzungszeit, Daten über die Höhe des applizierten Druckes, die Leckage und die respiratorischen Indizes als Ereignisse pro Stunde.

Die gespeicherten Daten wurden bei der Experimentalgruppe im Rahmen der Fernüberwachung als Compliance-Bericht einmal täglich per Telemetrie an das Callcenter der Versorgungsfirma Homecare Provider der Firma ResMed gesendet. Die Betreuung durch die Mitarbeiter erfolgte telefonisch und/oder persönlich nach einem standardisierten Protokoll. Zusätzlich wurden zu den Kontrollterminen die Speicherkarten der Therapiegeräte in beiden Gruppen ausgelesen (Abb. 4).

Druck - cmH2O		
Median: 7,3	95. Perzentile: 10,0	Maximum: 11,4
Leckage - l/min		
Median: 4,2	95. Perzentile: 18,0	Maximum: 28,8
AHI & AI - Ereignisse/Std.		
Apnoeindex: 1,6	AHI: 1,7	Obstruktive: 0,6
Zentrale: 0,8	Unbekannte: 0,0	Hypopnoeindex: 0,2
Nutzung		
Nutzungstage >= 3 Stunden : 16	Nutzungstage < 3 Stunden : 2	% Nutzungstage >= 3 Stunden : 59
Nichtbenutzung (Tage): 9	Gesamtanzahl der Tage: 27	Mittlere tägl. Nutzung: 4:29
Benutzung (Gesamtstunden): 81:04	Durchschn. tägl. Nutzung: 3:00	

Abb. 4: Statistikeil der gespeicherten Daten des APAP-Gerätes

Die Therapietreue wurde während des Therapiezeitraums anhand der durchschnittlichen Nutzungshäufigkeit und -dauer gemessen, wobei eine tägliche Nutzung von ≥ 4 Stunden über die sechs Therapiemonate als therapietreu galt. Die Nutzungsdauer war die Zeit, in der tatsächlich Druck appliziert wurde.

Der AHI der beiden Gruppen wurde beim PreScreening und 2. Kontrolltermin und in der Experimentalgruppe zusätzlich noch beim 1. Kontrolltermin mittels ambulanter Polygraphie ermittelt. Dieses geschah zum einen automatisch durch die Analyse-Software Noxturnal (Firma ResMed) (Abb. 6) und zum anderen wurde er durch geschultes Personal visuell überprüft und ggf. manuell nachbearbeitet (überprüfter AHI). In der Kontrollgruppe wurde der AHI zusätzlich noch durch die PSG im Schlaflabor bei der Therapieeinleitung erfasst.

▶ Aufzeichnungsinformationen

Datum der Aufzeichnung	29.04.2014	Bettzeit beginnt	00:08
Aufzeichnungsbeginn	23:30	Bettzeit endet	04:51
Dauer der Aufzeichnung	7Std. 59m 59s	Zeit im Bett	4Std. 43m (283,0m)

▶ Respiratorische Übersicht

AHI **1,3** ODI **0,6** Schnarchindex **0,2%**

AHI bezeichnet die Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde. ODI bezeichnet die Zahl der Sauerstoffsättigungen pro Stunde. Der Schnarchindex ist der Prozentanteil der Schnarchzeit gegenüber der Gesamtzeit, die im Bett verbracht wurde

▶ Respiratorische Indices

	gesamt	Rückenlage
Apnoe/Hypopnoe Index	1,3 /h	2,9 /h
Apnoe Index	0,6 /h	2,9 /h
Hypopnoe Index	0,6 /h	0,0 /h
Schnarchindex	0,2 %	2,8 %
Index Flusslimitation	%	%
Längste Apnoe	26 s	11 s
Längste Hypopnoe	59 s	0 s

▶ Respiratorische Ereignisse

	gesamt	Rückenlage
Apnoen	3	1
obstruktiv	1	0
Gemischt	0	0
Zentrale	2	1
Hypopnoe	3	0
Durchschn. Apnoe	17 s	11 s
Durchschn. Hypopnoe	37 s	0 s

▶ Sättigung

	gesamt	Rückenlage
Entsättigungsindex	0,6 /h	0,0 /h
Entsättigungen	3	0
Niedrigster SpO2	86,0 %	94,0 %
Durchschnitt SpO2	95,5 %	96,3 %
Grundsättigung	95,5 %	96,3 %
Entsättigung < 90%:	0,2 /h	0,0 /h
Entsättigung < 85%:	0,0 /h	0,0 /h
SpO2 Zeit < 90%:	0,1 %	0,0 %
SpO2 Zeit < 85%:	0,0 %	0,0 %

▶ Puls

	gesamt	Rückenlage
Durchschnittspuls	45 bpm	44 bpm
Höchster Puls	76 bpm	76 bpm
Niedrigster Puls	38 bpm	39 bpm
Pulszeit < 40bpm	0,3 %	0,5 %
Pulszeit > 100bpm	0,0 %	0,0 %
Durchschn.r Puls SD	2,6 bpm	4,4 bpm
Durchschnittl. Entsätt.	6,7 %	%
Durchschnittl. Min. Entsätt.	91,0 %	%

▶ Position und Aktivität

	gesamt	Rückenlage
Zeit in Rückenlage	20,6 m	4,3 %
Zeit in Nicht-Rückenlage	264,3 m	55,1 %
Zeit in aufrechter Position	194,9 m	40,6 %
Zeit mit Aktivität	29,5 m	6,1 %
Ungültige Daten	0 m	0,0 %

▶ Sonstiges

	gesamt	Rückenlage
Oximeterqualität	67,0 %	Schlecht
Flussqualität	K/A %	K/A
RIP-Qualität	67,0 %	Schlecht
Paradoxe Index	0,0 %	0,0 %
Gesch. Schlaffeffizienz	98,2 %	95,2 %
Atemfrequenz	13,2	14,5

Abb. 6: Respiratorischer Bericht von Noxturnal eines Visit 2 PGs

5.5. Statistische Analysen

Die statistischen Berechnungen für diese Studie wurden mit dem Programm SAS Version 9.3 oder höher durchgeführt.

Für alle metrischen Variablen wurden die Anzahl der Beobachtungen, das arithmetische Mittel, der Median, die Standardabweichung, der Standardfehler des Mittelwerts sowie Minimum und Maximum berechnet.

Wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Nullhypothese (H_0) abgelehnt wird, obwohl sie zutrifft, wird durch das Signifikanzniveau angegeben. Hierfür wurde der Standard-p-Wert=0,05 verwendet. Die Aussage $p < 0,05$ bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Hypothese H_0 bei unter 5 % liegt. Die p-Werte wurden mit einem zweiseitigen t-Test berechnet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mit Hilfe eines t-Tests für eine Nicht-Unterlegenheitsstichprobe mit einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ analysiert. Es wurde eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze (NIM) von -0,3 Std./Nacht bzw. -0,5 Std./Nacht verwendet. Die zu untersuchende Therapie, hier die häusliche Therapieeinleitung, wird als Äquivalent betrachtet, sofern sie der Standardtherapieeinleitung um weniger als die NIM unterlegen ist. Bei der Sensitivitätsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde ein einseitiger p-Wert berechnet und mit dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ verglichen. Die Kontrollgruppe diente hierbei als Referenz. Hierfür wurde ein generalisiertes lineares Modell für Messwiederholungen mit gemischten Effekten verwendet.

Die Subgruppenanalyse der Per-Protocol-Population erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA).

6. Ergebnisse

6.1. Studienkollektiv

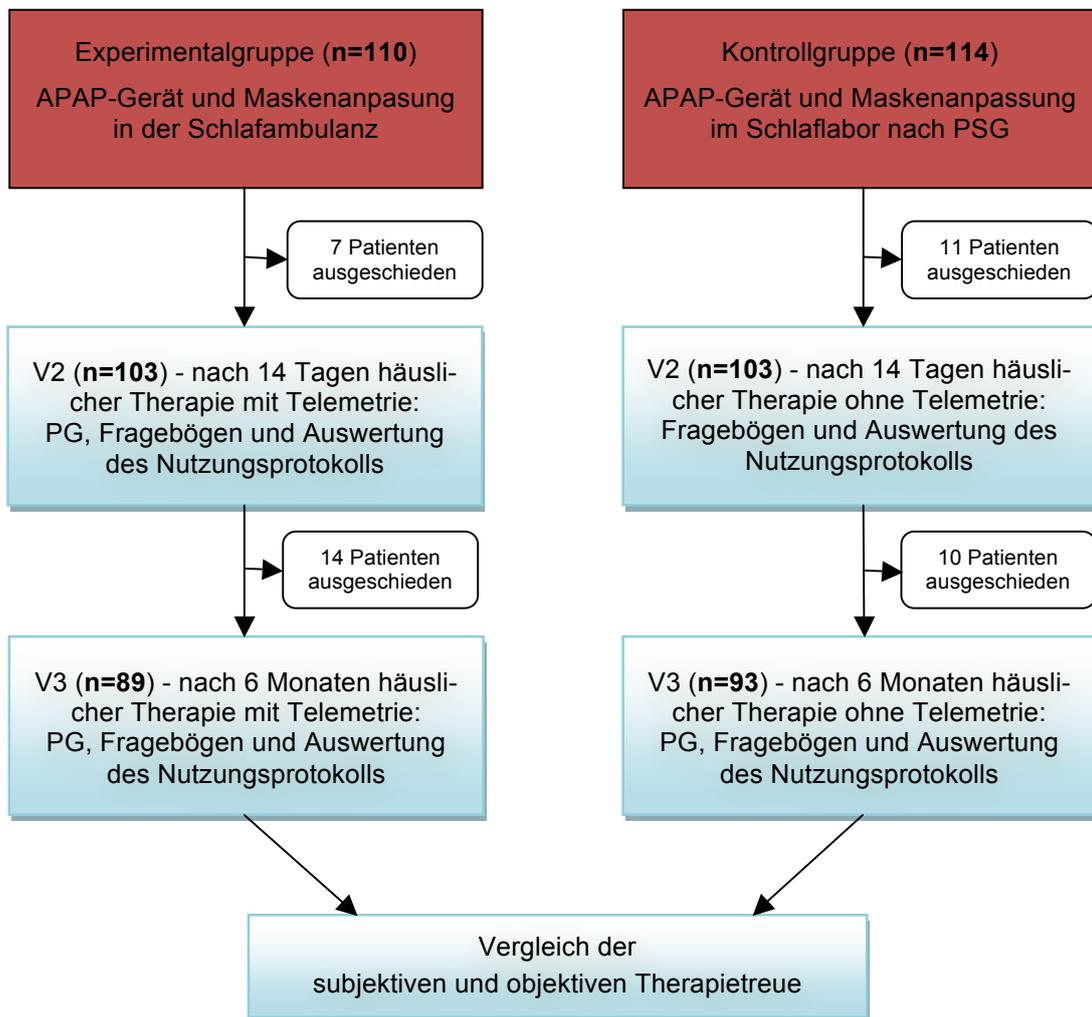


Abb. 7: Ausgeschiedene Patienten

Die Patienten der beiden Gruppen wurden für die statistische Auswertung jeweils in drei Gruppen untergliedert.

Randomisierte Population: Alle Patienten, die in die Experimental- (n=110, 100 %) und Kontrollgruppe (n=114, 100 %) aufgeteilt wurden.

Intent-to-treat (ITT) Population: Alle Patienten der Experimental- (n=103, 93,6 %) und der Kontrollgruppe (n=103, 90,4 %), die eine nachweisbare Gerätenutzung über zwei Wochen hatten und nach dieser Zeit die primären und sekundären Endpunkte erfüllten.

Ergebnisse

Per-Protocol (PP) Population: Alle Patienten der Experimental- (n=89, 81,8 %) und Kontrollgruppe (n=93, 81,6 %), bei denen über sechs Monate eine Gerätenutzung nachweisbar war und welche beim 2. Kontrolltermin die Endpunkte erfüllten.

In der Experimentalgruppe (n=101) war die Zeit bis zum Therapiebeginn mit durchschnittlich 7,6 Tagen signifikant kürzer ($p < 0,0001$) als bei der Kontrollgruppe (n=103) mit durchschnittlich 46,1 Tagen. Die angegebene Teilnehmerzahl weicht von der der randomisierten Population ab, da bei einigen Patienten das Datum des PreScreenings und/oder des Therapiebeginns falsch angegeben war und nicht mehr rekonstruiert werden konnte.

Die durchschnittliche Nachbetreuungszeit betrug in der Experimentalgruppe (n=92) $194,6 \pm 38,6$ Tage und in der Kontrollgruppe (n=95) $186,6 \pm 36,3$ Tage.

Wie in Abbildung 7 grafisch dargestellt, sind in der Experimentalgruppe zwischen der Randomisierung und V2 sieben Patienten ausgeschieden. Hiervon brachen sechs Patienten die Studie ab und einer konnte nicht mehr erreicht werden. Zwischen V2 und V3 waren es weitere 13 Patienten, die die Studie einstellten und einer, der ohne Angabe von Gründen das APAP-Gerät nicht weiter benutzt hatte.

In der Kontrollgruppe sind zwischen der Randomisierung und V2 elf Patienten ausgeschieden. Zwischen V2 und V3 waren es weitere sieben Patienten, die die Studie abbrachen, eine Person war nicht mehr erreichbar, ein weiterer Patient ist verstorben und bei einem war die SD-Karte des APAP-Gerätes defekt.

In beiden Gruppen waren häufige Gründe für den Therapieabbruch zum einen Therapie Nebenwirkungen, wie die Trockenheit der Schleimhäute und Augenbrennen, sowie Nutzungsprobleme bzw. der nächtliche Diskomfort durch das APAP-Gerät, die Maske oder die Schläuche.

6.2. Charakteristika des Studienkollektivs

Die Charakteristika der Probanden sind in Tabelle 1 den beiden Gruppen gegenübergestellt. Hervorzuheben ist, dass die Mittelwerte für das Alter, das Geschlecht und die Größe annähernd gleich sind, wobei das Durchschnittsgewicht und somit auch der BMI in der Kontrollgruppe etwas geringer waren.

Charakteristika	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
Alter (Jahre) MW ± SA	53,6 ± 11,8	53,1 ± 10,6
Rasse - n(%) Asiate Kaukasier	0 (0,0) 110 (100)	1 (0,9) 113 (99,1)
Geschlecht - n(%) Frauen Männer	20 (17,4) 90 (82,6)	24 (21,1) 90 (78,9)
Größe (cm) MW ± SA	176,5 ± 12,1	176,2 ± 8,3
Gewicht (kg) MW ± SA	103,01 ± 22,27	98,69 ± 20,13
BMI (kg/m ²) MW ± SA	32,84 ± 6,35	31,74 ± 5,64

Tabelle 1: Charakteristika randomisierte Population

MW= Mittelwert, SA= Standardabweichung, BMI= Body-Mass-Index, n=Patientenzahl

6.3. Objektive Parameter des Studienkollektivs

Die objektiven Parameter, die zu Beginn der Studie durch das ambulante PG gewonnen wurden, zeigen, dass in beiden Gruppen durchschnittlich ein AHI >30 vorlag, d. h. eine OSA schweren Grades, wie in Tabelle 2 zu sehen ist. Die Durchschnittswerte für den AHI, den ODI und die Sauerstoffsättigung waren in der Experimentalgruppe trotz der schlechteren Durchschnittswerte für das Gewicht und den BMI (s. Tabelle 1) besser. Beim PG des 2. Kontrolltermins (Tabelle 3) ergaben sich für den AHI der Experimentalgruppe Durchschnittswerte von <5, auch das 95 % Konfidenzintervall gab Werte bis 4,70 an, sodass per Definition der Normalbereich (AHI=0 - 5) erreicht wurde.

Der überprüfte AHI ergab ähnliche Werte mit der gleichen Tendenz (Gruppe E: 38,12 randomisierte Population und 5,48 PP-Population, Gruppe K: 40,72 randomisierte Population und 7,50 PP-Population).

Während der durchschnittliche Sauerstoffpartialdruck (SpO₂) in beiden Gruppen unter der APAP-Therapie nur geringfügig besser wurde, verbesserte sich der durchschnittlich niedrigste SpO₂ (in %) von 76 auf 84 in der Gruppe E und von 74 auf 82 in der Gruppe K.

Parameter	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
AHI (E/Std.)		
MW ± SA	35,32 ± 17,58	37,02 ± 20,32
95 % KI	31,99 – 38,64	33,25 – 40,79
ODI (E/Std.)		
MW ± SA	29,92 ± 18,63	34,51 ± 21,79
Durchschnittlicher SpO ₂ (%)		
MW ± SA	90,75 ± 3,37	90,46 ± 3,45
Maskenart - n(%)		
Nase-Mund	19 (17,3)	29 (25,4)
Nase	48 (43,6)	39 (34,2)
Nasenoliven	43 (39,1)	46 (40,4)

Tabelle 2: Parameter randomisierte Population

(E/Std.)=Ereignisse/Stunde, KI=Konfidenzintervall, SpO₂=Sauerstoffpartialdruck, MW= Mittelwert, SA= Standardabweichung, n=Patientenzahl

Ergebnisse

Parameter	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
AHI (E/Std.) MW ± SA 95 % KI	3,73 ± 4,57 2,01 – 4,59	5,13 ± 8,56 3,39 – 6,87
ODI (E/Std.) MW ± SA	3,49 ± 4,71	5,74 ± 10,27
Durchschnittlicher SpO ₂ (%) MW ± SA	92,95 ± 4,58	92,76 ± 2,14
Obstruktive Apnoen (E/Std.) MW ± SA	6,0 ± 14,6	6,2 ± 17,9
Zentrale Apnoen (E/Std.) MW ± SA	3,4 ± 5,5	4,9 ± 10,2
Gemischte Apnoen (E/Std.) MW ± SA	0,4 ± 1,3	0,8 ± 3,3
Hypopnoen (E/Std.) MW ± SA	20,8 ± 32,2	27,0 ± 46,0
Durchschnittlicher Druck (cm H ₂ O) MW ± SA	8,28 ± 2,15	8,46 ± 1,95

Tabelle 3: Parameter PP-Population

(E/Std.)=Ereignisse/Stunde, KI=Konfidenzintervall, SpO₂=Sauerstoffpartialdruck, cm H₂O= Zentimeter Wassersäule, MW= Mittelwert, SA= Standardabweichung

6.4. Subjektive Parameter des Studienkollektivs

Die Abfrage zu den subjektiven Parametern erfolgte, wie bereits erwähnt, mit Fragebögen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit (ESS), der Lebensqualität (FOSQ) und der Schlafqualität (PSQI) sowohl zu Beginn der Studie als auch beim 1. und 2. Kontrolltermin. Es ist zu beachten, dass die jeweiligen Teilnehmerzahlen oberhalb der Balken ($n=x$) angegeben sind, da leider nicht jeder Proband der jeweiligen Population alle Fragebögen beantwortet bzw. auswertbar beantwortet hat.

Die Tagesschläfrigkeit (Abb. 8) nahm in beiden Gruppen im Verlauf der Studie kontinuierlich ab. In der Gruppe E waren es vom Beginn bis zum 2. Kontrolltermin durchschnittlich -2,8 Punkte, in Gruppe K -3,5 Punkte. Der durchschnittliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen vom Beginn zum Ende der Studie lag bei 0,72 Punkten. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,28$).

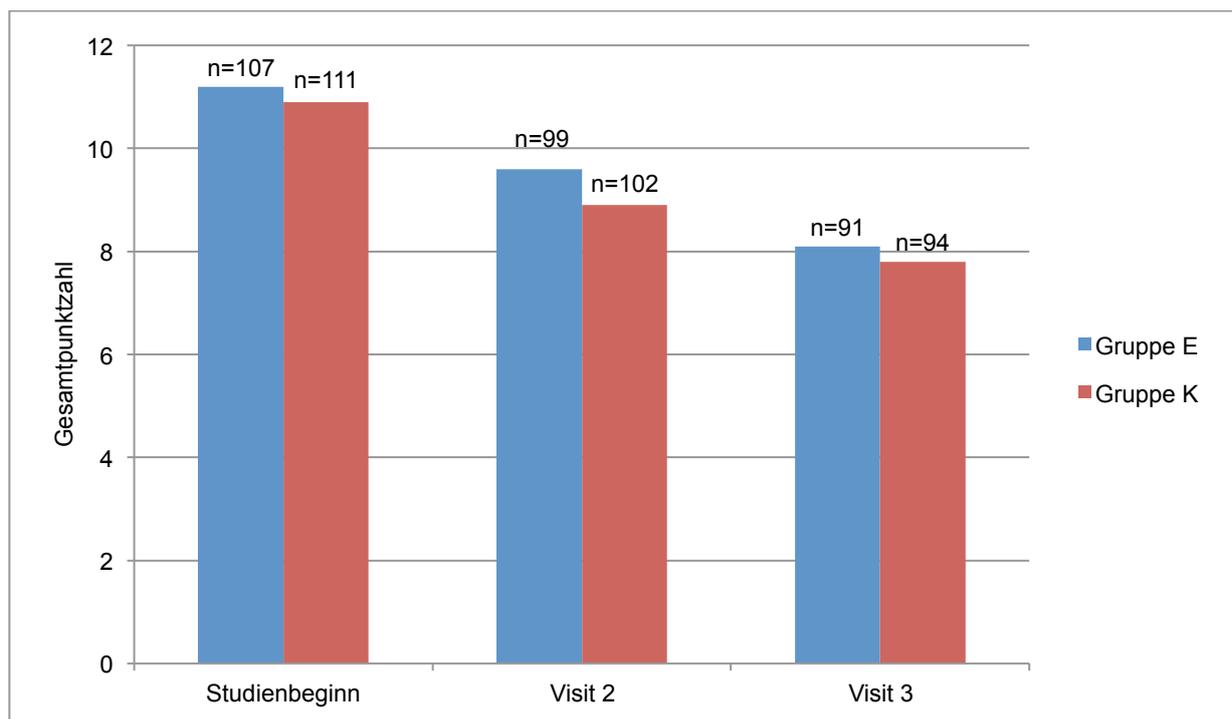


Abb. 8: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

n =Teilnehmerzahl, E=Experimentalgruppe, K=Kontrollgruppe

Die Punktzahl im FOSQ (Abb. 9) nahm in beiden Gruppen im Verlauf der Studie kontinuierlich bzw. in Gruppe E zwischen Visit 2 und Visit 3 sprunghaft zu. In der Gruppe E waren es vom Beginn bis zum 2.Kontrolltermin durchschnittlich +10,7 Punkte, in Gruppe K +6,1 Punkte. Der durchschnittliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen vom Beginn zum Ende der Studie lag bei 4,65 Punkten. Zwischen den beiden Gruppen gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied ($p=0,18$).

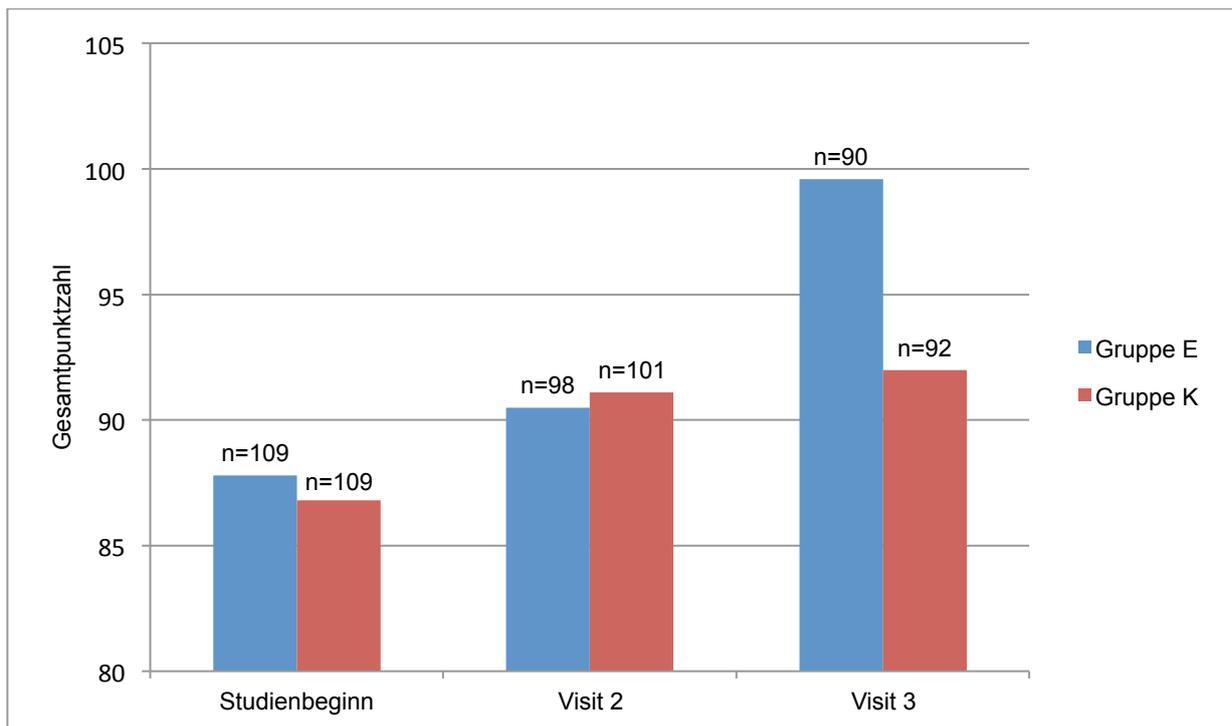


Abb. 9: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)

n=Teilnehmerzahl, E=Experimentalgruppe, K=Kontrollgruppe

Die Schlafqualität (Abb. 10) verbesserte sich in Gruppe K im Verlauf der Studie kontinuierlich. Vom Beginn bis zum 2.Kontrolltermin durchschnittlich um -2,5 Punkte. In Gruppe E zunächst kaum, dann jedoch zwischen Visit 2 und Visit 3 sprunghaft. Im Verlauf waren es auch hier durchschnittlich -2,4 Punkte. Der durchschnittliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen vom Beginn zum Ende der Studie lag bei 0,06 Punkten, sodass es auch im PSQI keinen signifikanten Unterschied ($p=0,93$) gab.

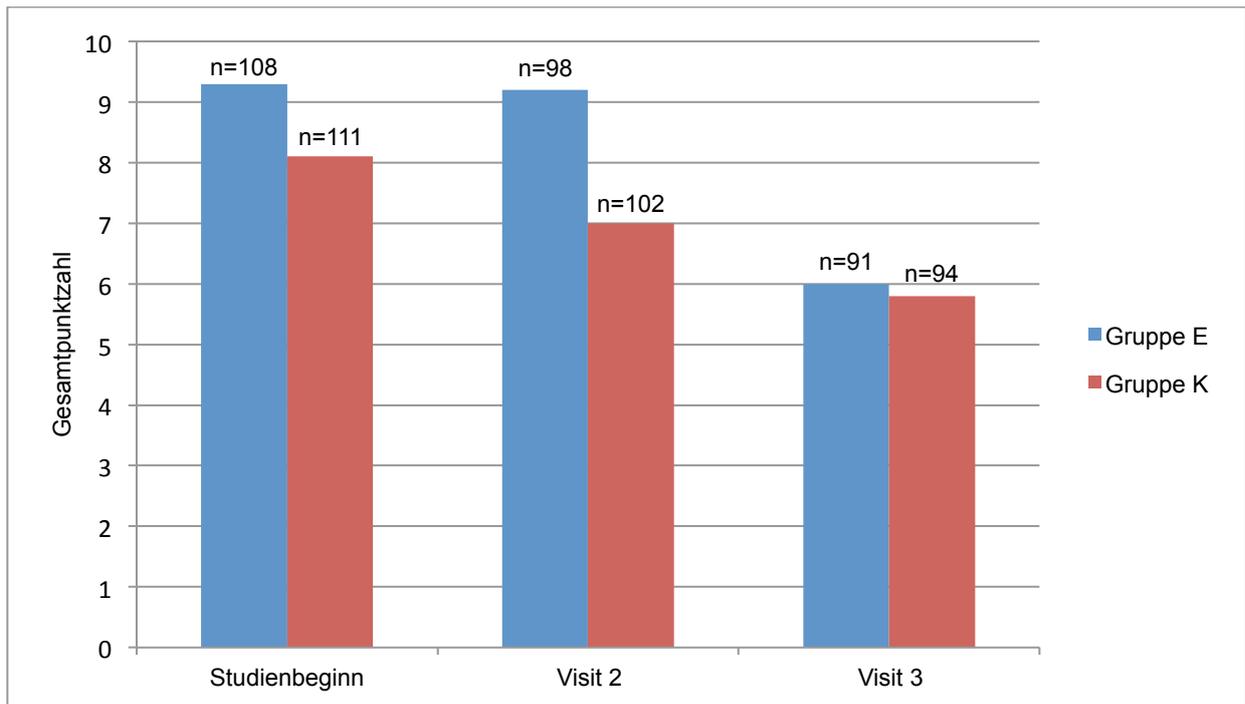


Abb. 10: Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)
 n=Teilnehmerzahl, E=Experimentalgruppe, K=Kontrollgruppe

6.5. Primärer und sekundäre Wirksamkeitsendpunkt(e)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der durchschnittliche APAP-Gebrauch (Stunden pro Nacht) innerhalb der Studienlaufzeit (Abb. 11).

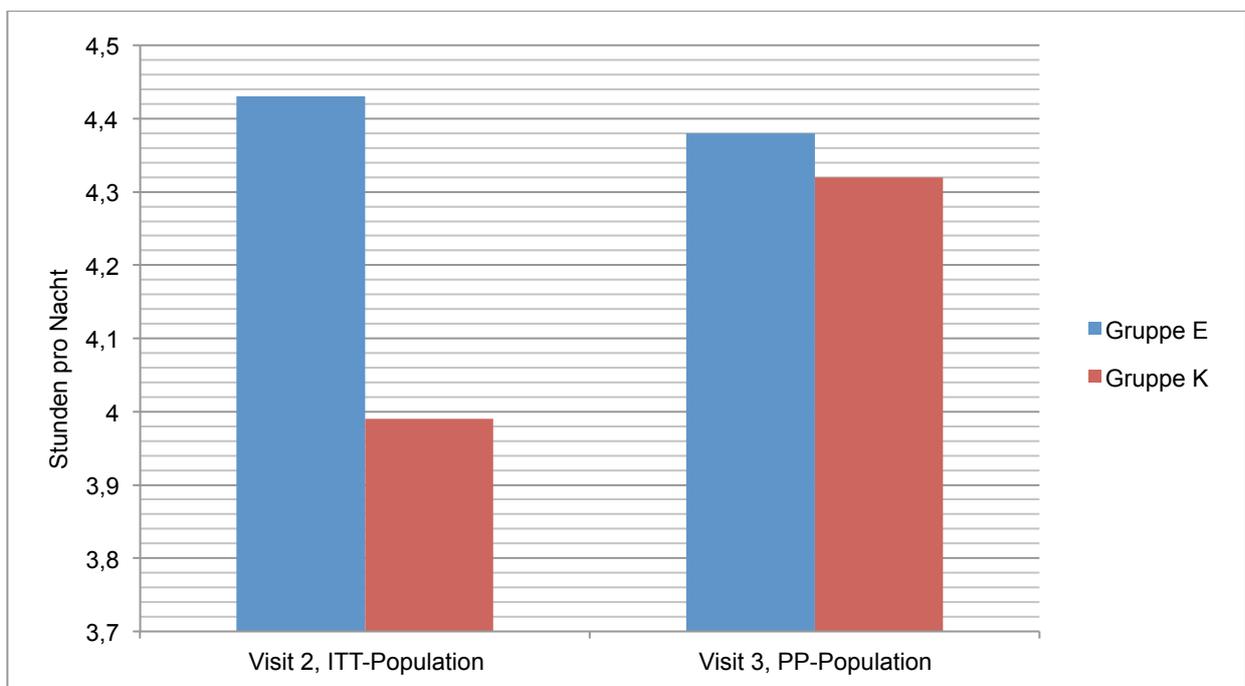


Abb. 11: Durchschnittlicher APAP-Gebrauch
 E=Experimentalgruppe, K=Kontrollgruppe, ITT=Intent-to-treat-Population, PP=Per-Protocol-Population

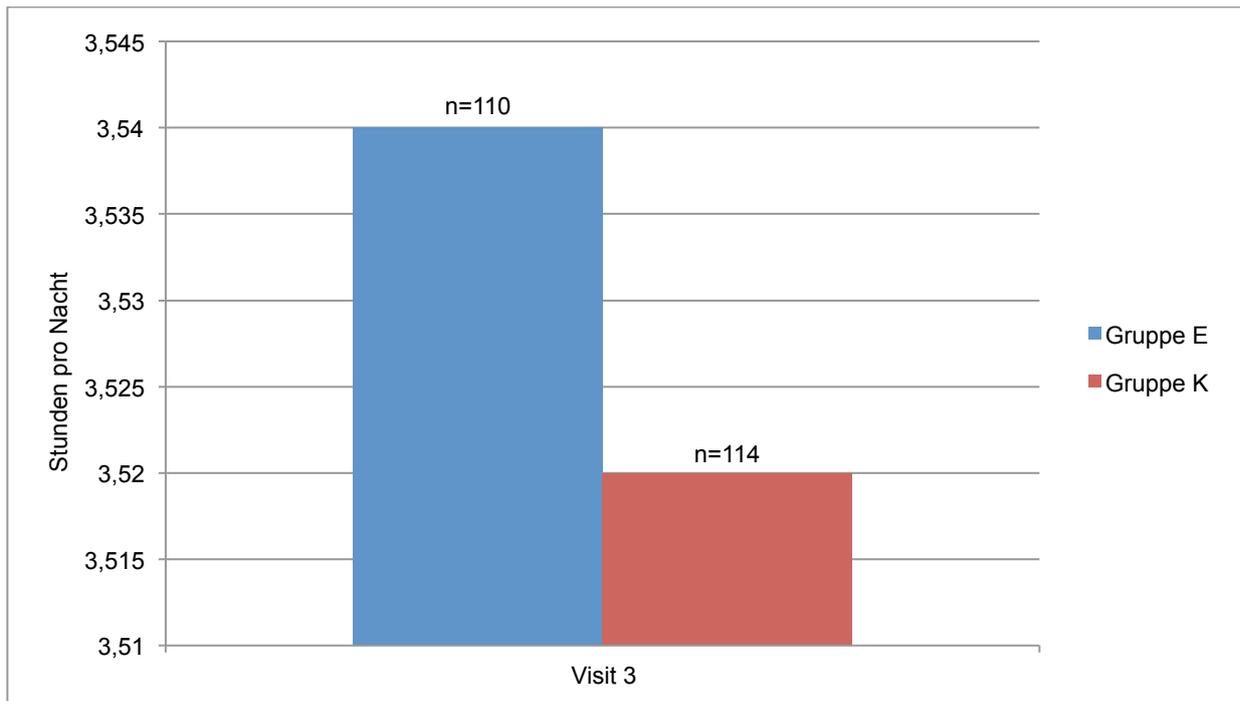


Abb. 12: Durchschnittlicher APAP-Gebrauch der PP-Population, wobei der Gebrauch aller bis hier ausgeschiedenen Probanden auf "0" gesetzt wurde

n=Teilnehmerzahl, E=Experimentalgruppe, K=Kontrollgruppe

Beim durchschnittlichen APAP-Gebrauch (Std./Nacht) gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,130$) bei einem NIM von $-0,3$ Std./Nacht. Erst bei Erhöhung des NIM auf $-0,5$ Std./Nacht wurde der Unterschied zwischen Gruppe E und Gruppe K annähernd signifikant ($p=0,041$). Bei der Sensitivitätsanalyse (Abb. 12), in der die Patientenzahl der randomisierten Population zur Berechnung herangezogen wurde und deren fehlende Daten zum durchschnittlichen Gebrauch auf „0“ gesetzt wurden, verringerte sich die Signifikanz wieder bei einem NIM von $-0,5$ Std./Nacht ($p=0,067$).

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren:

1. Die Veränderungen der Ergebnisse des ESS, des PSQI und des FOSQ vom Beginn bis zum Ende der sechsmonatigen Studie (Abb. 8-10).
2. Der Prozentsatz von Nächten mit einem APAP-Gebrauch von ≥ 4 Stunden während der sechsmonatigen Studie (Tabelle 4).
3. Der durchschnittliche AHI vom Beginn bis zum Ende der sechsmonatigen Studie, der von der PC-basierten Software ResScan™ der Firma ResMed gemessen wurde (Tabelle 4) sowie der durchschnittliche AHI der PG beim 2. Kontrolltermin (Tabelle 3).

Ergebnisse

APAP Gebrauch	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
Gesamttag (%) MW ± SA	78,6 ± 24,0	73,5 ± 28,9	0,19 (n.s.)
Tage mit Benutzung ≥4 Std. (%) MW ± SA	61,1 ± 29,6	59,6 ± 33,2	0,75 (n.s.)
AHI (E/Std.) MW ± SA	1,76 ± 1,93	1,95 ± 2,30	0,55 (n.s.)
95 % Leckage MW ± SA	15,55 ± 11,64	17,90 ± 35,03	0,54 (n.s.)

Tabelle 4: ResScan™ Ergebnisse PP-Population

(E/Std.)= Ereignisse/Stunde, MW= Mittelwert, SA= Standardabweichung, n.s.=nicht signifikant

6.6. Subgruppenanalyse

APAP Gebrauch (Std./Tag)	Experimentalgruppe	Kontrollgruppe
Alter ≤ 50Jahre MW ± SA, n	4,25 ± 2,11, 31	4,08 ± 2,34, 38
Alter > 50Jahre MW ± SA, n	4,45 ± 2,02, 58	4,48 ± 2,25, 55
Männer MW ± SA, n	4,47 ± 2,07, 75	4,43 ± 2,18, 76
Frauen MW ± SA, n	3,93 ± 1,93, 14	3,80 ± 2,71, 17
Moderate OSA MW ± SA, n	3,91 ± 1,97, 44	4,26 ± 2,04, 44
Schwergradige OSA MW ± SA, n	4,84 ± 2,03, 45	4,37 ± 2,50, 49
Nicht - Schläfrig MW ± SA, n	4,33 ± 2,12, 56	4,40 ± 2,39, 55
Schläfrig MW ± SA, n	4,46 ± 2,00, 31	4,18 ± 2,14, 35

Tabelle 5: Subgruppenanalyse beim 2. Kontrolltermin Visit 3

Std.= Stunden, MW= Mittelwert, SA= Standardabweichung, n=Teilnehmerzahl

Aus Tabelle 5 geht die relativ ähnliche Verteilung in den Teilnehmerzahlen der einzelnen Subgruppen hervor. Für keine einzige dieser Subgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede (Alter: 0,76, Geschlecht: 0,91, OSA-Schweregrad: 0,20, Tagesschläfrigkeit: 0,62) zwischen Gruppe E und K für den APAP-Gebrauch. Auffällig ist, dass Frauen in beiden Gruppen das Therapiegerät tendenziell weniger lang pro Nacht benutzten als Männer.

6.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Statistisch belegen die Ergebnisse während und am Ende der Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe E und Gruppe K u. a. für:

- die Tage mit einem durchschnittlichen APAP-Gebrauch von ≥ 4 Std./Nacht ($p=0,75$)
- den AHI ($p=0,55$)
- die Tagesschläfrigkeit ($p=0,28$)
- die Lebensqualität ($p=0,18$)
- die Schlafqualität ($p=0,93$).

Signifikant ist das Ergebnis für den durchschnittlichen APAP-Gebrauch (Std./Nacht) bei einem NIM = $-0,5$ Std./Nacht ($p=0,041$), jedoch nicht bei einem NIM = $-0,3$ Std./Nacht ($p=0,130$).

Nimmt man zum Vergleich die durchschnittlichen Werte der einzelnen Parameter, wird jedoch deutlich, dass sie relativ ähnlich und in Gruppe E häufig sogar besser sind:

- die Tage mit einem durchschnittlichen APAP-Gebrauch von ≥ 4 Std./Nacht (Gruppe E: 61,1, Gruppe K: 59,6)
- durchschnittlicher APAP-Gebrauch (Std./Nacht) (Gruppe E: 4,38, Gruppe K: 4,32)
- der durchschnittliche AHI im Verlauf der Studie (Gruppe E: 1,74, Gruppe K: 1,95)
- der AHI beim 2. Kontrolltermin (Gruppe E: 3,73, Gruppe K: 5,13)
- die Tagesschläfrigkeit (Gruppe E: 8,1, Gruppe K: 7,8)
- die Lebensqualität (Gruppe E: 99,6, Gruppe K: 92,0)
- die Schlafqualität (Gruppe E: 6,0, Gruppe K: 5,8).

7. Diskussion

Die Studie hat die Compliance von Patienten zweier Versorgungswege der APAP-Therapie verglichen. Die Experimentalgruppe (Gruppe E) wurde zuhause eingeleitet und über die gesamte Studienzeit telemetrisch überwacht. Das erlaubte einen proaktiven Patientenkontakt zur Therapieoptimierung, Remotivation und Problemlösung.

Die Kontrollgruppe (Gruppe K) wurde nach gängiger Praxis im Schlaflabor eingeleitet. Beide Gruppen benutzten die gleichen APAP-Therapiegeräte, wobei das Telemonitoring bei der Kontrollgruppe inaktiv blieb.

Eine polygraphische Kontrolle erfolgte bei beiden Gruppen zum 2. Kontrolltermin nach sechs Monaten.

Primärer Endpunkt war der durchschnittliche APAP-Gebrauch (Stunden pro Nacht) während der sechs Monate, der von den Gerätespeicherkarten abgelesen wurde. Die sekundären Endpunkte waren der Prozentsatz von Nächten mit einem APAP-Gebrauch von ≥ 4 Stunden pro Nacht sowie die Veränderungen der Ergebnisse des ESS, des PSQI und des FOSQ und der durchschnittliche von der Software ResScan™ gemessene AHI sowie der durchschnittliche AHI der PG beim 2. Kontrolltermin.

Es zeigte sich in beiden Gruppen eine deutliche und gleichwertige Verbesserung aller Endpunkte ohne signifikante Unterschiede beim 2. Kontrolltermin (durchschnittlicher AHI: Gruppe E: 1,74, Gruppe K: 1,95; AHI von PG: Gruppe E: 3,73, Gruppe K: 5,13; durchschnittlicher APAP-Gebrauch von ≥ 4 Std./Nacht: Gruppe E: 61,1, Gruppe K: 59,6; ESS: Gruppe E: 8,1, Gruppe K: 7,8; PSQI: Gruppe E: 6,0, Gruppe K: 5,8; FOSQ: Gruppe E: 99,6, Gruppe K: 92,0). Daher lässt sich sagen, dass für die untersuchte Subgruppe an OSA-Patienten die häusliche APAP-Therapieeinleitung mit telemetrischer Überwachung, durch das AirSense™ 10 AutoSet™ APAP-Gerät und dem integrierten AirView™ Patientenmanagementsystem, der Standardprozedur gleichgestellt ist.

7.1. Methodendiskussion

7.1.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie wurde mit einer Population von 224 Patienten durchgeführt. Eingeschlossen wurden Frauen und Männer zwischen 18 und 80 Jahren, die einen AHI von ≥ 15 mit und ohne Symptome aufwiesen. Darüber hinaus durften keine Befunde vorliegen, die die Compliance, die Handhabung bzw. die Möglichkeit der regelmäßigen Nutzung des Gerätes oder die Studienlänge von sechs Monaten von vornherein hätten gefährden können.

Durchschnittlich lag das Alter bei >50 Jahren, der BMI bei $>30 \text{ kg/m}^2$ und der AHI bei $>35 \text{ E/Std.}$ Die Verteilung der OSA zwischen den Geschlechtern in der Bevölkerung spiegelt sich hier wieder: nur 17 % der Patienten waren weiblich. Über 80 % der randomisierten Population, also je ca. 90 Patienten, konnten in die PP-Population eingeschlossen werden, sodass die jeweilige Patientenanzahl zum 2. Kontrolltermin ein aussagekräftiges Ergebnis zuließ.

Ein Manko ist, dass das Gewicht der einzelnen Patienten am Ende der Studie nicht noch einmal erfasst wurde, sodass eine Verbesserung der OSA-Symptomatik bzw. des AHI in dem einen oder anderen Fall durch Gewichtsreduktion nicht ausgeschlossen werden kann.

7.1.2. Fragebögen

Nach der S3-Leitlinie werden Fragebögen zur nicht-apparativen Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen empfohlen und sind für die Leistungsdiagnostik möglich (17).

In unserer Studie wurden für die bereits randomisierten Patienten zur subjektiven Einschätzung am Anfang und im Verlauf der Therapie drei anerkannte Fragebögen herangezogen.

Die Schlafqualität wurde anhand des von der DGSM für Schlafstörungen empfohlenen und validierten Pittsburgh Schlafqualitätsindex (44) ermittelt. Da sich dieser Fragebogen auf die letzten vier Wochen bezieht, hat das Ergebnis vom 1. Kontrolltermin nach

14 Tagen Therapie nur eine verringerte Aussagekraft, was sich durch die mäßige bis kaum vorhandene Abnahme der Punktzahl in unseren Ergebnissen zeigt.

Die Tagesschläfrigkeit wurde mit Hilfe des ebenfalls durch die DGSM empfohlenen und validierten Epworth Sleepiness Scale (ESS) (45) erfragt. Die momentane Bedeutung des ESS, auch für die Ermittlung der Prättestwahrscheinlichkeit, steht in Frage, da viele OSA-Patienten asymptomatisch sind (46) bzw. selber keine Tagesschläfrigkeit verspüren (2, 47). Diese Patientengruppe verfälschte in unserer Studie das Ergebnis des ESS als Erfolgskontrolle der Therapie. Die in der Subgruppenanalyse sichtbare annähernd gleiche Verteilung der schläfrigen bzw. nicht schläfrigen Patienten (Gruppe E: 31 bzw. 57; Gruppe K: 35 bzw. 55) relativiert diesen Umstand allerdings dahingehend, als davon auszugehen ist, dass diese Patientenuntergruppe wohl auch relativ gleichmäßig randomisiert wurde.

Zur Erfassung der Veränderung der Lebensqualität wurde der Functional Outcomes of Sleep Questionnaire genutzt, der sich zur Verlaufskontrolle ebenso gut eignet (47) wie der von der DGSM empfohlene Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) (48).

7.1.3. Studiendauer und -endpunkte

Innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn wird nach der S3-Leitlinie eine erste Kontrolle empfohlen (17), wobei der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) von 2004 eine erste Kontrolle bereits nach sechs Monaten fordert (49). In unserer Studie haben wir den 2. Kontrolltermin nach sechs Monaten durchgeführt. Vergleichbare Studien enden bereits häufig nach drei Monaten, wie im Kapitel 7.2.1. „Therapieeinleitung“ dargelegt wird. Es ist nicht auszuschließen, dass ein längeres Follow-up eine Signifikanz in den Ergebnissen hervorgebracht hätte. Nach unserer Studiendauer konnte zumindest gezeigt werden, dass der Versorgungsweg der häuslichen APAP-Einleitung dem Standardprozedere gleichgestellt ist, da die Werte der untersuchten Parameter sich im Verlauf der Studie ähnlich verhielten (durchschnittlicher APAP-Gebrauch) oder sich in annähernd gleichem Maße zum Ende der Studie verbessert haben (AHI, ODI, ESS, FOSQ, PSQI).

7.2. Ergebnisdiskussion

7.2.1. Therapieeinleitung

Die Normalisierung der schlafbezogenen Atmungsstörungen, der neuro-kognitiven Fähigkeiten, die Beseitigung der Schlaf-Fragmentierung und Tagesschläfrigkeit sowie die Minimierung der kardiovaskulären und die Lebensqualität beeinträchtigenden Auswirkungen sind die Therapieziele bei einer bestehenden OSA.

Erstmals in Deutschland wurde eine Studie durchgeführt, die von der bisherigen Empfehlung der polysomnographisch überwachten Einleitung der Überdruckbeatmung abweicht und der neusten Empfehlung der AASM (25) folgt, bei Patienten ohne nennenswerte Komorbiditäten die APAP-Therapie Zuhause einleiten zu können. In dieser Studie fand bei der Experimentalgruppe (Gruppe E) die APAP-Einleitung nicht überwacht in häuslicher Umgebung statt. APAP gilt als gleichwertige Alternative zum CPAP (17). Allerdings gibt es auf dem Markt APAP-Geräte, die aufgrund der verwendeten unterschiedlichen Algorithmen nicht ausreichend wirkungsvoll sind. Isetta et al. (50) untersuchten anhand eines Computer-kontrollierten Modells sieben APAP-Geräte auf die Fähigkeit eine normale Atmung und einen AHI <5 herbeizuführen. Nur zwei der getesteten Geräte erreichten dieses Ziel. Eines davon war das in der vorliegenden Studie verwendete AirSense™ 10 AutoSet™ APAP-Gerät der Firma ResMed. Zur Überwachung und Kontrolle der Therapiequalität wurde in der ersten Therapienacht sowie nach 14 Tagen und sechs Monaten eine PG aufgezeichnet. Zudem wurden die Patienten über die gesamte Therapiezeit telemetrisch überwacht. Die empfohlene Maskenanpassung und Maskenschulung fand zusammen mit der Geräteeinweisung im Rahmen einer persönlichen, einstündigen Schulung im Studienzentrum ASR statt.

Die Kontrollgruppe (Gruppe K) wurde nach den bestehenden Empfehlungen unter Verwendung einer PSG im Schlaflabor mit APAP eingeleitet. Es fand keine telemetrische Überwachung statt. Eine PG erfolgte nach sechs Monaten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass mit der unbeaufsichtigten häuslichen Therapieeinleitung gleichwertige Therapieerfolge verzeichnet werden können wie mit der Standardeinleitung. Der durchschnittliche AHI des Therapiezeitraums betrug in Gruppe E 1,76 und in Gruppe K 1,95. Der AHI der PG beim 2. Kontrolltermin nach sechs Monaten lag in Gruppe E bei 3,73 und in Gruppe K bei 5,13. Alle Werte mit Ausnahme des ESS und

PSQI waren in der Experimentalgruppe statistisch nicht signifikant besser. Der für den Therapieerfolg durch ICSD-3 unter anderem geforderte AHI von <15 Ereignissen/Stunde Schlafzeit ist bei dem in Gruppe E erreichten Konfidenzintervall des AHI von 2,76 - 4,70 mehr als erfüllt. Die Nächte mit einer Nutzung des Gerätes von ≥ 4 Stunden lag in Gruppe E bei 61,1 % und in Gruppe K bei 59,6 %. Zudem war die Zeit bis zum Therapiebeginn bei der Experimentalgruppe signifikant kürzer ($p < 0,0001$).

Obwohl die Apnoen und Hypopnoen nicht wie in unserer Studie nach den Kriterien der AASM 2.0 definiert wurden, ist die von Hui et al. (51) 2013/2014 in England durchgeführte Studie vergleichbar. 316 Patienten zwischen 18 - 80 Jahren mit einem AHI von ≥ 15 , einem ESS von >9 und zwei OSA-assoziierten Symptomen wurden in die dreimonatige Studie eingeschlossen. Die Experimentalgruppe ($n=157$) begann die APAP-Einleitung zu Hause, die Kontrollgruppe ($n=159$) im Schlaflabor. Die Werte für die Nutzung der Therapiegeräte zeigen hier ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten des häuslichen Versorgungsweges. Nach drei Monaten nutzen 74,2 % der häuslich eingeleiteten und nur 56,5 % der Kontrollgruppe ($p=0,033$) ihr APAP-Gerät 70 % der Nächte für mindestens vier Stunden pro Nacht. Beim Kontrolltermin nach drei Monaten nahmen noch 62 Patienten der Experimentalgruppe und 69 Patienten der Kontrollgruppe an der Studie teil. Zudem war auch hier die Zeit vom 1. Besuch bis zum Therapiebeginn für die Experimentalgruppe signifikant kürzer ($p < 0,001$) und die Kosten signifikant geringer ($p < 0,001$). Auch das ESS-Ergebnis der Gruppe verbesserte sich signifikant ($p < 0,001$). Ähnlich ist es bei der Studie von Rosen et al. (52), bei der sich die Ergebnisse von ESS, FOSQ und SAQLI innerhalb jeder Gruppe signifikant verbesserten und im Vergleich beider Gruppen nicht unterschieden. Die Therapietreue, gemessen an den Tagen mit einer PAP-Nutzung von ≥ 4 Stunden pro Nacht, war in der Experimentalgruppe nach einem Monat höher und nach drei Monaten signifikant höher ($p=0,02$). Die Nutzung pro Nacht verhielt sich bezüglich der Verteilung zwischen den Gruppen und den Kontrollterminen gleich, sodass auch hier beim 2. Kontrolltermin nach drei Monaten die Experimentalgruppe ein signifikant besseres Ergebnis zeigte ($p=0,01$). Der Aufbau dieser Studie differiert dahingehend zu unserer, dass bei der Experimentalgruppe nur zur Druckidentifizierung APAP genutzt wurde. Die Therapie beider Gruppen wurde mit CPAP durchgeführt. Ein Telemonitoring fand nicht statt. In beiden Studien brachte der Vergleich nach drei Monaten signifikante Unterschiede in den Ergebnissen zugunsten der Experimentalgruppe hervor. Interessant wäre bezogen auf die Langzeit-Compliance ein

erneuter Vergleich in den beiden Studien nach sechs Monaten oder einem Jahr gewesen, genauso wie es bei der vorliegenden Studie möglicherweise aufschlussreich gewesen wäre, zusätzlich bereits nach drei Monaten zu vergleichen. Die Ergebnisse vom 1. Kontrolltermin nach 14 Tagen zeigten zumindest schon bessere Werte für die Nutzungszeit pro Nacht für Gruppe E mit $4,43 \pm 2,12$ Stunden im Vergleich zu Gruppe K mit $3,99 \pm 2,10$ Stunden an.

Für die Experimentalgruppe ebenfalls bessere, aber auch nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse für die funktionalen Änderungen und die Therapietreue brachte die Studie von Berry & Sriram (53) hervor, die bereits nach sechs bis acht Wochen u. a. die Nutzungshäufigkeit der PAP-Geräte verglichen haben. Auch hier wurde die Experimentalgruppe zuhause mit APAP eingeleitet und mit der nach Standardprozedere eingeleiteten und mit CPAP therapierten Kontrollgruppe verglichen.

Die Studie von Tedeschi et al. (54) untersuchte die Zuverlässigkeit der durch APAP ermittelten Drücke. Hierfür ließen sie die OSA-Patienten in vier aufeinanderfolgenden Nächten nicht überwacht APAP benutzen, um in einer sich anschließenden polysomnographisch überwachten Schlaflabornacht den Therapiedruck mittels CPAP zu überprüfen. Der durchschnittliche Druck der vier unbewachten APAP Nächte lag bei $13,3 \pm 1,7$ cm H₂O und der ermittelte durchschnittliche Druck der einen überwachten Labornacht mit CPAP war $13,5 \pm 1,3$ cm H₂O. Das Ergebnis der Studie zeigt daher, dass durch APAP eine zuverlässige Druckbestimmung gewährleistet ist. Wodurch unser Vorgehen, die durch APAP ermittelten Therapiedrücke der Experimentalgruppe nicht durch eine überwachte Titrationsnacht überprüft zu haben, nicht nur durch die sich im Vergleich zur Kontrollgruppe durchweg in gleichem Maße verbesserten Werte, sondern auch durch solche Studienergebnisse bestärkt wird.

7.2.2. PG/PSG

Bereits vor über zehn Jahren gab es Empfehlungen von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) für die Verwendung von unbeaufsichtigten tragbaren Polygraphiegeräten (55). Im gleichen Jahr wurde in einem von der AASM, der American Thoracic Society (ATS), dem American College of Chest Physicians (ACCP) und der European Respiratory Society (ERS) finanzierten internationalen Workshop in acht Punkten

festgelegt, was nötig ist, um die ambulante Polygraphie zur Diagnose der OSA bei Erwachsenen in den klinischen Alltag zu integrieren. Neben dem in Frage kommenden Patientenkreis, dem standardisierten PG und dem sicheren Umgang mit ihm durch Patient und Anbieter, wurde u. a. ebenso der ökonomische Nachweis gefordert (56).

Im letzten Jahr veröffentlichte die AASM eine Stellungnahme zum klinischen Gebrauch der portablen Polygraphiegeräte. Die Polygraphiegeräte sind für Patienten mit OSA-typischen Symptomen und einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine moderate bis schwere OSA als PSG-Alternative geeignet. Die Indikationsstellung für eine PG muss durch einen Arzt aufgrund von Anamneseerhebung und Untersuchung gestellt werden. Dies darf auch per Telemedizin erfolgen. Die Ergebnisse müssen entweder direkt von einem schlafmedizinisch zertifizierten Arzt oder einer von ihm beaufsichtigten Person überprüft und bewertet werden. Die PG eignet sich ebenfalls für Therapiekontrollen (57). Für die Diagnose und Therapiekontrolle kommen in der Regel 4-6-Kanalgeräte zum Einsatz. Eine Schwierigkeit der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ist, dass die jeweils verwendeten Geräte unterschiedlich viele Signale aufzeichnen. So unterscheidet man Studien von Typ I-IV. Typ I (PSG) und Typ II haben die gleichen Signale, jedoch ist Typ II nicht überwacht. Typ-III-Studien nutzen PGs mit 4 Signalen (2 Atmungsparameter, die Sauerstoffsättigung und meist die Herzfrequenz). Bei Typ IV werden nur noch 1-2 Signale gemessen, meist Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz oder Atemfluss (19). Diese sind für die OSA-Diagnostik alleinig nicht geeignet (58). Grundlage für diese Erkenntnisse sind zahlreiche Studien (59–63), die den Einsatz von PGs untersucht haben. Sie kamen übereinstimmend zu dem Schluss, dass PGs bei Patienten mit einer hohen OSA-Wahrscheinlichkeit durch assoziierte Symptome als PSG-Alternative geeignet sind. Die PG liefert im Allgemeinen tendenziell eher bessere AHI-Werte aufgrund der längeren Aufzeichnungszeit und des fehlenden EEGs. Bei Nerfeldt et al. (64) konnte das PG im Gegensatz zur PSG keine OSA bei schnarchenden Patienten, die eine Müdig- bzw. Schläfrigkeit am Tage aufweisen, feststellen. Nach ihrer Auswertung bestand die Erklärung darin, dass die respiratorischen Ereignisse häufig in Verbindung mit Arousals auftraten. In einer multizentrischen europäischen Studie mit über 11.000 Patienten (65) wurde gezeigt, dass der AHI einer PSG und einer PG unabhängig von anthropometrischen Parametern und bestehenden Komorbiditäten signifikante Unterschiede aufweist. Bei der PSG hatten 64 % der Patienten einen AHI von ≥ 15 und nur 47 % bei der PG ($p < 0,001$). Ebenso war bei der PSG die Prävalenz für ei-

nen AHI von <15 signifikant geringer ($p < 0,0001$) und signifikant höher für einen AHI von >30 ($p < 0,001$). Verantwortlich für diese Fehlklassifikationen machten die Autoren die Auswertungskriterien. Zum einen werden bei einer PG Hypopnoen ohne Sauerstoffsättigung nicht gezählt, zum anderen differiert die Aufzeichnungszeit von der tatsächlichen Schlafzeit, da das EEG fehlt. Daher plädieren sie für eine PG-spezifische Leitlinie zur Auswertung bzw. Therapieführung. Die Empfehlung bei einer hohen OSA-Wahrscheinlichkeit und einem mäßig bis negativen PG-Befund eine PSG folgen zu lassen, um die Notwendigkeit einer PAP-Therapie nicht fälschlicherweise auszuschließen, löst das Problem der tendenziell besseren AHI-Werte der PG momentan.

Auch bei Masa et al. (66) findet sich die Empfehlung, die Therapieentscheidung bei leichter bis moderater OSA nicht alleinig durch das PG-Ergebnis zu fällen. Hier wurde in einer Multizentrischen Studie die PAP-Therapieentscheidung anhand von PG und PSG untersucht, indem sie die Patienten in zwei Gruppen aufteilten. Gruppe 1 durchlief erst die PG und einen Monat später die PSG, bei Gruppe 2 verhielt es sich genau umgekehrt. Die Grundlage für die PAP-Einleitung war ein AHI zwischen ≥ 5 und <30 mit OSA-assoziierten Symptomen oder ein AHI von >30 . Die Zuverlässigkeit für die Therapieentscheidung beider Systeme war signifikant hoch (PG und PSG je $p < 0,001$). Hervorzuheben ist bei dieser Studie, dass die Therapieentscheidung in der Reihenfolge PG \rightarrow PSG in 76 % der Fälle übereinstimmte, während es umgekehrt zwar höher, aber trotz allem gering bei nur 88 % zutraf. Die Zustimmungsrate für die Therapieentscheidung näherte sich ab einem AHI von ≥ 30 stark an. Auch hier wird hauptsächlich der durch die längere Aufzeichnungszeit bei der PG tendenziell besser ausfallende AHI für das Ergebnis verantwortlich gemacht.

In unserer Studie wurde eine 6-Kanal-PG nach aktuellen Empfehlungen zum einen zur Identifizierung von OSA-Patienten mit einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit verwendet und zum anderen innerhalb der Studie zur Therapiekontrolle. Das PG erfasste die Körperlage, den Atemfluss, die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz und die Atemanstrengungen an Thorax und Abdomen. Nach den aktuellen Empfehlungen hätten wir bei unserem Screening durch die respiratorische Polygraphie bei Patienten mit einem AHI von <15 , aber bestehender hoher Prätestwahrscheinlichkeit eine PSG folgen lassen müssen, um sie ggf. in die Studie einschließen zu können. Der Vergleich der respiratorischen Parameter unter der Therapie hingegen fand dementsprechend zwischen den beiden Gruppen anhand von ambulanten Polygraphien statt, sodass keine Ergebnisver-

zerrung des AHI durch unterschiedlich lange Aufzeichnungszeiten oder nicht gezählte Hypopnoen auftreten konnte.

Die Studienlage zeigt zudem, dass die Verwendung einer PG günstiger ist als die Benutzung einer PSG (62, 67, 68). Bei differenzierter Betrachtung der Kosten konnte nachgewiesen werden, dass die durchschnittlichen Gesamtkosten bei einer PG mit und ohne APAP-Therapieeinleitung zu Hause signifikant niedriger sind (je $p < 0,01$) als bei einer im Schlaflabor durchgeführten PSG mit und ohne Therapieeinleitung. Für die Versorgungsfirma hingegen ist nur das Szenario einer häuslichen PG mit Therapieeinleitung signifikant günstiger ($p < 0,01$), wohingegen die durchschnittlichen Gesamtkosten u. a. aufgrund des höheren Gerätebedarfs, der Gehälter für das Personal und die Bereitstellungskosten der Therapiegeräte in dieser Studie für die Gruppe der häuslichen Nutzung etwas höher lagen (68).

7.2.3. Telemonitoring

Durch das Telemonitoring mit dem Patientenmanagement-System AirView™ kann in der Experimentalgruppe den Empfehlungen der DGSM vollständig entsprochen werden, innerhalb der ersten 14 Tage nach Therapiebeginn, und hier sogar noch darüber hinaus, eine engmaschige Nachbetreuung zu gewährleisten. Es erfolgte sogar ein proaktiver Patientenkontakt zur Therapieoptimierung, Problemlösung und Remotivation nach standardisiertem Protokoll.

Die Telemedizin bietet darüber hinaus ein großes Feld an Einsatzmöglichkeiten. Für die Diagnostik der OSA mit Hilfe der ambulanten Polygraphie konnte nachgewiesen werden, dass die telemetrischen Daten sicher und ohne nennenswerte Datenverluste übermittelt werden können. Patienten in entlegenen Regionen oder mit Handicap bietet sich somit eine Alternative zu langen Anfahrtswegen und Wartezeiten bis zur Diagnosestellung (43, 59). Auch das Handling des PAP-Gerätes kann per Videokonferenz vermittelt werden (69). Da wie bereits erwähnt in der Anfangsphase der Therapie eine intensive Betreuung zur Problemlösung, Optimierung und Remotivation sinnvoll ist, haben Studien belegt, dass sich das Telemonitoring auch zur Therapieüberwachung und -optimierung (69, 70) eignet und genauso gut ist wie ein Standardkontrolltermin (71).

Bezogen auf die höhere Therapietreue gibt es noch keine Empfehlung für die Länge der telemetrisch überwachten Therapiezeit, die diese fördert. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Compliance vor allem in der Anfangszeit der Therapie von der Fernüberwachung profitiert. So wurde mit Hilfe des Telemonitorings eine höhere Therapietreue nach 30 Tagen (72) bzw. nach drei Monaten (70, 73, 74) in Kombination mit automatischer telefonischer Kontaktaufnahme bei Abweichungen nachgewiesen. Dagegen lag nach sechsmonatiger telemetrischer Überwachung bei Isetta et al. (71) genauso wie in unserer Studie keine bessere Compliance vor. Manche Patienten gaben sogar an, bei gleicher Nutzungsdauer weniger zufrieden mit der Therapie zu sein, da sie sich durch die unaufgeforderte Kontaktaufnahme in ihrer Privatsphäre gestört fühlten (75). Auch bei Bros et al. (76) empfanden 40 % der Patienten das Telemonitoring als aufdringlich, obwohl 78 % angegeben hatten ihm gegenüber positiv eingestellt zu sein. Hier war auch nach zehn Monaten kein Unterschied in der durchschnittlichen Geräternutzung nachzuweisen.

In der Studie von Woehrle et al. (77) mit über 6.800 Patienten konnte gezeigt werden, dass die telemedizinbasierte proaktive Versorgung im ersten Jahr bei Patienten >40 Jahren zu einer signifikant geringeren Abbruchrate ($p < 0,001$) der PAP-Therapie führte. Der proaktiven Versorgung lagen jeweils festgelegte Protokolle für die ersten 14 Tage, 14 Tage bis sechs Monate und ab dem sechsten Monat zu Grunde.

Interessant wäre das Compliance-Ergebnis weiterer Gruppen unserer Studie gewesen, die ebenfalls zu Hause eingeleitet, aber genauso wie die Kontrollgruppe nicht bzw. nur drei Monate telemetrisch überwacht worden wären.

Auf jeden Fall erweist sich das Telemonitoring als kostengünstiger als die Standardnachsorge (71, 75) und ist somit die effizientere Variante, da es nach einem Jahr zumindest immer die gleiche Compliance hervorbringt wie die Standardkontrollen.

Auch andere Ansätze wie Apps (78) oder alleinige Telefonanrufe von geschultem Personal (79) werden verfolgt. Primäres Ziel ist immer die Verbesserung der Therapietreue, aber hier in Kombination mit der Animierung zu einer gesünderen Lebensweise durch mehr Bewegung und Gewichtsverlust.

7.2.4. Therapietreue

In unserer Studie wurde die Therapietreue durch die tägliche APAP-Nutzung von ≥ 4 Stunden pro Nacht definiert. In Gruppe E lag sie nach dem sechsmonatigen Therapieintervall durchschnittlich bei 4,38 Stunden pro Nacht und in Gruppe K bei durchschnittlich 4,32 Stunden pro Nacht. Das bedeutet, dass beide Gruppen am Ende der Studie eine gleich gute Compliance gezeigt haben. Vier Stunden gelten auch in vielen anderen Studien (51, 52, 80–83) als die untere Grenze für eine ausreichende Therapietreue und wurden auch bei Grote et al. (84) als die durchschnittliche Nutzungszeit der PAP-Therapie nach 30 Monaten Follow-up ausgemacht, da die Geräte häufig nicht die ganze Schlafzeit über genutzt werden.

Bisher konnte nicht geklärt werden, wie lang die Nutzung pro Nacht sein muss, um wirklich effektiv zu sein. In einer Studie (85), die den Zusammenhang zwischen der nächtlichen Dauer der PAP-Nutzung und der Verbesserung unterschiedlicher Parameter untersuchte, kamen für diese jeweils unterschiedlich erforderliche Nutzungszeiten heraus, bei denen sich die Werte nicht nennenswert weiter verbessert haben. So lag das Ergebnis für den ESS bei einer nächtlichen Nutzung von 4 Stunden, für den multiplen Schlaflatenztest bei 6 Stunden und für den FOSQ bei 7,5 Stunden. Campos-Rodriguez et al. (86) verfolgten bei 871 OSA-Patienten, die von 1994 bis 2001 mit PAP therapiert wurden, die 5-Jahres-Überlebensrate. Abhängig von der Länge der nächtlichen PAP-Nutzung differierte ihr Ergebnis von 96,4 % bei einer Nutzung von >6 Stunden, über 91,3 % bei $>1-6$ Stunden und 85,5 % bei einer Nutzung von <1 Stunde. Die Haupttodesursache waren hier kardiovaskuläre Erkrankungen. Nimmt man die Ergebnisse solcher Studien als Gegeben, erweisen sich vier Stunden pro Nacht als unzureichend hohe Nutzungszeit für eine PAP-Therapie. Unsere Definition wäre hiernach nicht angemessen für eine ausreichend hohe Compliance.

Auch die Tatsache, dass die Therapie zeitweise ausgesetzt wird, beispielsweise bei Urlauben, beeinträchtigt den Therapieerfolg. Unterlässt man die PAP-Therapie auch nur für eine Nacht, verschlechtern sich die Werte des multiplen Schlaflatenztests, der subjektiven Schläfrigkeit und die Reaktionszeit gemessen durch psychomotorische Vigilanz-Aufgaben wieder hin zu den Werten wie vor Therapiebeginn (87).

Die Herausforderung einer effektiven PAP-Therapie ist somit das Erreichen und Beibehalten einer möglichst hohen Therapietreue mit einer Nutzungszeit von weit mehr als vier Stunden.

Zum einen gibt es Untersuchungen, die versucht haben, den Patientenkreis zu identifizieren, bei dem aufgrund von einer schlechteren Compliance-Prognose eine intensivere Betreuung notwendig sein wird. So führt eine vor Therapiebeginn bestehende erhöhte Ängstlichkeit oder Depression zu einer geringeren Compliance in der Therapie (88). Bei diesen Patienten kann daher von einem positiven Effekt einer psychologischen Schulung vor PAP-Einleitung für die Therapieeinhaltung ausgegangen werden. Weitere Faktoren, die auf eine schlechtere Akzeptanz der Therapie hinweisen, sind das weibliche Geschlecht, ein ESS-Wert von ≤ 15 , ein BMI von $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, ein AHI von ≤ 30 Ereignissen pro Stunde und Therapiedrücke von $\geq 12 \text{ cm H}_2\text{O}$, wobei das Alter der Patienten hier keine wichtige Rolle in Bezug auf die Compliance spielte (89). Demgegenüber steht die Studie von May et al. (83), in der das Alter von Frauen (45 % der Patienten) einen entscheidenden Einfluss auf die Nutzungszeit der PAP-Geräte hatte. So zeigte sich in der Subgruppenanalyse bei den durchschnittlich 51 Jahre alten Frauen eine um über zehn Stunden höhere Nutzungszeit nach einer Woche gegenüber den Männern. Auch ein ESS-Wert von ≤ 15 scheint keine hohe Aussagekraft zu besitzen. In unserer Studie, in der in beiden Gruppen fast zwei Drittel der Patienten nicht schläfrig waren, ergab sich eine gleichgute Nutzungszeit von >4 Stunden pro Nacht, wie bei den schläfrigen Patienten. Auch Campos-Rodriguez et al. (81) untersuchten diese Subgruppe. Hier wurden 357 nicht-schläfrige OSA-Patienten mit einem durchschnittlichen ESS-Wert von sieben über vier Jahre begleitet. 230 Patienten zeigten hier eine durchschnittliche Nutzungszeit von 5,96 Stunden pro Nacht. In dieser Studie bestand ein Zusammenhang zwischen einer vorhandenen Compliance und dem zu Beginn der Studie bestehenden OSA-Schweregrad, gemessen am AHI (durchschnittlich 46,5 Ereignisse pro Stunde) und an der prozentualen Schlafzeit mit einer Sauerstoffsättigung von $<90 \%$ (durchschnittlich 10 %) sowie dem Vorhandensein von Bluthochdruck. Letzteres hatte bei Baratta et al. (80) keinen Einfluss auf die Therapietreue, wohingegen die Höhe des AHI (durchschnittlich 45,7 Ereignisse pro Stunde) und die durchschnittliche Sauerstoffsättigung (90,3 %) auch hier als Prädiktoren für eine gute Langzeit-Compliance ausgemacht werden konnten. Eine moderate OSA, das Rauchen und kardiovaskuläre Ereignisse hingegen wurden hier als Befunde für eine schlechte Langzeit-Compliance identifiziert.

Zum anderen gibt es Untersuchungen, die versucht haben, die notwendige Anzahl an und den passenden Abstand von Nachkontrollen zu untersuchen, die für eine bessere Therapietreue notwendig sind. Die DGSM gibt in den S3-Leitlinien an, dass hierfür eine intensive Nachbetreuung in den ersten sieben Tagen nach Therapieeinleitung sinnvoll ist (17). Ein längeres intensives Nachbetreuungsintervall nach 7, 14, 28 Tagen und vier Monaten durch schlafmedizinisch geschultes Personal für Patient und Partner wird bei Hoy et al. (90) angegeben, um eine signifikante Mehrnutzung von 1,6 Stunden pro Nacht nach sechs Monaten zu erreichen. So stellt sich die Frage, ob die Compliance der Patienten unserer Experimentalgruppe hätte gesteigert werden können, wenn der proaktive Patientenkontakt nicht nur bei Bedarf, sondern auch prophylaktisch erfolgt wäre. Den Empfehlungen folgend hätte in der ersten Woche täglich nachgefragt werden können, um die Abstände dann immer weiter zu erhöhen. In einer Studie von Woehrle et al. (41) wurde der bei Bedarf erfolgte proaktive Patientenkontakt (n=500) mit einer täglichen proaktiven Patienteninformation über die wichtigsten Parameter der letzten Nutzungsnacht (n=500) verglichen. Bei der täglichen Information zeigte sich, dass die Anzahl an Nächten mit einer Nutzung von >4 Stunden, der durchschnittliche Gebrauch in den sechs Studienmonaten und die Stunden an den Tagen der Nutzung signifikant höher ($p < 0,001$) waren. Häufig können die auftretenden Probleme relativ einfach minimiert oder beseitigt werden. So werden Warmluftbefeuchter bei trockenen Schleimhäuten eingesetzt und die Masken können bei Druckstellen, Leckagen oder Mundatmung angepasst oder ausgetauscht werden. In unserer Studie wurden in beiden Gruppen sowohl Nasenmasken und Nasenoliven sowie Nasen-Mund-Masken verwendet, wobei es versäumt wurde, die Subgruppen auf eine eventuell unterschiedliche Nutzungszeit zu analysieren. Bei Lanza et al. (82), die in ihrer Studie die Nasenmasken mit den Nasenoliven verglichen, gab es nach zwölf Monaten keine Unterschiede in der Nutzungszeit. Bei persistierender oder wiederkehrender Schläfrigkeit gibt es die Möglichkeit einer Begleitmedikation (91) oder die Umstellung auf ein anderes Therapieverfahren.

7.3. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die häusliche Therapieeinleitung mit dem verwendeten AirSense™ 10 AutoSet™ APAP-Gerät und dem integrierten Telemedizin-konzept AirView™ für die ausgewählte Subgruppe an OSA-Patienten eine der Standardprozedur gleichgestellte Alternative ist. Sie präsentiert nach sechs Monaten gleichwertige Ergebnisse bei der Gerätenutzung, den Atmungsparametern und der Schlafqualität. Zudem wird die Diagnosestellung und Therapieinitiierung der OSA schneller ermöglicht.

7.4. Ausblick

Die in dieser Untersuchung im Ergebnis gleichwertige Therapietreue und Verbesserung der anderen untersuchten Parameter des alternativen Versorgungsweges der häuslichen APAP-Therapieeinleitung gibt einen weiteren wichtigen Hinweis darauf, der bisherigen Empfehlung zur ausschließlich polysomnographisch überwachten Therapieeinleitung bei OSA-Patienten nicht folgen zu müssen, sondern unterstreicht die Richtigkeit der neusten AASM-Empfehlung (25), die APAP-Therapie für Patienten ohne signifikante Komorbiditäten bzw. bestimmte Zustände (Herzinsuffizienz, signifikante Lungenerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen, schlafbezogener Sauerstoffbedarf oder die Erwartung von nächtlicher arterieller Oxyhämoglobin-Entsättigung aufgrund anderer Bedingungen als OSA, einschließlich des zentralen Schlafapnoe- und Hypoventilationssyndroms, sowie eine durchgeführte UPPP oder chronischer Opiatkonsum) auch Zuhause einleiten zu können. Bis zur Implementierung der häuslichen Therapieeinleitung bedarf es wohl weiterer Studien mit längerem Follow-up und solchen, die den Einfluss und die Notwendigkeit der Telemetrie in diesem Zusammenhang weiter untersuchen, um den in Frage kommenden Patientenkreis zu verifizieren und ggf. zu vergrößern. Die Schlaflabore würden sowohl von der Menge an Patienten, die auf eine PSG warten, als auch finanziell entlastet, da die Diagnostik und Therapieeinleitung nach dem diagnosis-related-groups (DRG) System und auch im ambulanten Abrechnungssystem, momentan regional unterschiedlich, kaum bis gar nicht kostendeckend stattfinden kann (92).

8. Literaturverzeichnis

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310–318.
2. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix S, Garcia C, Gläser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Völzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res*. 2018;e12770.
3. Stuck B, Weeß H. Die neue „International Classification of Sleep Disorders. *Somnologie*. 2015;19(2):126–132.
4. Rodenbeck A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie*. 2013;17(2):122–130.
5. Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß H-G. *Praxis der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer; 2009. p. 125–131.
6. Platho C, Pietrek A, Kolrep H. Erfassung der Fahrermüdigkeit. *Berichte der Bundesanstalt fuer Strassenwesen. Unterreihe Fahrzeugtechnik*. 2013;F89(10/13):1–2.
7. Peter H, Penzel T, Peter JH. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer; 2007. p. 853–858.
8. Podszus T, Seevers H, Mayer G, Baumann G. Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. *Kardiologie*. 2009;3(1):9–15.
9. Münzer T, Brändle M. Curriculum Obstruktives Schlafapnoesyndrom und Insulinresistenz. *Schweiz Med Forum*. 2006;6(48):1071–1073.
10. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Rude J. *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Hals und Innere Organe*. Stuttgart: Thieme; 2005. p. 32–37.
11. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 128–146 und 228–260.
12. Zhang L, Wu Q, Zhung Q, Lu G, Yuan Y, Wung T. Analysis of pharynx MRI in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Allied J Med Res*. 2018;2(1):1–7.
13. Fritz A, Arzt M. Arterielle Hypertonie. *Somnologie*. 2014;18(1):5–8.
14. Grote L, Schneider H, Podszus T. *Kreislauf und Schlaf*. *Somnologie*. 1997;1(1):27–36.
15. Schulz R. Pathophysiologische Grundlagen der OSA-assozierten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Somnologie*. 2014;18(1):29–30.

16. Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie*. 2014;18(4):231–237.
17. Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H. S 3-Leitlinie. Nicht erholsamer Schlaf-Schlafstörungen: Kurzfassung. Springer; 2011. p. 8–20.
18. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker J, Fietze I, Frohnhofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Randerath W, Rösslein M, Sitter H, Stuck BA. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*. 2017;20(2 Suppl):97S–180S.
19. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479–504.
20. Tuomilehto H, Seppä J, Partinen M, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto J, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M: Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle Intervention with Weight Reduction: First-line Treatment in Mild Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):320–327.
21. De Vries G, Hoekema A, Doff M, Kerstjens H, Meijer P, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ. Usage of positional therapy in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(2):131–137.
22. Cammaroto G, Galletti C, Galletti F, Galletti B, Gay-Escoda C. Mandibular advancement devices vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of obstructive sleep apnoea. Systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(4):e417–e424.
23. Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa F, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;317(8225):862–865.
24. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, Chesson AL, Friedman L, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *SLEEP*. 2008;31(1):141–147.
25. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335–343.
26. Teschler H, Berthon-Jones M. Intelligent CPAP systems: clinical experience. *Thorax*. 1998;53(Suppl 3):49–54.

27. Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson A, Henkel A, Henry J, Konietzko N. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 Pt 1):734–740.
28. Armistead JP, Bateman P, Chan CS, Chan J, Bassin DJ. Study of an Auto-Adjusting CPAP Algorithm for the Treatment of Obstructive Sleep Apnoea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A:3570.
29. Massie CA, McArdle N, Hart RW, Schmidt-Nowara WW, Lankford A, Hudgel DW, Gordon N, Douglas NJ. Comparison between automatic and fixed positive airway pressure therapy in the home. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):20–23.
30. Krieger J, Sforza E, Petiau C, Weiss T. Simplified diagnostic procedure for obstructive sleep apnoea syndrome: lower subsequent compliance with CPAP. *Eur Respir J.* 1998;12(4):776–779.
31. Orth M, Duchna H-W, Kotterba S, Schultze-Werninghaus G, Rasche K. Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. *Somnologie.* 2008;12(4):258–269.
32. Kazak G. Langzeitergebnisse nach LAUP / UPPP bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und primärem Schnarchen (Dissertation). Berlin (Bln): Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2006. Abrufbar unter: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/11409>
33. Gillespie M, Soose R, Woodson B, Strohl K, Maurer J, de Vries N, Steward DL, Baskin JZ, Badr MS, Lin HS, Padhya TA, Mickelson S, Anderson WM, Vanderveken OM, Strollo PJ Jr: STAR Trial Investigators. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Patient-Reported Outcomes after 48 Months of Follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(4):765–771.
34. Anonym. Ein Schrittmacher gegen Schnarchen. Pressemitteilung vom 14.08.2012 Abrufbar unter: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/ein_schrittmacher_gegen_schnarchen/
35. Kraus D. Obstruktive Schlafapnoe: Zungenschrittmacher im Langzeittest. *HNO.* 2016;46(3):12.
36. Strollo PJ, Soose R, Maurer J, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(2):139–149.
37. Rasche K, Schultze-Werninghaus G. Update Schlafmedizin. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2003. p. 115–120.
38. Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest.* 2002;121(2):430–435.

39. McArdle N, Devereux G, Heidamejad H, Engleman H, Mackay T, Douglas N. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1108–1114.
40. Schoch O, Baty F, Niedermann J, Rüdiger J, Brutsche M. Baseline Predictors of Adherence to Positive Airway Pressure Therapy for Sleep Apnea: A 10-year Single-Center Observational Cohort Study. *Respiration.* 2014;87:121–128.
41. Woehrle H, Arzt M, Graml A, Fietze I, Young P, Teschler H, Ficker JH. Effect of a patient engagement tool on positive airway pressure adherence: analysis of a German healthcare provider database. *Sleep Med.* 2018;41:20–26.
42. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Reed RL, Esterman A, Catcheside PG, Eckermann S, Vowles N, Williams H, Dunn S, McEvoy RD. Primary Care vs Specialist Sleep Center Management of Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Quality of Life. *JAMA.* 2013;309(10):997–1004.
43. Coma-del-Corral M, Alonso-Alvarez M, Allende M, Cordero J, Ordax E, Masa F, Terán-Santos J. Reliability of Telemedicine in the Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea Syndrome. *Telemedicine and e-Health [Internet].* 2013;19(1):7–12. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/tmj.2012.0007>
44. Buysse D, Reynolds C, Monk T, Berman S, Kupfer D. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213.
45. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *SLEEP.* 1991;14(6):540–545.
46. Arnardottir E, Bjornsdottir E, Olafsdottir K, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J.* 2016;47(1):194–202.
47. Silva G, Goodwin J, Vana K, Quan S. Obstructive Sleep Apnea and Quality of Life: Comparison of the SAQLI, FOSQ, and SF-36 Questionnaires. *Southwest J Pulm Crit Care.* 2016;13(3):137–149.
48. Flemons W, Reimer M. Development of a Disease-specific Health-related Quality of Life Questionnaire for Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:494–503.
49. Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses “Ärztliche Behandlung” des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Beratungen von 1998 – 2004 zur Bewertung der Polygraphie und Polysomnographie im Rahmen der Differentialdiagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Abteilung 1, Auf dem Seidenberg 3a, 53721 Siegburg; 2006. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-234/2006-01-27-Abschluss-Polygraphie.pdf>. Zugriff am 20.10.2018.
50. Isetta V, Navajas D, Montserrat J, Farré R. Comparative assessment of several automatic CPAP devices’ responses: a bench test study. *ERJ Open Res.* 2015;1(1):00031–2015.

51. Hui DS, Ng SS, To K-W, Ko FW, Ngai J, Chan KKP, Yip W-H, Chan T-O, Yiu K, Tam WWS. A randomized controlled trial of an ambulatory approach versus the hospital-based approach in managing suspected obstructive sleep apnea syndrome. *Scientific Reports*. 2017;7(45901):1–9.
52. Rosen CL, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Kapur V, Rueschman M, Zee P, Redline S. A Multisite Randomized Trial of Portable Sleep Studies and Positive Airway Pressure Autotitration Versus Laboratory-Based Polysomnography for the Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea: The HomePAP Study. *Sleep*. 2012;35:757–767.
53. Berry R, Sriram P. Auto-adjusting positive airway pressure treatment for sleep apnea diagnosed by home sleep testing. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(12):1269–1275.
54. Tedeschi E, Carratù P, Damiani M, Ventura V, Drigo R, Enzo E, Ferrareso A, Sasso G, Zambotto F, Resta O. Home Unattended Portable Monitoring and AutoCPAP Titration In Patients With High Risk for Moderate to Severe OSA. *Respir Care*. 2013;58(7):1178–1183.
55. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737–747.
56. Kuna S, Badr M, Kimoff R, Kushida C, Lee-Chiong T, Levy P, McNicholas WT, Strollo Jr PJ. An Official ATS/AASM/ACCP/ERS Workshop Report: Research Priorities in Ambulatory Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:1–16.
57. Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Ramar K, Aurora RN, Kristo DA, Malhotra RK, Martin JL, Olson EJ, Rosen CL, Rowley JA. Clinical use of a home sleep apnea test: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(10):1205–1207.
58. Abrahamyan L, Sahakyan Y, Chung S, Pechlivanoglou P, Bielecki J, Carcone S, Rac VE, Fitzpatrick M, Krahn M. Diagnostic accuracy of level IV portable sleep monitors versus polysomnography for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018;22(3):593–611.
59. Borsini E, Blanco M, Bosio M, Fernando D, Ernst G, Salvado A. Diagnosis of sleep apnea in network" respiratory polygraphy as a decentralization strategy. *Sleep Science*. 2016;9:244–248.
60. Corral J, Sánchez-Quiroga M, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol A, de la Torre A, Durán-Cantolla J, Egea CJ, Salord N, Monasterio C, Terán J, Alonso-Alvarez ML, Muñoz-Méndez J, Arias EM, Cabello M, Montserrat JM, De la Peña M, Serrano JC, Barbe F, Masa JF; Spanish Sleep Network. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1181-1190.

61. Lindemann J, Augenstein B, Stupp F, Saul B, Reichert M, Riepl R, Sommer F, Grossi AS. Diagnostische Genauigkeit ambulanter Polygraphiegeräte: Ein Vergleich zur stationären Polysomnographie im klinischen Alltag. *HNO*. 2017; 65(2):134–140.
62. Masa J, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernandez-Blasco L, Monasterio C, Alonso A, Chiner E, Rubio M, Garcia-Ledesma E, Cacelo L, Carpizo R, Sacristan L, Salord N, Carrera M, Sancho-Chust JN, Embid C, Vazquez-Polo F-J, Negrin MA, Montserrat JM. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2011;66:567–573.
63. Pinna G, Robbi E, Pizza F, Taurino A, Pronzato C, La Rovere M, Maestri R. Can cardiorespiratory polygraphy replace portable polysomnography in the assessment of sleep-disordered breathing in heart failure patients? *Sleep Breath*. 2014;18(3):475–482.
64. Nerfeldt P, Aoki F, Friberg D. Polygraphy vs. polysomnography: missing OSAS in symptomatic snorers - a reminder for clinicians. *Sleep Breath*. 2014;18:297–303.
65. Escourrou P, Grote L, Penzel T, McNicholas W, Verbraecken J, Tkacova R, Riha RL, Hedner J, on behalf of the Esada Study Group. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2015;24:730–738.
66. Masa J, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernandez-Blasco L, Monasterio C, Alonso A, Chiner E, Zamorano J, Aizpuru F, Montserrat JM and the Spanish Sleep Network. Therapeutic Decision-making for Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome Using Home Respiratory Polygraphy: A Large Multicentric Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):964–971.
67. Alonso Alvarez M, Terán Santos J, Cordero Guevara J, González Martínez M, Rodríguez Pascual L, Viejo Bañuelos JL, Marañón Cabello, A. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome: analysis of costs. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(1):22–28.
68. Kim R, Kapur V, Redline-Bruch J, Rueschman M, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schafer NR, Iber C, Zee PC, Rosen CL, Redline S, Ramsey SD. An Economic Evaluation of Home Versus Laboratory-Based Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *SLEEP*. 2015;38(7):1027–1037.
69. Isetta V, León C, Torres M, Embid C, Roca J, Navajas D, Farré R, Montserrat JM. Telemedicine-Based Approach for Obstructive Sleep Apnea Management: Building Evidence. *Interact J Med Res*. 2014;3(1):e6.
70. Hoet F, Libert W, Sanida C, Van den Broecke S, Bruyneel A, Bruyneel M. Telemonitoring in continuous positive airway pressure-treated patients improves delay to first intervention and early compliance: a randomized trial. *Sleep Med*. 2017;39:77–83.
71. Isetta V, Negrín M, Monasterio C, Masa J, Feu N, Alvarez A, Campos-Rodriguez F, Ruiz C, Abad J, Vázquez-Polo FJ, Farré R, Galdeano M, Lloberes P, Embid C, de la Peña M, Puertas J, Dalmases M, Salord N, Corral J, Jurado B, León C, Egea

- C, Muñoz A, Parra O, Cambrodi R, Martel-Escobar M, Arqué M, Montserrat JM and the Spanish Sleep Network. A Bayesian cost-effectiveness analysis of a telemedicine-based strategy for the management of sleep apnoea: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(11):1054–1061.
72. Frasnelli M, Baty F, Niedermann J, Brutsche M, Schoch O. Effect of telemetric monitoring in the first 30 days of continuous positive airway pressure adaptation for obstructive sleep apnoea syndrome – a controlled pilot study. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2016;22(4):209–214.
 73. Fox F, Hirsch-Allen AJ, Goodfellow E, Wenner J, Fleetham J, Ryan CF, Kwiatkowska M, Ayas NT. The Impact of a Telemedicine Monitoring System on Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *SLEEP*. 2012;35(4):477–481.
 74. Hwang D, Chang JW, Benjafield AV, Crocker ME, Kelly C, Becker KA, Kim JB, Woodrum RR, Liang J, Derose SF. Effect of Telemedicine Education and Telemonitoring on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):117–126.
 75. Turino C, de Batlle J, Woehrle H, Mayoral A, Castro-Grattoni A, Gómez S, Dalmases M, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. Management of continuous positive airway pressure treatment compliance using telemonitoring in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2017;49(1601128).
 76. Bros J, Poulet C, Arnol N, Deschaux C, Gandit M, Charavel M. Acceptance of Telemonitoring Among Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: How is the Perceived Interest by and for Patients? *Telemedicine and e-Health*. 2018;24(5):351–359.
 77. Woehrle H, Ficker J, Graml A, Fietze I, Young P, Teschler H, Arzt M. Telemedicine-based proactive patient management during positive airway pressure therapy. *Somnologie*. 2017;21:121–127.
 78. Isetta V, Torres M, Gonzalez K, Ruiz C, Dalmases M, Embid C, Navajas D, Farre R, Montserrat JM. A New mHealth application to support treatment of sleep apnoea patients. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2017;23(1):14–18.
 79. Sedkaoui K, Leseux L, Pontier S, Rossin N, Leophonte P, Fraysse J-L, Didier A. Efficiency of a phone coaching program on adherence to continuous positive airway pressure in sleep apnea hypopnea syndrome: a randomized trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15(102):1–8.
 80. Baratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, Loffredo L, Lillo R, Pannitteri G, Angelico F, Del Ben M. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 2018;43:66–70.
 81. Campos-Rodriguez F, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F, Spanish Sleep Network on behalf of the. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Medicine*. 2016;17:1–6.

82. Lanza A, Mariani S, Sommariva M, Campana C, Rubino A, Nichelatti M, Proserpio P, Nobili L. Continuous positive airway pressure treatment with nasal pillows in obstructive sleep apnea: long-term effectiveness and adherence. *Sleep Medicine*. 2018;41:94–99.
83. May AM, Gharibeh T, Wang L, Hurley A, Walia H, Strohl KP, Mehra R. CPAP Adherence Predictors in a Randomized Trial of Moderate-to-Severe OSA Enriched With Women and Minorities. *Chest*. 2018;154(3):567–578.
84. Grote L, Hedner J, Grunstein R, Kraiczi H. Therapy with nCPAP: incomplete elimination of Sleep Related Breathing Disorder. *Eur Respir J*. 2000;16(5):921–927.
85. Weaver T, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, Kader G, Mahowald M, Younger J, Pack AI. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *SLEEP*. 2007;30(6):711–719.
86. Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128(2):624–633.
87. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN, Maislin G, Dinges DF. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1162–1168.
88. Kotterba S, Orth M. Psychologische Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance. *Somnologie*. 2008;12(4):276–278.
89. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med*. 2001;2(3):225–232.
90. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1096–1100.
91. Blau A, Fietze I. Nachsorge und Begleitmedikation bei OSAS: Therapie der kardiovaskulären Komplikationen und persistierender Schläfrigkeit. *Somnologie*. 2008;12(4):299–304.
92. Randerath W, Hein H, Arzt M, Galetke W, Nilius G, Penzel T, Rasche K, Rühle KH, Mayer G. Konsensuspapier zu Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*. 2014;18(1):34–52.

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Algorithmus nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen (siehe Literaturverzeichnis unter 16.)	15
Abb. 2 Algorithmus zum Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf Obstruktion der oberen Atemwege (siehe Literaturverzeichnis unter 17.)	17
Abb. 3: Studiendesign.....	26
Abb. 4: Statistikteil der gespeicherten Daten des APAP-Gerätes	29
Abb. 5: Übersichtsgrafiken der von ResScan™ gespeicherten Daten des APAP-Gerätes	30
Abb. 6: Respiratorischer Bericht von Noxturnal eines Visit 2 PGs	31
Abb. 7: Ausgeschiedene Patienten.....	33
Abb. 8: Epworth Sleepiness Scale (ESS)	38
Abb. 9: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)	39
Abb. 10: Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)	40
Abb. 11: Durchschnittlicher APAP-Gebrauch	40
Abb. 12: Durchschnittlicher APAP-Gebrauch der PP-Population, wobei der Gebrauch aller bis hier ausgeschiedenen Probanden auf "0" gesetzt wurde.....	41

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika randomisierte Population	35
Tabelle 2: Parameter randomisierte Population	36
Tabelle 3: Parameter PP-Population	37
Tabelle 4: ResScan™ Ergebnisse PP-Population	42
Tabelle 5: Subgruppenanalyse beim 2. Kontrolltermin Visit 3	42

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gina Wewer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Therapietreue in unterschiedlichen Versorgungsmodellen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe: APAP-Therapieeinleitung im Schlaflabor vs. APAP-Therapieeinleitung in häuslicher Umgebung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den _____ Unterschrift: _____

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Gina Wewer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [K. Lederer, T. Penzel, A. Lips, H. Woehrle, G. Wewer, I. Fietze], [Patient compliance with APAP therapy after initiation in a sleep laboratory versus a home setting], [Somnologie], [2018;22(1Suppl):2S]

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Datenerhebung in der zugrunde liegenden Studie, Abstract geschrieben.

Publikation 2: [K. Lederer, T. Penzel, A. Lips, I. Fietze, G. Wewer, H. Woehrle, L. Willes], [Patient compliance with automatic continuous positive airway pressure after therapy initiation in a sleep laboratory versus a home setting], [in Vorbereitung]

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Datenerhebung in der zugrunde liegenden Studie.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Publikationsliste

Lederer K, Penzel T, Lips A, Woehrle H, Wewer G, Fietze I. Patient compliance with APAP therapy after initiation in a sleep laboratory versus a home setting. *Somnologie*. 2018;22(1Suppl):2S

Lederer K, Penzel T, Lips A, Fietze I, Wewer G, Woehrle H, Willes L. Patient compliance with automatic continuous positive airway pressure after therapy initiation in a sleep laboratory versus a home setting. [in Vorbereitung]

Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die ständige Erreichbarkeit bei auftretenden Fragen und die außerordentlich gute Betreuung während der Doktorarbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Ingo Fietze und Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel sehr.

Für die großartige Einarbeitung in die praktischen Tätigkeiten und die ständige Bereitschaft, Fragen zu beantworten, danke ich dem gesamten Team der Advanced Sleep Research GmbH und insbesondere Frau Aline Lips.

Für die Bereitstellung der Technik und Unterstützung der Studie möchte ich mich bei der Firma ResMed und Herrn Dr. Holger Woehrle bedanken. Insbesondere bei Frau Dagmar Busam für die gute Kommunikation und ständige Bereitschaft, auftretende Probleme gemeinsam zu lösen.

Mein großer Dank gebührt den Patienten, die durch ihre Teilnahme diese Studie ermöglicht haben.

Bei Frau Miriam Kolodziej möchte ich mich für ihre Tipps und die genommene Zeit für das Korrekturlesen ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Mann für ihre moralische und zeitliche Unterstützung und das beruhigende Gefühl, Theodor stets in guten Händen zu wissen – ohne Euch hätte ich das nicht geschafft!