

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung

Leiter: Prof. Dr. M. Ocker

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Systematisches Review und Metaanalyse  
kontrollierter Studien zum  
nicht erholsamen Schlaf**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

**Hanno Julian Gerhardy**

aus Kassel

Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
24.06.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund  
Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Sitter  
Korreferent: Prof. Dr. U. Koehler

Diese Arbeit ist meinen  
Eltern  
Marie-Luise Gerhardy-Barth und Eckart Barth  
gewidmet

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Schlaf	7
1.1.1	Historie	7
1.1.2	Schlaf beim Gesunden	7
1.2	Nicht erholsamer Schlaf	11
1.2.1	Definition	11
1.2.2	Auslöser des nicht erholsamen Schlafes	12
1.2.2.1	Hypersomnie	12
1.2.2.2	Insomnie	13
1.2.2.3	Schlafapnoe	15
1.2.2.4	Restless-Legs-Syndrom (RLS)	16
1.2.3	Auswirkungen des nicht erholsamen Schlafes	17
1.2.3.1	Auswirkungen auf den Arbeitsplatz	17
1.2.3.2	Unfälle	18
1.2.3.3	Ökonomische Folgen	18
1.2.3.4	Gesundheitliche Korrelationen des nicht erholsamen Schlafes	19
1.3	Studienqualität	19
1.3.1	Evidenzbasierte Medizin	19
1.3.1.1	Randomisierte kontrollierte Studien	20
1.3.1.2	Systematische Übersichtsarbeiten	21
1.3.1.2.1	Metaanalysen	22
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>24</b>
3.1	Literaturrecherche	24
3.1.1	Allgemeine Suchkriterien	24
3.1.2	Basis-Literaturrecherche	24
3.1.3	Spezielle Suche der verschiedenen Inhalte	25
3.1.3.1	Obstruktive Schlafapnoe	25
3.1.3.2	Restless-Legs-Syndrom (RLS)	25
3.1.4	Weitere Einschränkung der Publikationen	25
3.2	Studienbewertung	25
3.2.1	Evidenzgrad (Level of Evidence)	27
3.2.2	Festlegungen zur Studienabwertung bei Qualitätsmängeln	30
3.2.2.1	Therapiestudien	30
3.2.2.2	Metaanalysen	31
3.3	Berechnung der Metaanalysen	32
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
4.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	35
4.1.1	Basis-Literaturrecherche	35
4.1.2	Suche nach Publikationen zur Thematik der obstruktiven Schlafapnoe	35
4.1.3	Suche nach relevanten Publikationen zur Therapie des RLS (Restless-Legs-Syndrom)	37
4.2	Studienmerkmale und Qualität	37
4.2.1	Studien zur Thematik der obstruktiven Schlafapnoe	37
4.2.1.1	Patientenkollektiv	38
4.2.1.2	Durchgeführte Therapie	39
4.2.1.3	Untersuchte Endpunkte	40
4.2.1.3.1	CPAP gegen APAP-Therapien	40

4.2.1.3.2	Vergleich verschiedener CPAP-Formen .....	43
4.2.1.3.3	CPAP versus orales Placebo .....	44
4.2.1.3.4	CPAP gegen Placebo-CPAP .....	45
4.2.1.3.5	(Ar)modafinil + CPAP versus orales Placebo + CPAP ...	46
4.2.1.3.6	Spezielle Zahnspangen gegen CPAP .....	47
4.2.1.3.7	CPAP gegen konservative Therapien .....	47
4.2.1.3.8	Verschiedene Therapien gegen CPAP .....	48
4.2.1.4	Evidenzgrad .....	50
4.2.2	Metaanalysen zur obstruktiven Schlafapnoe .....	50
4.2.3	Publikationen zur Therapie des Restless-Legs-Syndroms .....	54
4.2.3.1	Patientenkollektiv .....	55
4.2.3.2	Durchgeführte Therapie .....	56
4.2.3.3	Untersuchte Endpunkte .....	58
4.2.3.3.1	Opioid Therapie bei RLS .....	58
4.2.3.3.2	Dopaminagonisten als Therapie für RLS .....	58
4.2.3.3.3	Antiepileptika-Behandlung für RLS-Patienten .....	63
4.2.3.3.4	Eisentherapie bei RLS .....	64
4.2.3.3.5	Weitere verschiedene Therapieformen für RLS .....	65
4.2.3.4	Evidenzgrad .....	66
4.3	Eigene Metaanalysen zur Therapie der Schlafapnoe .....	67
4.3.1	Metaanalysen zur Therapie mittels APAP vs. CPAP .....	67
4.3.2	Metaanalysen zur Therapie mittels CPAP vs. Placebo bzw. konservative Therapie .....	81
4.3.3	Weitere Punkte der Metaanalyse .....	87
4.3.3.1	Kontrolle des Einflusses der Studienqualität auf das Ergebnis der Metaanalysen .....	87
4.3.3.2	Kontrolle des Einflusses der mehrarmigen Studien auf das Ergebnis der Metaanalysen .....	89
4.3.3.3	Kontrolle des Einflusses der verschiedenen Studiendesigns .....	89
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>90</b>
5.1	Schlafapnoe .....	90
5.1.1	Metaanalysen zum Vergleich APAP vs. CPAP .....	90
5.1.2	Metaanalysen zum Vergleich CPAP vs. Placebo/ konservative Therapie .....	91
5.1.3	Vergleich Spangen gegen CPAP .....	92
5.2	RLS .....	92
5.3	Qualität der Studien und ihre mögliche Auswirkung auf die therapeutischen Endpunkte .....	93
5.3.1	Schwierigkeiten bei der Qualitätsbewertung durch ungenaue Berichterstattung der Originalarbeiten .....	96
5.3.2	Überprüfung der Auswirkungen von Qualitätsmängeln auf die therapeutischen Endpunkte .....	98
5.3.3	Mögliche Limitationen dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse .....	99
5.3.3.1	Mögliche Limitationen bei der Berechnung dieser Metaanalyse .....	102
5.4	Klinische Relevanz .....	104
5.4.1	Empfehlungen zur Therapie des RLS .....	105
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>108</b>

7.1 EBM-Erhebungsbögen .....	108
7.2 Tabellen Schlafapnoe .....	110
7.3 Tabellen RLS .....	134
<b>8 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>151</b>
<b>9 Verzeichnis der Studien des systematischen Reviews und der Metaanalysen .....</b>	<b>156</b>
<b>10 Abbildungen und Tabellen.....</b>	<b>167</b>
<b>11 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>170</b>
<b>Akademische Lehrerinnen und Lehrer .....</b>	<b>173</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>174</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Schlaf**

### **1.1.1 Historie**

Die moderne Schlafforschung begann im Jahre 1928. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Elektroenzephalogramm (EEG) von Hans Berger, einem deutschen Psychiater, entwickelt. Dieses ermöglichte elektrische Aktivitäten des Gehirns abzuleiten und mit der Schlaftiefe zu korrelieren [57].

Um 1936 entdeckte dann Loomis Veränderungen im EEG bei zunehmender Schlaftiefe. Er berichtete, dass sich bei tieferem Schlaf die EEG-Frequenz verringerte und die EEG-Amplitude zunahm und beschrieb somit als Erster verschiedenartige Schlafstadien [35].

1953 wurde von Aserinsky und Kleitmann der „Rapid Eye Movement (REM) – Schlaf“ entdeckt. Sie stellten auch fest, dass der REM-Schlaf vermehrt mit Träumen verbunden ist.

1968 teilten Rechtschaffen und Kales, als Vorsitzende eines internationalen Expertengremiums, den Schlaf in sechs verschiedene Schlafstadien ein, welche auch den Wachzustand beinhalteten. Die Einteilung ermöglichte eine einheitliche Stadienunterscheidung des Schlafes. Zur Charakterisierung der unterschiedlichen Schlafstadien wurden EEG (Elektroenzephalogramm), EMG (Elektromyogramm) und EOG (Elektrookulogramm) verwendet. Dieser internationale Standard von Rechtschaffen und Kales mit den Schlafstadien Non-REM I, II, III, IV und REM wird bis in die heutige Zeit verwendet [57], [51].

### **1.1.2 Schlaf beim Gesunden**

Schlaf ist eine wesentliche Voraussetzung für die Leistungsfähigkeit und Gesundheit des Menschen. Etwa 30% seines Lebens verbringt der Mensch im Schlafzustand. Die Dauer des erholsamen Nachtschlafes ist jedoch für die einzelnen Individuen verschieden. Sie liegt in Deutschland im Durchschnitt bei ca. 7 Stunden und 14 Minuten. Zum Teil sind aber auch extremere Schlafzeiten zu beobachten, die durchaus eine Dauer zwischen 4 und 12 Stunden haben können und nicht unbedingt als pathologisch einzustufen sind [49].

Im Laufe des Heranwachsens ändert sich die Schlafdauer. Während Säuglinge noch 16 Stunden Schlaf brauchen, verkürzt sich die Schlafdauer mit dem Heranwachsen. Mit 16 Jahren haben die meisten Menschen ihre optimale Schlafdauer gefunden, welche sich im Laufe des Lebens nur noch geringfügig verkürzt. Im Alter schlafen die Menschen ca. 7 Stunden im Mittel. Der Schlaf älterer Personen ist dabei jedoch nicht durch eine kürzere Dauer, sondern durch weniger Tiefschlafphasen gekennzeichnet. Das Tiefschlafstadium IV nimmt im Verlauf des Lebens fast exponentiell ab und ist etwa ab dem 60. Lebensjahr meistens nicht mehr nachweisbar [49], [52].

Der Schlaf ist ein schnell reversibler Zustand geringer körperlicher Aktivität. Er geht mit einer sehr stark verminderten Interaktion und Wahrnehmung der Umwelt einher. Trotz eines Ansteigens der Weckschwelle mit fortschreitendem Stadium des Schlafes erreichen sensorische Signale aus der Peripherie den Kortex, so dass die Reaktionsfähigkeit auf bedeutungsvolle Umgebungsreize weiterhin vorhanden ist [49].

Während des Schlafes überwiegt die Funktion des Parasympathikus, einem Teil des autonomen Nervensystems. Aufgrund der parasympathischen Aktivität nehmen Atem- sowie Herzfrequenz und die motorische Aktivität variabel entsprechend der Schlaftiefe ab. Zusätzlich lässt der allgemeine Muskeltonus nach, während die gastrointestinale Motorik gesteigert wird. Auch die Körpertemperatur sinkt während des Schlafes. Ein Minimum der Temperatur wird hierbei in den Morgenstunden erreicht [49], [57].

Der Schlaf wird, wie bereits erwähnt, nach Rechtschaffen und Kales in sechs Stadien unterteilt. Sie setzen sich zusammen aus dem Wachzustand, dem Non-REM-Schlaf (NREM), welcher die Schlafstadien I-IV beinhaltet, und dem REM-Schlaf. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Stadien.



Stadium	EEG	EOG	EMG	Anteile	
<b>WACH</b>	dominierende Alpha- u. Beta-Aktivität	Lidschläge, rasche Augenbewegungen	hoher Tonus, Bewegungsartefakte	< 5 %	
<b>NREM</b>	<b>I</b>	Theta-Aktivität, (Vertexzacken)	langsame, z.T. rollende Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus (< WS)	ca. 5 %
	<b>II</b>	Theta-Aktivität, K-Komplexe, Schlafspindeln	keine Augenbewegungen, EEG-Artefakte	Abnahme des Muskeltonus (< S I)	ca. 45-55%
	<b>III</b>	Delta-Aktivität > 20%, < 50%	keine Augenbewegungen EEG-Artefakte	Abnahme des Muskeltonus (< S II)	S III + S IV: ca. 15-25%
	<b>IV</b>	Delta-Aktivität > 50%	keine Augenbewegungen, EEG-Artefakte	Abnahme des Muskeltonus (< S III)	
<b>REM</b>	Theta- (auch langsame Alpha-) Aktivität, S(Sägezahnwellen)	konjugierte, rasche Augenbewegungen ( <b>Rapid Eye Movements</b> )	niedrigster mittlerer Tonus, z.T. phasische Aktivierung (< S IV)	ca. 20-25 %	

**Tabelle 1:** Charakteristika der Schlafstadien (Rechtschaffen & Kales, 1968) [51].

**WS** = Wachstadium; **S I-IV** = Stadium I-IV

Die nach Schlafbeginn ablaufenden NREM-Stadien I-IV, werden auch als synchronisierter, langsamwelliger oder orthodoxer Schlaf bezeichnet. Der Ablauf ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Weckschwelle und

zunehmendem Einfluss des Parasympathikus. Die NREM-Stadien werden des Weiteren eingeteilt in Leichtschlafstadien, wofür die Stadien I und II stehen, und Tiefschlafstadien, welche die Stadien III und IV beinhalten [49], [52], [57], [51].

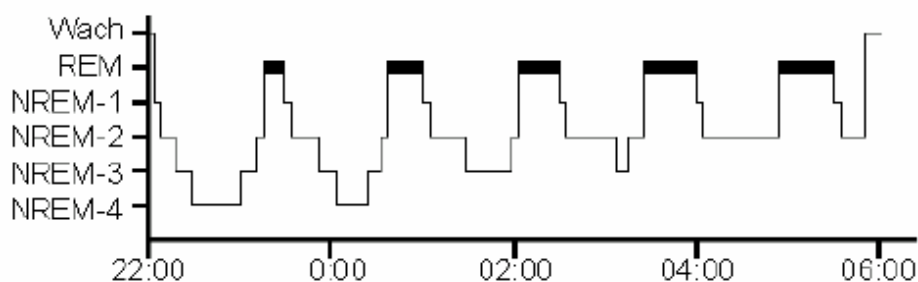
Die Stadien I (S1) und II (S2) beschreiben den oberflächlichen leichten Schlaf und haben einen Anteil von ca. 55-60% am Gesamtschlaf [57]. Charakterisiert ist das Stadium I durch eine kurze Dauer von nur einigen Minuten, rollende Augenbewegungen und eine sehr niedrige Weckschwelle. Das Stadium II dauert 5-15 Minuten, es treten Schlafspindeln und K-komplexe im EEG auf.

Auf den oberflächlichen Schlaf folgen die Tiefschlafstadien III und IV mit einem Anteil von ca. 15-25% der Gesamtschlafdauer. Dabei treten im Stadium III langsame  $\delta$ -Wellen (0,5-3HZ) mit hoher Amplitude auf, welche im Stadium IV regelmäßiger werden. Dabei hat das spätere Tiefschlafstadium IV eine Länge von 20 – 40 Minuten und ist durch die höchste Weckschwelle gekennzeichnet.

Dem Stadium IV folgt dann der REM- Schlaf, der einen Anteil von ca. 20-25% an der Gesamtschlafmenge hat. Dieser wird als desynchronisierter oder paradoxer Schlaf bezeichnet. Unter der Desynchronisation versteht man, dass die vorausgegangenen EEG-Stadien während des REM-Schlafes invers durchlaufen werden und für 10-15 Minuten ein dem Schlafstadium II ähnliches Stadium erreicht wird. Des Weiteren ist der REM-Schlaf auch durch vermehrte  $\beta$ -Wellen gekennzeichnet, die ähnlich denen sind, die im Wachseinsstadium vorkommen. Die Weckschwelle für Reize bleibt im REM-Stadium dennoch weiterhin hoch. Es kommt zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches und der Durchblutung im ZNS. Dabei werden ähnliche oder sogar höhere Werte als in Wachheitsphasen erreicht. Auch der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Atmung sind während dieses Zustandes gesteigert. Weitere Auffälligkeiten sind eine Unterbrechung der Regulation der Körpertemperatur und die maximale Reduktion vom Muskeltonus (Atonie). Hiervon sind jedoch die Augen- und Atemmuskulatur ausgenommen, denn Hauptkennzeichen dieser Schlafphase sind die periodisch auftretenden schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements, REM), welche für die Namensgebung des paradoxen Schlafes als „REM-Schlaf“ maßgeblich sind [49], [52], [57].

Die Schlafstadien werden in einer Nacht mit aufeinander folgenden regelmäßigen Schlafzyklen durchlaufen. Ein Schlafzyklus baut sich aus den

nacheinander ablaufenden vier NREM-Stadien und dem sich anschließenden REM-Schlaf auf und dauert dabei ungefähr 90-110 Minuten. Abgeschlossen wird ein Zyklus durch den REM-Schlaf. Während einer Nacht folgen vier bis sieben solcher Schlafzyklen hintereinander. Auch ein Wachanteil am Nachtschlaf ist dabei physiologisch, der in der Regel weniger als 5% der Gesamtschlafdauer beträgt. Mit fortschreitender Schlafdauer und somit steigender Anzahl der durchlaufenen Schlafzyklen innerhalb einer Schlafperiode verlängern sich die REM-Phasen kontinuierlich und die Tiefschlafphasen nehmen kontinuierlich ab, so dass die späten Tiefschlafstadien des synchronisierten Schlafes (Stadien III und IV) gegen Morgen nicht mehr erreicht werden. Das ungestörte spontane Erwachen nach einem physiologischen Schlaf erfolgt dann im Regelfall aus einer REM-Phase und ist dann häufig mit der Erinnerung an einen Traum verbunden [49], [57]. In Abbildung 1 ist der physiologische Schlafverlauf dargestellt.



**Abb. 1:** Typisches Schlafprofil eines jungen Menschen. Es werden 5 Schlafzyklen durchlaufen. Der höhere Tiefschlafanteil im ersten Nachtdrittel kann nachvollzogen werden. Auch die Zunahme des REM-Schlafes in den späteren Nachtabschnitten stellt sich dar. Auf der X-Achse ist die Uhrzeit dargestellt [13].

## 1.2 Nicht erholsamer Schlaf

### 1.2.1 Definition

Der Terminus *nicht erholsamer Schlaf* fasst als Beschwerdebegriff alle intrinsischen und extrinsischen Schlafstörungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus zusammen. *Nicht erholsamer Schlaf* beschreibt ein Symptom, welches unabhängig von der Schlaflänge ist und hauptsächlich durch das subjektive Empfinden des Patienten bestimmt wird. Es gibt also keine exakte

wissenschaftliche Definition darüber, wie viel Schlaf quantitativ notwendig ist, um gesund und erholsam zu sein [22].

Als Begriff taucht der Terminus *nicht erholsamer Schlaf* erst in neueren diagnostischen Schemata auf. So ist er z.B. im DSM-III-R, bzw. DSM-IV in der Psychiatrie oder in der ICSD-R für den Bereich Schlafstörungen zu finden. In der englischen Literatur tritt er seit einigen Jahren mit dem Terminus „non-restorative sleep“ auf.

Der neue Terminus *nicht erholsamer Schlaf* schafft eine Überwindung älterer Einteilungsschemata in Insomnie versus Hypersomnie und kann somit als Überbegriff für diese Beschwerden angesehen werden. Die frühere Einteilung in Insomnie versus Hypersomnie war oft mit Problemen verknüpft, da es Krankheitsentitäten gibt, die sich in der Hypersomnie oder Insomnie oder beiden gleichzeitig manifestieren [22].

### **1.2.2 Auslöser des nicht erholsamen Schlafes**

Da der *nicht erholsame Schlaf* als übergreifender Beschwerdebegriff aller intrinsischen und extrinsischen Schlafstörungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus gilt, ist eine große Anzahl von Auslösern zu unterscheiden.

#### **1.2.2.1 Hypersomnie**

Die Hypersomnie (exzessive Schläfrigkeit) ist durch eine vermehrte Schlafneigung mit subjektiv vermehrter Tagesschläfrigkeit und einer abnormen Schwierigkeit wach zu bleiben gekennzeichnet. Es kommt hierbei zu Nickerchen bis hin zu Schlafattacken und/oder verlängertem Nachtschlaf, gefolgt von einer morgendlichen Schlaftrunkenheit. Die Hypersomnie beeinflusst eine wachsende Anzahl der 15 bis 30% an Schlafproblemen leidenden Personen [10]. Sie hat in der Bevölkerung eine Prävalenz von ca. 4 bis 6% und kann zu einer Beeinflussung des täglichen Lebens wie Unfällen, neuropsychiatrischen Störungsbildern und Arbeitslosigkeit führen [10].

Die exzessive Schläfrigkeit kann durch viele verschiedene Erkrankungen ausgelöst werden. Unter den häufigsten Auslösern findet man die Narkolepsie, das Schlafapnoe Syndrom (SAS), das chronische Schlafmanko (sog. Schlafinsuffizienz), Hypersomnie aufgrund von Medikamenten oder Toxin

Belastung, sowie das Restless-Legs-Syndrom (RLS) und das Periodic Limb Movements Syndrom (PLMS) [4], [10].

### **1.2.2.2 Insomnie**

Insomnie lässt sich durch Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafschwierigkeiten, frühes morgendliches Erwachen und/oder chronisch *nicht erholsamen Schlaf* definieren. Die Betroffenen erleben inadäquaten, insuffizienten oder *nicht erholsamen Schlaf*, welcher häufig mit Tageskonsequenzen assoziiert ist. Diese stellen sich als folgende Beschwerden dar: reduzierte Konzentration und Merkfähigkeit, Müdigkeit, somatische Symptome und affektive Symptome wie irritiert sein, schlechte Stimmung und Ängstlichkeit [6], [17], [54].

Es gibt drei verschiedene Klassifikationssysteme, welche sowohl von den Klinikern als auch von den Forschern zur Insomniediagnostik verwendet werden: "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV" (DSM-IV), "International Classification of Sleep Disorders" (ICSD) und "International Classification of Disorders-10" (ICD-10).

Im DSM-IV wird die primäre Insomnie durch Einschlafschwierigkeit, Durchschlafschwierigkeiten oder *nicht erholsamen Schlaf* definiert. Hierbei muss die Symptomatik länger als einen Monat vorhanden sein. Außerdem müssen diese Beschwerden mit einer klinisch signifikanten Tagesbeeinträchtigung einhergehen. Für diese Tagesbeeinträchtigung darf zusätzlich kein anderer Auslöser, wie zum Beispiel eine andere Schlaf-, psychiatrische oder medizinische Erkrankung eruierbar sein.

Beim Klassifikationssystem ICD-10 wird als Bedingung für die Diagnosestellung der Insomnie das Auftreten von Schlafstörungen benötigt, welche mindestens in drei Nächten pro Woche vorkommen.

Das ICSD-System wurde von Experten der Schlaferkrankungsforschung erstellt und modifiziert und wird immer häufiger von Klinikärzten mit spezieller schlafmedizinischer Weiterbildung verwendet.

Unglücklicherweise bestehen zum einen innerhalb der einzelnen Klassifikationssysteme, zum anderen zwischen den drei verschiedenen Klassifikationen Ungleichheiten bezüglich der Insomniedefinition. Daher ist ein Vergleich beispielsweise der Prävalenzen, welche durch die verschiedenen

Klassifikationssysteme erfasst wurden, nicht adäquat möglich. [17] Tabelle 2. gibt eine Übersicht über die drei Klassifikationssysteme.

<b>Schwere (ICSD)</b>	<b>Komorbidität (DSM-IV)</b>	<b>Schlafquantität oder -qualität (ICD-10)</b>
Mild: fast jede Nacht auftretende Symptome mit einer minimalen oder keiner Einschränkung der Lebensqualität	Primäre Insomnie	Ein- und Durchschlafschwierigkeiten oder schlechte Schlafqualität
Moderat: jede Nacht auftretende Symptome mit milder bis moderater Einschränkung der Lebensqualität	Insomnie in Verbindung mit einer geistigen Erkrankung (z.B. Depression, generalisierte Angststörung)	Auftreten von Schlafstörungen > 3 x/Woche für weniger als einen Monat
Schwer: jede Nacht auftretende Symptome mit signifikanten Symptomen und Einschränkung der Lebensqualität	Insomnie in Verbindung mit einer organischen Erkrankung	Intensives Beschäftigen mit der Schlaflosigkeit und ständige Gedanken über deren Konsequenzen
	Durch Substanzen induzierte Insomnie	Unbefriedigende Quantität und/oder Qualität des Schlafes mit Hervorrufung von Leiden oder Beeinflussung der Aktivitäten des normalen Lebens

**Tabelle 2:** Klassifikationssysteme der Insomnie [19].

Die Insomnie ist die Schlafkrankheit mit der höchsten Prävalenz. Sie betrifft etwa 10-48% der Gesamtbevölkerung. Dies wurde in epidemiologischen Studien in West-Europa, Amerika und Japan nachgewiesen. Die große Variation in den Prävalenzangaben verschiedener Quellen ist auf die zuvor genannte Problematik der Verwendung unterschiedlicher Definitionen der Insomnie zurückzuführen [17], [32], [43].

Als Risikofaktoren für die Insomnie gelten Alter und Geschlecht, wobei ein höheres Alter und weibliche Personen häufiger an Insomnie leiden. Außerdem

gibt es auch verschiedene Komorbiditäten, die als Risikofaktor gelten und gehäuft mit Insomnie einhergehen. Hierzu zählen medizinische Erkrankungen, psychische Beschwerden sowie Schicht- und Nachtarbeit, wobei die am häufigsten mit Insomnie einhergehenden Komorbiditäten psychische Beschwerden sind. 40% aller Insomniepatienten haben koexistierende psychiatrische Erkrankungen, wobei die Depression die häufigste ist. Insomnie-Beschwerden werden auch als ein diagnostisches Symptom für Depression und Angst bedingte Erkrankungen eingesetzt. Auch chronische Erkrankungen sind oft mit Insomnie vergesellschaftet. Zusätzlich gehen verschiedene primäre Schlafstörungen wie zirkadiane Rhythmus-Schlafstörungen, Restless-Legs-Syndrom (RLS), Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) und schlafbezogene Atembeschwerden wie Schnarchen, Atemnot und Schlafapnoe mit Symptomen der Insomnie einher [44].

### **1.2.2.3 Schlafapnoe**

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufig vorkommende Schlafatmungsstörung, welche bei ca. 2% der weiblichen und 4% der männlichen Bevölkerung mittleren Alters auftritt [S56], [S9]. Diese Erkrankung wird durch mindestens 5 Atemstillstände pro Stunde mit jeweils einer Mindestdauer von 10 Sekunden definiert [8], [25]. Sie wird durch sich wiederholendes Kollabieren oder Verengen der oberen Luftwege hervorgerufen. Das Kollabieren oder die Verengung führen zu einem reduzierten (Hypopnoe) oder zu einem kompletten Verschluss (Apnoe) des Atemflusses, welche trotz verstärkten Einatemungsversuchen zu einer Sauerstoffunterversorgung und zum Aufwachen führen [42]. Diese Atemstillstände pro Stunde werden anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gemessen. Durch das intermittierende Absinken des Sauerstoffgehaltes im Blut kommt es zu einer Fragmentierung des Schlafes [S56], [S4].

Klinisch zeigt sich die obstruktive Schlafapnoe durch die folgende typische Symptomtrias:

- Lautes unregelmäßiges Schnarchen
- Durch den Bettpartner festgestellte Atemstillstände während des Schlafs
- Die stark ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, bedingt durch die Schlaf-fragmentierung [25]

Weitere Symptome sind kognitive Verwirrtheit, herabgesetzte Lebensqualität, morgendliche Kopfschmerzen, Bluthochdruck [S56] und eine Herabsetzung der psychomotorischen Funktion [S49].

Der Schweregrad der Schlafapnoe wird anhand zweier Kriterien festgelegt: Ein Kriterium ist die Schwere der Tagesmüdigkeit, welche in mild (ungewollte Schläfrigkeit oder Schlafepisoden, welche während Aktivitäten auftreten, die nur leichtester Aufmerksamkeit bedürfen), moderat (ungewollte Schläfrigkeit oder Schlafepisoden während Aktivitäten, die Aufmerksamkeit bedürfen) und schwer (ungewollte Schläfrigkeit oder Schlafepisoden während Aktivitäten, die aktiver Aufmerksamkeit bedürfen) eingeteilt wird. Als zweites Kriterium wird das nächtliche Monitoring angewendet, wobei die schlafbezogenen obstruktiven Atemereignisse registriert werden. Bei diesem wird folgende Einteilung verwendet:

- Mild: 5 - 15 Ereignisse/Nacht
- Moderat: 15 - 30 Ereignisse/Nacht und als
- Schwer: mehr als 30 Ereignisse/Nacht

Die zentrale Apnoe unterscheidet sich von der obstruktiven Apnoe darin, dass bei ihr ein Fehlen des Atemantriebs vorliegt und keine Obstruktion. Sie kommt am häufigsten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung vor [42].

#### **1.2.2.4 Restless-Legs-Syndrom (RLS)**

Das Restless-Legs-Syndrom ist eine sensomotorische Erkrankung mit häufig schwerwiegenden Auswirkungen auf den Schlaf [1]. Es wird eine Prävalenz des RLS von 5-10% in den westlichen Industrieländern angegeben. Die Prävalenz in der asiatischen Bevölkerung ist geringer [2]. Das RLS wird charakterisiert durch den Drang, die Glieder bewegen zu müssen (Beine > Arme), und geht dabei üblicherweise mit unangenehmen Sinnesempfindungen wie Parästhesien einher. Die Symptome treten in Ruhe auf und werden typischerweise gegen Abend und während der Nacht schlimmer [S74], [1], [62].

Die Pathophysiologie des RLS ist noch nicht vollständig geklärt. Aber aufgrund der Wirksamkeit von Dopamin geht man davon aus, dass die Erkrankung mit dem Stoffwechselweg des Dopamins zusammenhängt [S74].



Die Schwere und Häufigkeit der Symptome variiert: Bei einigen Patienten tritt die Symptomatik nur in Stresssituationen auf, bei schwererer Ausprägung der Erkrankung erleiden die Patienten tägliche Symptome. Die Patienten leiden häufig an Schlafstörungen und einer verminderten Lebensqualität [1].

Vier Diagnosekriterien werden zur Diagnosestellung verwandt:

- Bewegungsdrang der Beine in Verbindung mit gestörten Empfindungen
- Symptome, die durch Ruhen erzeugt oder verschlechtert werden
- Linderung der Symptome durch Bewegung
- die Symptomatik ist während der Nacht am stärksten [2]

### **1.2.3 Auswirkungen des nicht erholsamen Schlafes**

Die Konsequenzen des *nicht erholsamen Schlafes* sind vielfältig und haben bedeutende gesundheitliche und ökonomische Auswirkungen. Der *nicht erholsame Schlaf* verursacht neben dem Leiden und den Einschränkungen der einzelnen Individuen auch immense gesellschaftliche Kosten. Es kommt zu signifikanten Folgen wie steigenden Krankenhausaufenthalten oder Arztkonsultationen, zu Krankschreibungen sowie Frühberentungen, zu Arbeitsplatzverlusten und erhöhten Unfallraten sowie erhöhter Sterblichkeit. Auch das Risiko eine psychische Erkrankung zu entwickeln ist um ein Vielfaches erhöht. An diesen schwerwiegenden Folgen und Einschränkungen ist zu sehen, dass die Auswirkungen der Schlafstörungen weit über das Niveau von subjektiven individuellen Beschwerden wie die Schlaflosigkeit, vermehrte Müdigkeit oder Schläfrigkeit hinausgehen [52], [4], [43].

#### **1.2.3.1 Auswirkungen auf den Arbeitsplatz**

Beeinflussungen am Arbeitsplatz durch Schlafstörungen sind vielseitig. So besteht häufig eine verminderte Produktivität, es kommt öfter zu Krankschreibungen und so zu Fehlzeiten von der Arbeit [17]. So fanden Leger et al. [60], dass annähernd doppelt so viele Schlafgestörte im Vergleich zu Personen der Kontrollgruppe in den vergangenen zwei Jahren von der Arbeit abwesend waren und dass die Fehlzeiten doppelt so lang waren. Auch kamen Patienten, die einen *nicht erholsamen Schlaf* beklagen, im Vergleich zu der arbeitenden Bevölkerung mit normalem Schlaf häufiger zu spät zur Arbeit [31].

Außerdem zeigen Insomnieerkrankte eine schlechte Selbsteinschätzung der Arbeit: Die Erkrankten sind häufiger unzufrieden mit ihrer Arbeit und haben das Gefühl nicht richtig angeleitet zu werden. Oft glauben Insomnieerkrankte, dass ihre Aufstiegschancen blockiert werden und dass sie an der Arbeit nicht effektiv genug arbeiten [32].

Signifikant mehr Schlafgestörte erinnern sich in der letzten Zeit Fehler an der Arbeit gemacht zu haben, welche zu schwerwiegenden Folgen führen konnten [32].

Durch Fehler oder andere Unachtsamkeiten wegen Übermüdung kommt es auch häufiger zu Arbeitsunfällen in der Gruppe der Schlafgestörten. Man geht davon aus, dass Katastrophen wie in Tschernobyl, Bhopal oder Exxon Valdez aufgrund von Müdigkeit oder Schlafattacken und dem daraus folgenden menschlichen Versagen mit verursacht worden sind [4], [31].

### **1.2.3.2 Unfälle**

Bei den Unfällen aufgrund des *nicht erholsamen Schlafes* gibt es in verschiedensten Unfallbereichen ein erhöhtes Risiko der betroffenen Personen. So kommt es nicht nur vermehrt zu Arbeitsunfällen, sondern auch zu einer Häufung von Verkehrsunfällen [31], [32]. Fahrer im mittleren Alter mit Schlafstörungen waren zum Beispiel dreimal häufiger in Autounfälle verwickelt, als solche ohne Schlafstörungen [45].

### **1.2.3.3 Ökonomische Folgen**

Kosten, zu denen es aufgrund von Schlafstörungen kommt, können in direkte ökonomische Kosten sowie in indirekte Kosten eingeteilt werden. Direkte Kosten beziehen alle Kosten ein, die direkt mit der Insomnie in Beziehung stehen, wie z.B. Kosten für Medikamente und ärztliche Konsultationen. Indirekte Kosten sind definiert als die Kosten, die aus der herabgesetzten ökonomischen Leistung der Erkrankten aufgrund von vermehrter Morbidität als auch Mortalität hervorgehen [60], [31].

Michael O. Summers et al. [59] kamen 1994 mit einer konservativen Schätzung der jährlichen Gesamtkosten der Insomnie in den USA auf einen Betrag zwischen 92,5 und 107,5 Milliarden Dollar. Hierdurch wird die signifikante Auswirkung der Insomnie auf das Gesundheitswesen deutlich. Walsh JK und

Engelhard CL [61] untersuchten die direkten ökonomischen Kosten der Insomnie in den USA für das Jahr 1995. Die Arzneimittelkosten zur Behandlung der Insomnie betragen 1,97 Milliarden Dollar. Die weiteren Kosten für das Gesundheitswesen, wie z.B. Kosten für die Pflege in Altenheimen, machten im Ganzen 11,96 Milliarden Dollar aus. Dies ergibt an direkten Kosten für die Insomnie in den USA für 1995 von 13,9 Milliarden Dollar.

Ronald J et al. [46] fanden heraus, dass die direkten und indirekten Kosten der Insomnie in den USA um 1253\$ höher waren als für Patienten ohne Schlafstörung. Bei älteren Patienten betragen die Kosten 1143 \$ mehr für die Insomniepatienten als für nicht erkrankte Patienten.

#### **1.2.3.4 Gesundheitliche Korrelationen des nicht erholsamen Schlafes**

Der *nicht erholsame Schlaf* zeigt auch Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten. Personen mit mindestens einem Insomniesymptom litten 12-mal häufiger an einer psychischen oder Schlafstörung als Personen ohne Insomniesymptome. Unzufriedenheit mit der Schlafqualität oder -quantität waren in 75% der Fälle mit einer psychischen oder Schlafstörung assoziiert [44].

Aufgrund der hier gezeigten vielseitigen schweren Folgen und Einschränkungen des nicht erholsamen Schlafes wird deutlich, dass die Folgen dieser Schlafstörungen extreme Auswirkungen auf familiäre und ökonomische Bereiche haben. Daher sollten diese Beschwerden nicht unterschätzt werden und versucht werden diese einzudämmen [52].

### **1.3 Studienqualität**

#### **1.3.1 Evidenzbasierte Medizin**

Die evidenzbasierte Medizin (EBM, evidence-based medicine) entwickelt sich zum Grundsatz für Therapieentscheidungen in der Klinik [36].

Sie erfordert eine Vervollständigung der besten vorhandenen Evidenz durch Forschung, durch klinisches Fachwissen sowie eine Berücksichtigung der individuellen Werte und Umstände der Patienten [58].

Evidenzen sind primär durch geeignete kontrollierte Studien zu erreichen. Wichtig dabei ist, dass diese Studien adäquat geplant werden, die

Stichprobenumfänge anhand einer Fallzahlberechnung (Power-Analyse) quantifiziert werden und die Testresultate aufgrund der verwendeten statistischen Theorie interpretiert werden. Eine universelle Sicherheit kann aber nicht aus einer einzelnen Publikation abgeleitet werden. Erst durch weitere Studien, die die gleiche Thematik untersuchen, sind die Ergebnisse validierbar [36].

Um die Evidenz der zu einem Thema durchgeführten Studien zu verbessern und zu erhöhen, werden systematische Übersichtsarbeiten durchgeführt. Systematische Übersichtsarbeiten stehen aufgrund ihrer genauen Einschätzung von Therapieeffekten auf der höchsten Stufe der Evidenzskala. Entscheidend für die Aussagekraft der systematischen Übersichtsarbeiten sind die Qualität der analysierten Studien und die Güte der durchgeführten Literatursuche. Vermehrte Wahrnehmung „positiver“ Studienergebnisse in internationalen Zeitschriften (Publikationsbias) und selektive Darstellung z.B. von nur englischsprachiger Literatur (Sprachbias) können aber die Aussagekraft und die Qualität solcher Übersichtsarbeiten gefährden [16].

Eine statistische Möglichkeit in systematischen Übersichtsarbeiten ist die Erstellung einer Metaanalyse [53], [58]. Metaanalysen liefern eine hohe Evidenz, da diese verschiedenen Einzelevidenzen aus unterschiedlichen Studien, die dieselbe Fragestellung behandeln, zu einer Gesamtbewertung kombinieren [36].

#### **1.3.1.1 Randomisierte kontrollierte Studien**

Gut geplante und durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien („randomized controlled trials“, RCTs) bieten in der medizinischen Literatur die beste Evidenz hinsichtlich der Bewertung der Effektivität von Interventionen in der medizinischen Versorgung [3], [53]. Durch eine Anzahl besonderer Charakteristika versuchen die RCTs optimal verschiedene Bias (das Bias; durch fehlerhafte Untersuchungsmethoden verursachte Verzerrung des Ergebnisses einer Erhebung [18]) zu vermeiden [53]. Durch die Randomisierung, welche eine zufällige Zuteilung der Studienteilnehmer garantiert, kommt es in einer ausreichend großen Stichprobe zu einer annähernd gleichen Verteilung aller bekannten, aber auch aller unbekannt Störfaktoren der Studie [16]. So können zum Beispiel Selektionsbias effizient

eliminiert werden. Die so genannten Selektionsbias können bei der Zuteilung der Patienten zu den unterschiedlichen Interventionsgruppen auftreten, wenn sich die Interventionsgruppen aufgrund des Verfahrens zur Auswahl der Patienten in ihren Ausgangscharakteristiken unterscheiden [3].

Bei nichtrandomisierten kontrollierten klinischen Studien („controlled clinical trials“) besteht dagegen die Gefahr einer Über- oder Unterschätzung der therapeutischen Wirksamkeiten [16].

Aber bei zu klein angelegten und dürrig durchgeführten RCTs, was häufiger bei komplexen und aufwendigen Fragestellungen der Fall ist [38], können andere Studienarten, wie z.B. qualitativ gut durchgeführte nichtrandomisierte kontrollierte klinische Studien, diesen schlecht durchgeführten RCTs qualitativ und somit auch in ihrer Aussagekraft überlegen sein [16].

### **1.3.1.2 Systematische Übersichtsarbeiten**

Eine systematische Übersichtsarbeit („systematic reviews“ SRs) ist eine Zusammenfassung der medizinischen Literatur, welche spezielle Methoden zur systematischen Suche verwendet, das gefundene Material kritisch bewertet und daraufhin spezielle Details der Gesamtliteratur darstellt [58].

Durch die Qualitätsbewertung können oft bestehende Defizite in den klinischen Studien aufgezeigt werden. Eine korrekte und kritische Bewertung der methodischen Qualität von klinischen Studien ist jedoch nur dann möglich, wenn das Design, die Durchführung und die Analyse der Studien sorgfältig und akkurat in den publizierten Artikeln beschrieben wurden [29], [3].

Außerdem sind gute und standardisierte Abstracts der Studien wichtig, da die Leser ihre erste Meinung über den Artikel bereits am Abstract festlegen. Schon beim Lesen des Abstracts kann vorzeitig die Entscheidung zum Ausschluss oder zum Lesen und zum Einschluss in eine SR des gesamten Artikels fallen [28], [40], [28].

Systematische Übersichtsarbeiten filtern eine große Anzahl an schlechten und irrelevanten Studien heraus und ermöglichen so durch den Zusammenschluss und Vergleich der Ergebnisse vieler Studien den Lesern einen hilfreichen Überblick über einen Themenbereich mit nur wenig Zeitaufwand [53].

#### **1.3.1.2.1 Metaanalysen**

Metaanalysen sind systematische Übersichtsarbeiten oder ein Teil von diesen, welche quantitative Methoden zur Darstellung und Zusammenfassung von Resultaten verwenden [58]. Dabei wird das statistische Zusammenfassen von Resultaten mehrerer individueller Studien als Metaanalyse bezeichnet. [53], [58]. Nur wenn mehrere Studien zur gleichen Fragestellung mit ähnlichem Patientenkollektiv und Studiendesign in einem SR identifiziert wurden, ist ein Zusammenfassen der individuellen Resultate in einer Metaanalyse durchführbar [53]. Metaanalysen werden häufig dann angewandt, wenn zu einem Thema mehrere gleichartige Studien vorhanden sind, diese aber als Einzelstudien entweder zu klein oder zu begrenzt in ihrer Aussage hinsichtlich der überprüften Therapieeffekte sind. Die Kombination der individuellen Ergebnisse solcher Studien stellt eine attraktive Alternative dar, um die Evidenz der Behandlungseffekte zu stärken [11].

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Konsequenzen des *nicht erholsamen Schlafes* sind vielfältig und haben bedeutende gesundheitliche und ökonomische Auswirkungen. So verursachen Erkrankungen, wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom oder auch das Restless-Legs-Syndrom, neben dem Leiden und den Einschränkungen der einzelnen Individuen auch immense gesellschaftliche Kosten. Es kommt zu signifikanten Folgen, wie zunehmenden Krankenhausaufenthalten oder Arztbesuchen, zu Krankschreibungen sowie Frühberentungen, zu erhöhten Unfallraten sowie erhöhter Sterblichkeit. Demzufolge ist eine wirksame Therapie dieser Erkrankungen notwendig.

Daher soll diese Arbeit einen systematischen Überblick über die derzeit vorhandene Literatur zur Therapie von OSA erstellen und methodische Mängel der eingeschlossenen Studien aufzeigen. Nach einer Qualitätsbeurteilung werden die Arbeiten einem bestimmten Evidenzgrad zugeordnet. Die Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte werden verglichen und bei Homogenität der Endpunkte und ausreichender Studienanzahl in Metaanalysen zusammengefasst. Die Auswirkung der methodischen Mängel auf die Therapieergebnisse sowie die Verzerrung der Ergebnisse durch mögliche Bias wird durch weitere Berechnungen untersucht.

Auch für die Behandlung der Symptomatik von RLS-Patienten soll die vorhandene Literatur gesichtet werden und ein systematischer Überblick erstellt werden. Nach Beurteilung der Qualität der Primärstudien sollen Endpunkte verglichen und auch die Möglichkeit der Durchführung von Metaanalysen überprüft werden.

Insgesamt soll diese Dissertation die vorhandene Evidenz zur Therapie von Patienten mit OSA und RLS darstellen und die Wirksamkeit der einzelnen Therapieansätze ermitteln.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Literaturrecherche**

Für die Suche von Studien zum „Nicht erholsamen Schlaf“ wurde eine Literaturrecherche in der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>) durchgeführt.

#### **3.1.1 Allgemeine Suchkriterien**

Die Literaturrecherche wurde für alle Studien durchgeführt, die bis zum 31. Dezember 2007 in der PubMed Datenbank publiziert wurden. Die Suche wurde im Januar 2008 durchgeführt. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Studien auf weitere ergänzenden Studien überprüft.

Als Einschlusskriterien wurden definiert: deutsch- oder englischsprachige Publikationen, prospektive oder retrospektive klinische Studien, randomisierte kontrollierte Studien, kontrollierte klinische Studien, Systematic Reviews, Metaanalysen, Practice Guideline, Guideline. Ausschlusskriterien waren definiert als: Originalarbeiten, publiziert in einer anderen Sprache als Englisch oder Deutsch, Tierstudien, Leserbriefe, Case Reports (Falldarstellung), Expertenmeinungen, Reviews (Übersichtsartikel), die keine systematische Zusammenfassung der Literatur darstellten, sondern nur einen allgemeinen Überblick zur Thematik lieferten oder diagnostische Studien.

Für die verschiedenen Suchbereiche wurden die gleichen „Limits“ verwendet, so dass nur der individuelle Begriff für den Suchbereich variierte.

(**Suchbegriff** AND Limits: Publication Date to 2007/12/31, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Controlled Clinical Trial, Guideline, English, German)

Bei Suchbegriffen, die nicht speziell mit Schlaf oder Schlafforschung in Verbindung stehen, wurde noch zusätzlich zu den allgemein verwendeten Einschränkungen (s.o.) “AND sleep” hinzugefügt, um die Treffermenge auf die für die Dissertation relevanten Studien einzugrenzen.

#### **3.1.2 Basis-Literaturrecherche**

Zunächst wurde eine Basis-Literaturrecherche, die die englischsprachigen und deutschsprachigen Veröffentlichungen dieses Bereiches erschloss,



durchgeführt. Folgende Suchtermini wurden angewendet: Search "**Obstructive sleep apnea**" OR "**Restless legs syndrome**" AND "Sleep" Limits: Publication Date to 2007/12/31, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Controlled Clinical Trial, Guideline, English, German

### **3.1.3 Spezielle Suche der verschiedenen Inhalte**

Die Suche wurde dann auf die verschiedenen Themen eingegrenzt. Hier eine Übersicht der Suchstrategien im PubMed für die individuellen Bereiche.

#### **3.1.3.1 Obstruktive Schlafapnoe**

Search "**Obstructive sleep apnea**" Limits: Publication Date to 2007/12/31, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Controlled Clinical Trial, Guideline, English, German

#### **3.1.3.2 Restless-Legs-Syndrom (RLS)**

Search "**Restless legs syndrome**" AND "Sleep" Limits: Publication Date to 2007/12/31, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Controlled Clinical Trial, Guideline, English, German

### **3.1.4 Weitere Einschränkung der Publikationen**

Nach Durchführung der Literatursuche wurden die Titel und Abstracts der gefundenen Publikationen durchgesehen, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Arbeit beurteilt und so das Suchergebnis eingeschränkt. Nach dieser weiteren Eingrenzung wurden die Volltexte der übrigen relevanten Studien beschafft und erneut den Ein- und Ausschlusskriterien unterzogen.

## **3.2 Studienbewertung**

Die Qualität aller für die Übersicht relevanten Studien wurde von zwei Begutachtern unabhängig voneinander bewertet. Bei Nichtübereinstimmung der Resultate wurde durch Hinzuziehen eines dritten Experten mittels Konsensbildung der Evidenzgrad festgelegt.

Zur Qualitätsbeurteilung wurden ein EBM-Erhebungsbogen für Therapie-Studien und ein EBM-Erhebungsbogen für Reviews verwendet (siehe Anhang 7.1).

Kriterien zur Qualitätsbeurteilung der Therapie-Studien waren:

1. Studiendesign: Wurde eine Randomisierung durchgeführt? Wurde die Durchführung der Randomisierung beschrieben? Waren die Basisvariablen und Risikofaktoren des Studienkollektivs in der Versuchs- und Kontrollgruppe gleichmäßig verteilt? Wurde eine Verblindung durchgeführt (einfachblind, doppelblind)? Wurden sie prospektiv oder retrospektiv durchgeführt?
2. Patientenkollektiv: Wurde das Patientenkollektiv eindeutig durch Ein- und Ausschlusskriterien definiert? Lag die Rate der vorzeitigen Studienabbrecher über 30%? Erfolgte zur Bestimmung der notwendigen Patientenzahl eine Fallzahlberechnung und wurde diese beschrieben?
3. Endpunkte: Wurden definierte und adäquate Endpunkte verwendet? Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen? Wurde die „intention to treat“ Regel angewendet?

Relevante Kriterien und Festlegungen bei der Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen:

1. Literaturrecherche: Wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Eingrenzung der relevanten Studien beschrieben? Wurde die Suchstrategie angegeben?
2. Qualitative Bewertung: Wurde eine qualitative Bewertung der Studien durchgeführt? Wurden die Studien nach Grad der Evidenz bewertet?
3. Statistische Auswertung der eingeschlossenen Studien: Wurde die Methodik der statistischen Auswertung beschrieben und wurden die Ergebnisse dargestellt?
4. Aufbau der Übersichtsarbeit: Wurden die Ziele der Übersichtsarbeit beschrieben? Wurden die eingeschlossenen Studien im Einzelnen beschrieben? Wurde eine Diskussion aufgeführt? Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen?

### **3.2.1 Evidenzgrad (Level of Evidence)**

Nach Bewertung ihrer methodischen Qualität wurden die Studien einem bestimmten Grad der Verlässlichkeit der wissenschaftlichen Aussage zugeordnet. Grundlage dieser Einteilung waren die Evidenzgrade des Oxford Center for Evidence-based Medicine. Die Informationen und Einteilungen dieser Evidenzgrade sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies

3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

**Table 3:** Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001) [47].

## **3.2.2 Festlegungen zur Studienabwertung bei Qualitätsmängeln**

### **3.2.2.1 Therapiestudien**

Für den Fall des Vorhandenseins von Mängeln in den eingeschlossenen Arbeiten wurden die folgenden Kriterien zur Evidenzgradabwertung festgelegt: Eine Teilnehmeranzahl von unter 20 Patienten führte zu einer Abwertung um einen Evidenzgrad. Dabei wurden zunächst die vorzeitigen Studienabbrecher von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen und dann die erhaltene Patientenanzahl beurteilt. Bei crossover Studien führte erst eine Patientenanzahl unter zehn Patienten zu einer Abwertung, da jede Versuchsperson bei crossover Studien beide Studienäste durchläuft. So entspricht eine Patientenzahl von zehn Patienten bei crossover Studien einem Studienkollektiv mit 20 Patienten in einer parallel ablaufenden Studie. Bei Studien mit mehrarmigem Studiendesign wurde abgewertet, wenn die Patientenzahl pro Studienarm unter zehn Patienten lag. Bei weniger als zehn Patienten wären beim mehrarmigen Studiendesign zu wenige Versuchspersonen pro Studienast vorhanden und somit die Aussagekraft herabgesetzt.

Des Weiteren führten folgende Punkte zu einer Abwertung um einen Evidenzgrad:

- Eine fehlende Randomisierung
- Eine fehlende Verblindung, wenn die Möglichkeit einer Verblindung bestand (bei Studien, die maschinelle Beatmung versus orales Placebo zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe verglichen, war aufgrund des unterschiedlichen Therapieansatzes eine wirksame Verblindung nicht möglich und somit wurde bei diesen Studien auch keine Abwertung vorgenommen)
- Keine eindeutige Definition der Studienpopulation durch Ein- und Ausschlusskriterien, da so eine Beurteilung der Repräsentativität des Patientenkollektivs nicht möglich war
- Retrospektives Studiendesign
- Mehr als 30% Studienabbrecher (withdrawal)

Weitere Abwertungen wurden je nach Schweregrad vorgenommen, wenn mehrere der folgenden Qualitätsmängel bestanden:

- Fehlende Fallzahlberechnung
- Keine Anwendung der „Intention to treat“ Regel
- Ungleich verteilte Basisvariablen und Risikofaktoren der Therapiegruppen
- Keine Standardisierung der Begleit-Therapie/Untersuchung

Studien ohne Kontrollgruppe wurden immer mit einem Evidenzgrad von 4 bewertet.

Bei randomisierten Studien wurden matched-pairs Studien sowie auch crossover Studien und parallel ablaufende Studien als Studiendesigns mit gleichwertigem Qualitätsstandard angesehen. Daher erfolgte keine Abwertung hinsichtlich des Evidenzgrades.

Falls bei der Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien keine der oben genannten Mängel nachgewiesen werden konnten, wurden prospektive randomisierte kontrollierte Studien mit Evidenzgrad 1b bewertet.

### **3.2.2.2 Metaanalysen**

Zur Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden folgende Kriterien verwendet.

Bei Vorliegen eines der nachfolgenden Mängel wurden in diesem Bereich Abwertungen durchgeführt:

- Bei fehlender Definition der Auswahlkriterien
- Bei fehlender Angabe der Suchstrategie
- Bei fehlender Angaben zur Methodik der statistischen Auswertung

Bei Fehlen der oben genannten Angaben war die Metaanalyse nicht reproduzierbar.

Weitere Abwertungen wurden vorgenommen, wenn mehrere der folgenden Qualitätsmängel vorlagen:

- Keine Bewertung der Studien nach Evidenzgrad, da so nicht Verfälschungen durch Qualitätsmängel berücksichtigt wurden
- Keine Beschreibung der Studien im Einzelnen (hierbei wurde jedoch das Vorhandensein einer Übersichtstabelle als ausreichend angesehen und es erfolgte keine Abwertung)
- Keine Diskussion

- Formulierungen von Schlussfolgerungen, die nicht durch die Ergebnisse gerechtfertigt sind

Wenn keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Qualität der Metaanalysen gefunden wurden, so wurden Metaanalysen, die homogene randomisierte kontrollierte Studien einschlossen und die Ergebnisse dieser Studien nach einer kritischen Qualitätsbewertung zusammenfassten, mit dem Evidenzgrad 1a bewertet.

### **3.3 Berechnung der Metaanalysen**

Für die Berechnung der Metaanalysen in dieser Dissertation wurde der Review Manager 5 Cochrane (RevMan) verwendet.

Voraussetzung für den Einschluss der Studien in die Berechnung der einzelnen Metaanalysen war, dass mindestens fünf Arbeiten den jeweiligen Endpunkt untersuchten. Um einen Vergleich zu vorangegangenen Metaanalysen treffen zu können, wurde jedoch im Endpunkt Wachhalte-Test (maintenance of wakefulness test (MWT)), auch eine Metaanalyse mit nur drei Arbeiten berechnet. Studien, die den Endpunkt Compliance maßen, wurden mit denen, die die Nutzung pro Nacht maßen, in einer Metaanalyse zusammengefasst und berechnet, da diese Daten gleichzusetzen waren.

Außerdem wurden Studien nur einbezogen, wenn sie einen Evidenzgrad von 1b, 2b oder 3b hatten. Eine weitere Voraussetzung war, dass die Arbeiten mindestens eine Nacht die von ihnen untersuchte Therapie anwendeten.

Studien, aus denen man nicht die zur Berechnung benötigten Angaben ableiten konnte, wurden von den Berechnungen ausgeschlossen. Für die Berechnung benötigte Angaben waren: die exakte Patientenzahl pro Therapiegruppe, die mittlere Standardabweichung (mean SD) und der mittlere Unterschied nach Behandlung (mean difference). Wurden in den Studien die Ergebnisse in Form eines mean SEM oder mean SE angegeben, wurden diese in den mean SD umgerechnet, um so die Studie mit in die Berechnung aufnehmen zu können. Hierfür wurde folgende Formel verwendet:

$$SD = \sqrt{\text{Anzahl Patienten } n \times SE(M)}$$

Das Vorhandensein der oben genannten Voraussetzungen für den Einschluss in eine Metaanalyse wurde für die in die Übersicht eingeschlossenen Arbeiten überprüft. Lediglich Primärstudien aus dem Bereich der Therapie der



Schlafapnoe konnten diese Bedingungen erfüllen und somit Berechnungen durchgeführt werden. So wurden für den Vergleich APAP vs. CPAP Therapie Metaanalysen für acht Endpunkte berechnet. Im Bereich CPAP vs. Placebo/konservative Therapie wurden Berechnungen für vier Endpunkte durchgeführt. Bei Studien, die ein mehrarmiges Studiendesign verwendeten und somit verschiedene Therapieformen bzw. Gerätearten gegen CPAP verglichen, wurden die verschiedenen Arme als eigenständige Substudien in die Metaanalyse aufgenommen. Der durch diese Maßnahme eventuell entstandene Einfluss durch die daher größere Gewichtung einer einzelnen Originalarbeit wurde durch eine weitere Berechnung mit Ausschluss der einzelnen Substudien getestet.

Bei der Berechnung der Metaanalysen wurde als statistische Methode die inverse Varianz benutzt und als Analysemodell der Random-Effekt-Ansatz verwendet [9], [23]. Als Effekt-Maß wurden bei Studien, die Endpunkte anhand derselben Skalen maßen, die Berechnung mit dem mittleren Unterschied (mean difference (MD)) durchgeführt. Wurden von den verschiedenen eingeschlossenen Arbeiten aber Endpunkte mit unterschiedlichen Skalen gemessen, wurde die Berechnung mit dem standardized mean difference (SMD) durchgeführt. Der SMD gibt dabei die Größe des Therapieeffekts in jeder Studie relativ gesehen zu den Schwankungen, die in derjenigen Studie beobachtet wurden, wieder.

$$SMD = \frac{\text{Difference in mean outcome between groups}}{\text{Standard deviation of outcome among participants}}$$

Dieses führte zu einer Annäherung der verschiedenen Skalen und ermöglichte so den Einschluss in die Berechnung [9].

In der Metaanalyse wurde neben dem mittleren Unterschied (mean difference) die 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Die durch die Metaanalyse zusammengefassten Ergebnisse wurden als signifikant hinsichtlich der Therapieempfehlung angesehen, wenn das 95%-Konfidenzintervall nicht die 0 enthielt. Liegt die 0 innerhalb des Konfidenzintervalls bedeutet dies, dass kein signifikanter Unterschied besteht. Die Ergebnisse wurden außerdem in Form eines forest plot dargestellt. Ein forest plot zeigt die Schätzung des Therapieeffektes und das Konfidenzintervall von sowohl einzelnen Studien als auch Metaanalysen auf. Jede Studie wird durch einen Block symbolisiert,

dessen Größe der Gewichtung der jeweiligen Studie in der Metaanalyse entspricht. Die horizontale Linie stellt das Konfidenzintervall dar [9].

Des Weiteren wurde als Hilfsmittel der funnel plot angewendet, um mögliche Publikationsbias aufdecken zu können. Dieser wurde ab einer Anzahl von 7 Studien, die in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden, angewandt. Ein funnel plot zeichnet die Schätzung des Therapieeffektes gegen die Stichprobenzahl auf. Der funnel plot basiert auf der Annahme, dass die Genauigkeit den Therapieeffekt zu bestimmen mit zunehmender Stichprobenzahl steigt [20]. Der Therapieeffekt wird hierbei auf der x-Achse dargestellt, während die Stichprobenzahl auf der y-Achse abgebildet wird [9]. Die Ergebnisse von Studien mit kleiner Stichprobenzahl zerstreuen sich am unteren Ende des Graphen, während die Ergebnisse von Studien mit großen Teilnehmerzahlen nahe beieinander liegen. Bei Abwesenheit von Publikationsbias ähnelt der plot einem symmetrischen umgekehrten Trichter. Finden sich Bias, stellt sich der funnel plot schief und asymmetrisch dar [20].

Um mögliche Auswirkungen der Qualitätsunterschiede der Studien auf die Ergebnisse zu kontrollieren, wurden die Metaanalysen erneut berechnet. Es wurden hierfür lediglich Studien des höchsten Evidenzgrad (1b) eingeschlossen.

Um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen und eine mögliche Verfälschung resultierend aus der Kombination von crossover und Parallelstudien in der gleichen Metaanalyse ausschließen zu können, wurde jeweils eine einzelne Berechnung für die crossover Studien und für die Parallelstudien durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

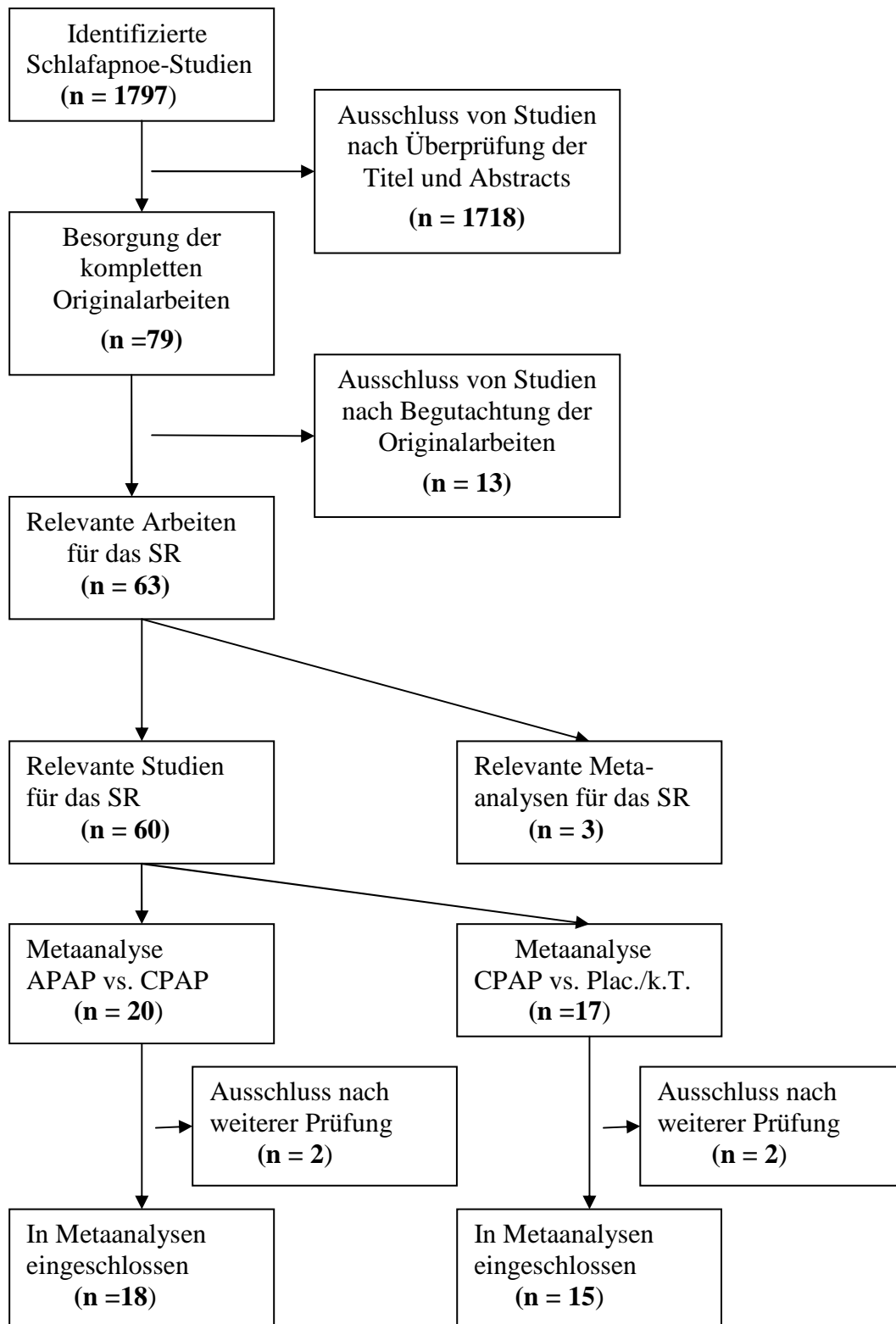
### 4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

#### 4.1.1 Basis-Literaturrecherche

Bei der Basis-Literaturrecherche wurden insgesamt 2091 Studien zu den Themen obstruktive Schlafapnoe und Restless-Legs-Syndrom identifiziert.

#### 4.1.2 Suche nach Publikationen zur Thematik der obstruktiven Schlafapnoe

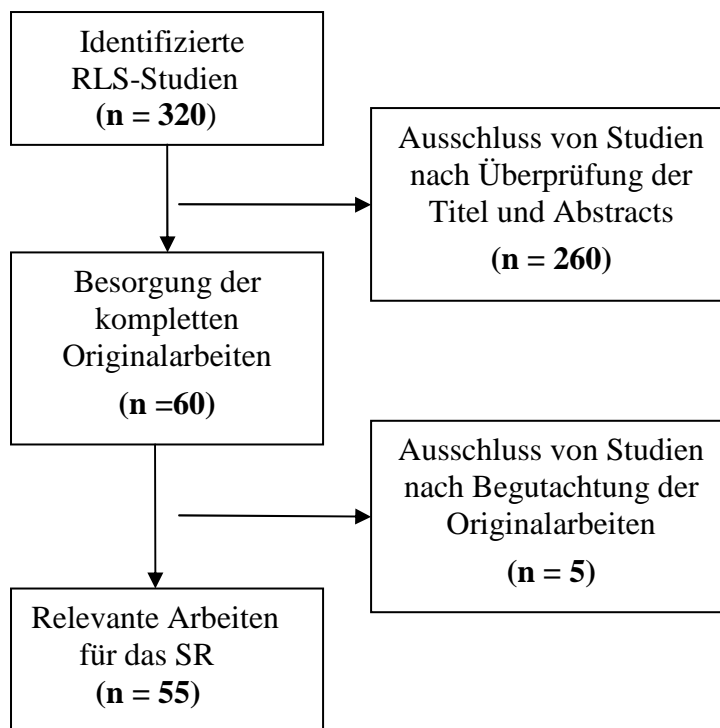
Mit Hilfe des Suchbegriffes "**Obstructive sleep apnea**" wurde 1797 Arbeiten gefunden. Durch den weiteren Ausschluss von Arbeiten durch die Durchsicht der Titel und Abstracts wurden die Publikationen auf 79 eingeschränkt. Von diesen wurden die Volltexte besorgt und bearbeitet. Hierbei wurden weitere 16 Arbeiten ausgeschlossen. Insgesamt gingen 63 Studien in die Bewertungen ein. Darunter waren 60 kontrollierte Studien und drei Metaanalysen. In Abbildung 2 ist das Flussdiagramm zur Auswahl der Schlafapnoestudien dargestellt.



**Abb. 2:** Flussdiagramm zum Auswahlverfahren der Studien zur Thematik der obstruktiven Schlafapnoe. **APAP** = autoadjustable(auto-titrating) positive airway pressure; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **k.T.** = konservative Therapie; **N** = Studienanzahl; **Plac.** = Placebo; **SR** = systematic review (systematische Übersichtsarbeit)

### 4.1.3 Suche nach relevanten Publikationen zur Therapie des RLS (Restless-Legs-Syndrom)

Bei der Suche nach Publikationen zum "**Restless legs syndrome**" wurden 320 Publikationen gefunden. Nach der weiteren Eingrenzung durch das Screening der Titel und Abstracts wurde die Studienzahl auf 60 Studien eingeschränkt. Nach Beschaffung der Volltexte und weiterer Durchsicht wurden weitere 5 Arbeiten ausgeschlossen. Es wurden 55 Studien in diesem Bereich in die Bewertung mit eingeschlossen. Von diesen 55 Studien waren 12 Studien ohne Kontrollgruppe und 43 kontrollierte Studien. In Abbildung 3 ist das Flussdiagramm der Auswahl der RLS-Studien dargestellt.



**Abb. 3:** Flussdiagramm zum Auswahlverfahren der Studien zur Therapie des RLS.  
SR = systematic review (systematische Übersichtsarbeit)

## 4.2 Studienmerkmale und Qualität

### 4.2.1 Studien zur Thematik der obstruktiven Schlafapnoe

Zur Untersuchung der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe wurden 60 Studien eingeschlossen. Alle einbezogenen Arbeiten wurden prospektiv durchgeführt. 24 der eingeschlossenen Studien wurden als randomisierte kontrollierte Parallelstudien durchgeführt, 33 Studien als randomisierte

kontrollierte crossover Studien und drei Arbeiten als teil-crossover Studien [S34], [S41], [S118]. Die Durchführung der Randomisierung wurde in 17 der 60 Studien beschrieben [S7], [S8], [S13], [S31], [S32], [S44], [S46], [S48], [S57], [S61], [S65], [S68], [S71], [S81], [S88], [S89], [S91]. Die Basisvariablen und Risikofaktoren zwischen den Studiengruppen waren außer bei drei Studien [S13], [S18], [S65] gleichmäßig verteilt. Bei Chakravorty et al. [S18] hatten die Patienten in der CPAP-Gruppe einen höheren BMI, einen größeren Nackenumfang und höhere AHI-Werte (apnea hypopnea index) als die Patienten der Lebensstilveränderungs-Gruppe. Bei Montserrat et al. [S65] hatten die Patienten in der CPAP-Gruppe einen niedrigeren BMI und es waren signifikant weniger Raucher in dieser Gruppe und bei Black et al. [S13] war die Geschlechtsverteilung unterschiedlich und das Alter in der Placebogruppe signifikant höher ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zu den Modafinil-Gruppen.

Von den 60 Arbeiten waren 23 Arbeiten doppelverblindet und 17 einfach verblindet. Bei den restlichen Studien war aufgrund des Versuchsaufbaus keine Verblindung möglich. Sieben der Studien wurden als dreiarmlige Studie durchgeführt [S9], [S13], [S51], [S53], [S89], [S90], [S118]. Sie verglichen somit drei verschiedene Therapiemöglichkeiten, zum Beispiel CPAP vs. medikamentöses Placebo vs. Zahnspange gegen Retrogenie. Eine Arbeit wurde mit einem vierarmigen Studiendesign durchgeführt [S94].

#### **4.2.1.1 Patientenkollektiv**

Die Gesamtzahl der Patienten betrug 3747. Die Patientenzahl der einzelnen Studien variierte von 10 [S47], [S98], [S102] bis zu einer Zahl von 392 Patienten [S89]. Eine Fallzahlberechnung wurde in 17 Studien durchgeführt [S7], [S9], [S13], [S31], [S39], [S42], [S43], [S44], [S48] [S51], [S57], [S61], [S68], [S85], [S89], [S90], [S118].

Alle Studien schlossen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ein. Die genaue Definition des Patientenkollektivs und der Ein- und Ausschlusskriterien variierte jedoch. So schloss die Mehrheit der Arbeiten nur Patienten ein, die einen gewissen Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe hatten, gemessen mittels AHI (apnea hypopnea index). Die Festlegung der Schwellenwerte des AHI in Assoziation mit dem jeweiligen Schweregrad variierte dabei jedoch. Die genauen Festlegungen der einzelnen Arbeiten sind den Tabellen A1-8 (im

Anhang) zu entnehmen. Fünf Studien schlossen nur Patienten ein, die neben der Diagnose einer OSA aufgrund einer Polysomnographieuntersuchung noch zusätzlich  $\geq$  zwei RLS-Symptome beklagten [S28], [S29], [S30], [S27], [S32].

Bachour et al. [S5] schloss nur Patienten ein, die unter CPAP-Therapie Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und/oder verstopfte Nase entwickelten. Perimenis et al. [S81] untersuchten Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, die einen RDI  $\geq$  6 (respiratory disturbance index) hatten und zusätzlich unter erektiler Dysfunktion litten. Randerath et al. [S85] schloss Patienten ein, die bei einem AHI  $\geq$  10 einen Therapieversuch mit CPAP schlecht vertrugen. In sechs Studien stellten Patienten, die unter bestehender CPAP-Behandlung schon einen AHI  $\leq$  10 hatten, aber weiterhin bestehende Tagesmüdigkeit beklagten, das Patientenkollektiv dar [S12], [S13], [S22], [S44], [S77], [S89].

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren bei den meisten Studien eindeutig definiert. Nur bei neun Studien wurden schlechte Angaben gemacht, so dass eine Beurteilung der Repräsentativität schwierig war [S5], [S32], [S35], [S47], [S50], [S59], [S65], [S87], [S90].

Bei zwei Studien [S8], [S46] lag die Anzahl der withdrawals über 30%, was somit zu einer Abwertung um einen Evidenzgrad führte. Bei den restlichen eingeschlossenen Arbeiten lag die Zahl der Therapieabbrecher zwischen 0 und 26%. Nur elf der Studien gaben an Studienabbrecher und -wechsler mit dem intention to treat Prinzip in das Ergebnis zu integrieren.

#### **4.2.1.2 Durchgeführte Therapie**

Für die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe wurden viele verschiedene Therapieansätze verwandt. Da die CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure) zur Zeit den Goldstandard in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe darstellt, wurde diese in allen eingeschlossenen Arbeiten gegen verschiedene Therapiearten bzw. Placebo oder verschiedene CPAP-Formen untereinander verglichen. 21 Studien untersuchten CPAP gegen APAP (autoadjustable (auto-titrating) positive airway pressure) [S23], [S33], [S34], [S36], [S43], [S46], [S47], [S50], [S58], [S59], [S66], [S67], [S69], [S68], [S71], [S83], [S87], [S90], [S91], [S94], [S102]. Sechs Studien verglichen verschiedene CPAP-Arten untereinander: TLC-CPAP (telephone-linked communications for CPAP) vs. CPAP [S21], NBL (novel bilevel) vs. CPAP [S39], APAPfl

(autoadjustable positive airway pressure flow limitation) vs. APAPfot (autoadjustable positive airway pressure forced oscillation technique) [S82], APAP (FOT) vs. CPAP (Bilevel) [S85], REM star C-Flex CPAP im normalen CPAP-Modus vs. den C-Flex Modus [S115] und RR-APAP (Respironics REMstar Auto™) vs. RS-APAP (ResMed Spirit™) [S42].

Sieben der Arbeiten prüften CPAP gegen ein orales Placebo [S8], [S9], [S28], [S29], [S30], [S27], [S32]. Sechs Studien untersuchten CPAP vs. Placebo-CPAP [S7], [S41], [S48], [S53], [S57], [S65], wobei Loredó et al. [S53] ein dreiarmliges Design verwendeten und so zusätzlich gegen eine Gruppe mit drei Litern Sauerstoff testeten. Fünf Arbeiten verglichen CPAP gegen eine konservative Behandlung [S6], [S18], [S51], [S61], [S88]. Vier der eingeschlossenen Studien verglichen spezielle Zahnsparren gegen CPAP [S9], [S31], [S51], [S86]. Sechs Arbeiten untersuchten (Ar)modafinil+CPAP vs. orales Placebo+CPAP [S12], [S13], [S22], [S44], [S77], [S89]. Die verabreichten Dosen variierten von 150mg- 400mg (Ar)modafinil täglich.

Bachour et al. [S5] verglichen CPAP vs. CPAP mit Kinnhaltegurt. Khanna et al. [S49] untersuchten CPAP mit nasaler Maske gegen CPAP mit oraler Maske. Fitzpatrick et al. [S35] stellten die CPAP- Therapie im Labor mit der CPAP- Therapie zuhause gegenüber. Perimenis et al. [S81] testeten die Therapieform CPAP gegen Sildenafil bei OSA-Patienten mit erektiler Dysfunktion. Skinner et al. [S98] verglich eine CPAP-Therapie gegen einen cervicomandibularen Unterstützungskragen. Skinner et al. [S97] verglichen ein Schulter-/Kopferhöhungskissen gegen CPAP. Woodson et al. [S118] untersuchten in einer dreiarmligen Studie eine chirurgische Therapieform TCRFTA (temperature controlled radiofrequency tissue ablation) gegen CPAP gegen ein CPAP-Placebo.

Die Dauer der durchgeführten Behandlung variierte von zwei Nächten [S33] bis zu 6 Monaten [S61].

#### **4.2.1.3 Untersuchte Endpunkte**

##### **4.2.1.3.1 CPAP gegen APAP-Therapien**

Von den Studien, die eine Behandlung mit CPAP gegen APAP untersuchten, betrachteten 18 Studien den Endpunkt apnea hypopnea index (AHI). Bei 17 der



Studien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen [S23], [S33], [S34], [S36], [S43], [S47], [S50], [S58], [S59], [S66], [S67], [S68], [S83], [S87], [S90], [S91], [S102]. Dagegen fanden Stammnitz et al. [S94] in ihrer vierarmigen Studie eine signifikante Überlegenheit des CPAPs gegenüber den APAP Therapieformen für den Endpunkt AHI (CPAP ( $p < 0,05$ ) > Autoset CPAP = Horizon CPAP ( $p < 0,05$ ) > Virtuoso CPAP).

16 der Arbeiten zur Therapie der Schlafapnoe untersuchten die Wirkung der unterstützenden Beatmung auf den Endpunkt Epworth sleepiness scale (ESS). Dabei fanden 15 der Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen für diesen Endpunkt [S23], [S33], [S34], [S36], [S46], [S47], [S58], [S59], [S67], [S69], [S68], [S83], [S87], [S90], [S91]. Nosedá et al. [S71] konnten hingegen zeigen, dass die APAP-Therapie in dem Endpunkt ESS dem konstanten CPAP signifikant überlegen war ( $p < 0,01$ ).

In 18 Studien wurde der Endpunkt (mittlerer) Druck geprüft. 13 Studien zeigten, dass der mittlere Druck unter APAP-Therapie signifikant niedriger war als unter CPAP-Therapie [S23], [S33], [S46], [S47], [S50], [S58], [S69], [S68], [S71], [S83], [S87], [S90], [S102]. Stammnitz et al. [S94] bewiesen in einer vierarmigen Studie auch, dass der mittlere Druck sowohl bei Autoset- als auch Virtuoso-CPAP, zwei APAP-Therapieformen, signifikant niedriger war als bei normaler CPAP Behandlung, das Horizon-CPAP. Ein spezielles APAP, konnte jedoch keine signifikante Verbesserung gegenüber dem CPAP zeigen. Fietze et al. [S34], Galetke et al. [S36], Hertegonne et al. [S43] und Sériès et al. [S91] konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede des mittleren Druckes zeigen.

Elf Arbeiten testeten den Endpunkt Aufwach-Index. Alle Studien kamen zu dem Resultat, dass die verschiedenen Therapien signifikante Verbesserungen im AI gegen die Ausgangsbasis erreichten. Die Studien fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieformen [S23], [S33], [S36], [S43], [S47], [S59], [S67], [S83], [S87], [S91], [S94].

In 14 Arbeiten wurde der Endpunkt Compliance pro Nacht bzw. tägliche Nutzung in Stunden untersucht. Neun Studien zeigten dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieformen [S23], [S36], [S47], [S67], [S71], [S83], [S87], [S91], [S102]. Nolan et al. [S69] untersuchten drei verschiedene

CPAP-Arten, wobei sie ebenfalls keine Unterschiede zum CPAP für zwei APAP-Formen fanden. Nur bei Anwendung des Breas PV 10i zeigte sich eine signifikant schlechtere Compliance als bei den anderen Therapieformen. Vier der Studien kamen zu dem Ergebnis, dass APAP signifikant länger benutzt wurde als CPAP [S46], [S50], [S58], [S59].

Drei der Studien betrachteten den Endpunkt Apnoe Index (AI). Keine der Studien fand einen signifikanten Unterschied des AI zwischen den beiden Therapieformen [S33], [S34], [S71].

Der Endpunkt Schlafzeit wurde in zehn Arbeiten überprüft. Alle Arbeiten kamen dabei zu dem Ergebnis, dass keine der beiden Therapien in dem Endpunkt Schlafzeit der anderen überlegen war [S23], [S33], [S34], [S43], [S47], [S59], [S67], [S68], [S83], [S94]. Nur Fietze et al. [S34] fanden heraus, dass bei ihrer crossover Studie am ersten Tag die APAP-Therapie dem CPAP signifikant überlegen war ( $p < 0,01$ ). Im Verlauf der dem zweitägigen crossover folgenden sechswöchigen RCT konnten wie bei den anderen Studien keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Von den eingeschlossenen Arbeiten wählten sieben Studien als einen ihrer Endpunkte die minimale Sauerstoffsättigung (min. sO<sub>2</sub>). Hussain et al. [S47] zeigten, dass CPAP signifikant höhere Werte als APAP bei der minimalen Sauerstoffsättigung hatte ( $p < 0,03$ ). Dagegen konnten die übrigen sechs Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen [S23], [S36], [S50], [S67], [S68], [S94]. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede der beiden Therapien im Endpunkt min. sO<sub>2</sub> eruieren.

In vier der Studien wurde die Lebensqualität anhand des 36-item medical outcomes study questionnaire (SF-36) gemessen. Drei dieser Studien zeigten einheitlich keine signifikanten Unterschiede der beiden Testverfahren in diesem Endpunkt [S34], [S69], [S90]. Massie et al. [S58] zeigten in den Unterpunkten Vitalität und mentale Gesundheit des SF-36 eine signifikante Verbesserung durch die APAP-Therapie im Vergleich zur CPAP-Therapie. In den restlichen Unterpunkten des SF-36 wurden hingegen keine signifikanten Unterschiede gefunden.

In vier der eingeschlossenen Studien wurde die Schlafeffektivität als Endpunkt bewertet. Alle Studien kamen zu dem Schluss, dass in diesem Endpunkt keine der beiden Therapien der anderen überlegen war [S34], [S43], [S50], [S66].

Bei zwei Arbeiten wurde der Endpunkt Einschlafdauer geprüft. Beide Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieformen bestanden [S23], [S66].

Sieben der Studien betrachteten die mittlere Sauerstoffsättigung. Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieses Endpunktes in den Arbeiten gefunden [S23], [S47], [S50], [S59], [S66], [S68], [S94].

Weitere Angaben, wie z.B. weitere, nicht übereinstimmende Endpunkte der Studien, die CPAP gegen APAP verglichen, können in Tabelle A1 (im Anhang) nachgelesen werden.

#### **4.2.1.3.2 Vergleich verschiedener CPAP-Formen**

DeMolles et al. [S21] untersuchten bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (AHI > 15), die bisher noch nicht mit CPAP behandelt wurden, die Wirkung von TLC-CPAP gegen normales CPAP. Die TLC-CPAP-Therapie erreichte signifikant niedrigere schlafbezogene Symptome ( $p = 0,047$ ). Auch die durchschnittliche Anwendungszeit war mit 4,4 Stunden dem normalen CPAP mit nur 2,9 Stunden überlegen ( $p = 0,076$ ). Jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant.

Gay et al. [S39] untersuchten eine CPAP-Behandlung gegen eine NBL-Behandlung. Hierbei wurden keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Therapieformen gefunden. Im Vergleich zu den Ausgangswerten verbesserten sich FOSQ, ESS und AHI signifikant (alle:  $p < 0,05$ ).

Hertegonne et al. [S42] testeten ein RR-APAP- gegen ein RS-APAP-Gerät. Bei beiden Geräten konnten in den Endpunkten Aufwach-Index, Schlafeffektivität, Schlafzeit und Schnarch-Index keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. In der Senkung des AHI war das RR-APAP dem RS-APAP signifikant überlegen ( $p = 0,004$ ).

Pevernagie et. al [S82] verglichen eine APAPfl- gegen eine APAPfort-Behandlung. Beide Therapien zeigten in den Endpunkten AHI, AI und Schlafzeit keine signifikanten Unterschiede. APAPfl war im Endpunkt Schnarch-Index ( $p = 0,01$ ) und APAPfort war im Endpunkt P50/P95 jeweils der anderen Therapie signifikant überlegen.

Randerath et al. [S85] kamen bei dem Vergleich APAPfol- gegen Bilevel-Therapie zu diesen Folgerungen: Beide Therapien verbesserten gegenüber der Ausgangsbasis die Endpunkte AHI, ESS ( $p < 0,05$ ), Schnarch-Index und AI ( $p < 0,01$ ). APAPfol war signifikant überlegen im Endpunkt mittlerer Druck ( $p < 0,01$ ) und zeigte außerdem eine signifikante Besserung zur Ausgangsbasis bei der minimalen O<sub>2</sub>-Sättigung, aber nicht gegenüber der Bilevel-Therapie. Wenzel et al. [S115] testeten das verstellbare REM star C-Flex CPAP im normalen CPAP-Modus gegen den C-Flex Modus. Die Endpunkte AHI, Aufwach-Index, Compliance, ESS und Schlafzeit zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Modi. Am Ende der crossover Studie bevorzugten 90% der Patienten den Modus mit der C-Flex-Komponente. Weitere Informationen der Arbeiten, die verschiedene CPAP-Arten verglichen, sind in Tabelle A2 (im Anhang) dargestellt.

#### **4.2.1.3.3 CPAP versus orales Placebo**

In sechs der Arbeiten, die die Wirksamkeit der Behandlung der Schlafapnoe mit CPAP vs. orales Placebo untersuchten, wurde die Wirkung auf den Endpunkt ESS überprüft. Dabei fanden vier der Studien eine signifikante Überlegenheit der CPAP-Therapie gegen das orale Placebo [S9], [S30], [S27], [S32]. Die anderen beiden Studien zeigten zwar eine Verbesserung für beide Therapieformen gegenüber der Ausgangsbasis, konnten aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich dieses Endpunktes finden [S8], [S29].

Vier der Studien untersuchten die Besserung der Beschwerden als Endpunkt. Alle vier Studien konnten eine signifikante Verbesserung der Symptome in der CPAP im Vergleich zu der Placebogruppe finden [S28], [S29], [S30], [S27].

Bei zwei der eingeschlossenen Studien wurde der Endpunkt apnea hypopnea index (AHI) betrachtet. Es konnte von beiden Arbeiten eine signifikante Besserung des AHI in der CPAP-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden [S8], [S56].

Drei der Arbeiten zur Therapie der Schlafapnoe, die CPAP gegen ein orales Placebo verglichen, untersuchten als Endpunkt den multiple sleep latency test (MSLT). Engleman et al. [S30] zeigten, dass das CPAP eine signifikante Verbesserungen des MSLT erzielte ( $p < 0,001$ ). Die anderen beiden Studien

unterstützten dieses Ergebnis nicht. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede im Endpunkt MSLT für die beiden Studiengruppen nachweisen [S8], [S29].

Bei den eingeschlossenen Studien wurden in zwei Arbeiten der Endpunkt maintenance of wakefulness test (MWT) untersucht. Beide Arbeiten fanden übereinstimmend keine signifikanten Veränderungen des MWT zwischen den beiden Therapieansätzen [S9], [S27].

Bei zwei Arbeiten wurde der Endpunkt functional outcomes of sleep (FOSQ) betrachtet. Faccenda et al. [S32] zeigten eine signifikante Verbesserung des FOSQ ( $p = 0,01$ ) durch die CPAP-Behandlung. Barnes et al. [S9] konnten hingegen keine signifikante Veränderung zwischen den beiden Gruppen finden. Weitere Informationen der Studien, die CPAP gegen ein orales Placebo verglichen, sind in Tabelle A3 (im Anhang) dargestellt.

#### **4.2.1.3.4 CPAP gegen Placebo-CPAP**

Sechs der Studien, die CPAP gegen Placebo-CPAP verglichen, betrachten den Endpunkt Epworth sleepiness scale (ESS). Davon wiesen drei der eingeschlossenen Arbeiten keine signifikanten Ergebnisunterschiede des ESS zwischen der CPAP und der Placebo-CPAP Therapie nach [S7], [S41], [S53]. Die anderen drei Arbeiten erzielten jedoch eine signifikante Verbesserung des ESS durch das CPAP gegenüber dem Placebo-CPAP [S48], [S57], [S65].

Drei der Studien untersuchten als Endpunkt den 36-item medical outcomes study questionnaire (SF-36). Dabei kamen zwei der Arbeiten zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen im SF-36 gab [S7], [S65]. Jenkinson et al. [S48] zeigten dagegen jedoch, dass CPAP dem Placebo CPAP in Teilen des SF-36 signifikant überlegen war ( $p < 0,0001$ ).

In drei der Arbeiten wurde die Wirkung von CPAP auf den Endpunkt functional outcomes of sleep questionnaire (FOSQ) überprüft. Alle Studien kamen zu dem Schluss, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieses Endpunktes zwischen den beiden Therapieformen zu eruieren waren [S73], [S78], [S105].

Der maintenance of wakefulness test (MWT) wurde als Endpunkt in zwei Studien betrachtet. Marshall et al. [S57] konnten im Endpunkt MWT keine signifikanten Besserungen im Vergleich zur Placebokontrolle nachweisen.

Jenkinson et al. [S48] konnten aber eine signifikante Überlegenheit des CPAPs gegenüber dem Placebo-CPAP in diesem Endpunkt zeigen ( $p < 0,005$ ).

Weitere Informationen über die hier aufgeführten Studien (CPAP gegen Placebo-CPAP) sind in Tabelle A4 (im Anhang) dargelegt.

#### **4.2.1.3.5 (Ar)modafinil + CPAP versus orales Placebo + CPAP**

Von den Studien, die (Ar)modafinil + CPAP gegen Placebo + CPAP überprüften, untersuchten fünf Arbeiten den Endpunkt CGI-C (clinical global impressions of change). Vier der Studien fanden eine signifikante Verbesserung durch die Medikamententherapie im Gegensatz zur Placebokontrolle [S13], [S44], [S77], [S89]. Bittencourt et al. [S12] konnten hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Therapie und der Placebokontrolle finden. Die Signifikanz wurde aber nur knapp verpasst ( $p = 0,07$ ).

In fünf der Arbeiten wurde ESS als Endpunkt betrachtet. In allen Studien konnte eine signifikante Besserung des ESS durch die Medikamente im Vergleich zur Placebokontrolle gefunden werden [S12], [S13], [S44], [S77], [S89].

Vier Studien betrachteten den MWT als Outcome. Drei der Studien zeigten eine signifikante Besserung in diesem Endpunkt durch die Medikamentenbehandlung im Gegensatz zur Kontrolle [S13], [S44], [S89]. Bittencourt et al. [S12] fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie und Kontrolle bei dem MWT.

Zwei der Arbeiten untersuchten den FOSQ als Endpunkt [S13], [S22]. Beide Studien zeigten, dass die Modafinil-Therapie der Placebokontrolle signifikant überlegen war.

In drei Studien wurde die tägliche CPAP Nutzung in Stunden begutachtet. Alle Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass sich die Nutzung in den Therapiegruppen und der Kontrollgruppen nicht signifikant unterschied [S12], [S13], [S77].

Die Tagesmüdigkeit wurde durch zwei Arbeiten untersucht. Beide kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Tagesmüdigkeit durch die Medikamententherapie signifikant verringerte.

In Tabelle A5 (im Anhang) sind weitere Informationen der Studien aufgeführt.

#### **4.2.1.3.6 Spezielle Zahnspangen gegen CPAP**

Vier der Studien, die den Therapieansatz einer speziellen Zahnspange gegen CPAP untersuchten, verwendeten den apnea hypopnea index (AHI) als Endpunkt. Alle vier Arbeiten zeigten, dass die CPAP-Therapie der Behandlung mit einer speziellen oralen Spange signifikant im AHI überlegen war [S9], [S31], [S51], [S86].

Bei drei Arbeiten wurde als Endpunkt der Epworth sleepiness scale (ESS) untersucht. Zwei dieser Studien wiesen nach, dass die CPAP-Behandlung der Therapie mit einer oralen Spange signifikant überlegen war [S31], [S51]. Barns et al. [S9] fanden dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen im Endpunkt ESS.

Zwei der eingeschlossenen Studien zur Behandlung Schlafapnoe mittels Zahnspange wählten als Endpunkt den FOSQ. Barns et al. [S9] konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen erzielen. Dagegen fanden Engelmann et al. [S31] heraus, dass beim Endpunkt FOSQ die CPAP-Therapie signifikant überlegen war ( $p < 0,001$ ).

Zwei Arbeiten betrachteten die minimale Sauerstoffsättigung (min. sO<sub>2</sub>) als Endpunkt. Barns et al. [S9] wiesen nach, dass die CPAP-Therapie der Therapie mit der Spange im Endpunkt minimale Sauerstoffsättigung signifikant ( $p < 0,05$ ) überlegen war. Lam et al. [S51] zeigten aber, dass die minimale Sauerstoffsättigung durch beide Therapieformen gleichermaßen signifikant gegenüber der Ausgangsbasis verbessert ( $p < 0,05$ ) wurden, sie sich aber nicht signifikant untereinander unterschieden.

Einen weiteren Überblick der eingeschlossenen Studien dieses Bereiches sind in Tabelle A6 (im Anhang) aufgeführt.

#### **4.2.1.3.7 CPAP gegen konservative Therapien**

Fünf der eingeschlossenen Arbeiten, die die Behandlung mit CPAP gegen konservative Therapien verglichen, untersuchten die Wirkung auf den Endpunkt Epworth sleepiness scale (ESS). Dabei kamen vier der Studien zu dem Ergebnis, dass die Therapiegruppen, die mit CPAP therapiert wurden, den konservativen Therapiegruppen im Endpunkt ESS signifikant überlegen waren [S6], [S18], [S51], [S88]. Monasterio et al. [S61] konnten dagegen keine

signifikante Besserung des ESS im Vergleich zur rein konservativen Behandlung nachweisen.

In drei der Studien wurde der Endpunkt apnea hypopnea index (AHI) getestet. Alle Arbeiten zeigten, dass die CPAP-Behandlung der konservativen Therapie signifikant überlegen war (alle  $p < 0,001$ ) [S35], [S51], [S61].

Zwei Arbeiten betrachteten einen Symptomscore als Endpunkt. Beide Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass das CPAP gegenüber der konservativen Therapie die Symptome signifikant verbesserte (alle  $p < 0,001$ ) [S6], [S61].

Zwei der eingeschlossenen Arbeiten beurteilten den Endpunkt Aufwach-Index (AI). Die Studien zeigten, dass die CPAP-Therapie in diesem Endpunkt signifikant überlegen war [S18], [S51].

Der Endpunkt multiple sleep latency test (MSLT) wurde von zwei der Studien geprüft. Hier zeigte sich bei beiden Studien, dass der MSLT durch keine der Therapien verbessert werden konnte [S61], [S88].

Einen Überblick der Studien, die CPAP gegen eine alleinige konservative Therapie untersuchten, stellt Tabelle A7 (im Anhang) dar.

#### **4.2.1.3.8 Verschiedene Therapien gegen CPAP**

##### **CPAP mit Kinnhaltegurt**

Bachour et al. [S5] prüften, ob die Verträglichkeit der CPAP-Therapie bei Patienten mit Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und/oder verstopfter Nase durch einen Kinnhaltegurt zu verbessern war. Durch die Verwendung eines Kinnhaltegurtes verringerten sich signifikant die Maskenundichtigkeiten ( $p < 0,05$ ) und es verringerte sich die Aufwachhäufigkeit ( $p < 0,05$ ). Der Endpunkt Schnarchdauer verlängerte sich signifikant ( $p < 0,005$ ).

##### **CPAP vs. Sildenafil bei erektiler Dysfunktion**

Perimenis et al. [S81], die die Therapieform CPAP gegen Sildenafil bei OSA-Patienten mit erektiler Dysfunktion untersuchten, betrachteten als Endpunkt eine Zunahme der sexuellen Versuche ( $p = 0,002$ ), erfolgreiche Versuche ( $p < 0,001$ ), erektile Funktion ( $p = 0,025$ ), Patientenzufriedenheit ( $p = 0,007$ ) und die Partnerzufriedenheit ( $p = 0,002$ ). Alle diese Punkte verbesserten sich signifikant, wobei die Sildenafil-Therapie der CPAP-Therapie überlegen war.



### **Nasale Maske gegen orale Maske (CPAP)**

Khanna et al. [S49] untersuchten CPAP mit nasaler Maske gegen CPAP mit oraler Maske. Die Compliance war für die orale Maske nicht signifikant besser ( $p > 0,05$ ) als für die nasale Maske. Die subjektive Bewertung durch die Patienten war nur im zweiten Monat der Studie signifikant besser ( $p \leq 0,04$ ). Daher kamen Khanna et al. [S49] zu dem Schluss, dass die oralen Masken genauso wirksam sind wie die nasalen, und dass sie zusätzlich weniger Nebenwirkungen verursachen.

### **CPAP gegen einen cervicomandibularen Unterstützungskragen**

Skinner et al. [S98] verglichen eine CPAP-Therapie gegen einen cervicomandibularen Unterstützungskragen. Der cervicomandibulare Unterstützungskragen konnte keine Effektivität hinsichtlich der Verbesserung des AHI und des Schnarch-Indexes zeigen, hingegen die CPAP Therapie diese signifikant verbesserte (AHI  $p < 0,001$ ; SI  $p = 0,009$ )

### **CPAP zuhause oder im Labor**

Fitzpatrick et al. [S35] untersuchten eine im Labor durchgeführte CPAP-Therapie gegen eine CPAP-Therapie, die zuhause durchgeführt wurde. Die Endpunkte Compliance, die subjektive und die objektive Beschwerdebesserung zeigten alle keine signifikanten Unterschiede. So kamen Fitzpatrick et al. zu dem Ergebnis, dass die CPAP-Therapie zuhause oder unter Laborbedingungen gleichermaßen effektiv ist.

### **Schulter/Kopferhöhungskissen gegen CPAP**

Skinner et al. [S97] testeten ein Schulter/Kopferhöhungskissen gegen eine CPAP-Therapie. Sie konnten zeigen, dass die CPAP-Therapie in dem Endpunkt AHI ( $p = 0,008$ ) signifikant überlegen war. Für die restlichen drei Endpunkte ESS ( $p = 0,686$ ), die Nebenwirkungen ( $p = 0,164$ ) und den FOSQ ( $p = 0,927$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearten gezeigt werden.

### **Chirurgische Therapieform TCRFTA gegen CPAP und gegen CPAP-Placebo**

Woodson et al. [S118] erzielten folgende Ergebnissen bei ihrer dreiarmligen Studie (TCRFTA vs. CPAP vs. Sham-Placebo): Im Endpunkt Vergrößerung der oberen Atemwege war die TCRFTA der CPAP-Therapie überlegen ( $p = 0,02$ ). Dagegen war die CPAP-Behandlung im Endpunkt AHI überlegen ( $p = 0,004$ ).

Beide Therapien konnten im Gegensatz zur Placebothherapie im FOSQ eine signifikante Überlegenheit zeigen. In den Endpunkten ESS und SNORE 25 waren beide Therapien aber nicht signifikant gegen die Placebokontrolle verbessert.

Weitere Informationen zu den hier aufgeführten Studien sind Tabelle A8 (im Anhang) zu entnehmen.

#### **4.2.1.4 Evidenzgrad**

Es wurden 48 Studien mit einem Evidenzgrad von 1b beurteilt, elf Studien mit 2b und eine Studie mit 3b. Der häufigste Grund für die Abwertung waren nicht eindeutig definierte Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs. Dies traf für zehn Studien zu [S5], [S21], [S32], [S35], [S47], [S50], [S59], [S65], [S87], [S90]. Zwei weitere Studien wurden aufgrund einer zu hohen Zahl an Therapieabbruchern (>30%) um einen Evidenzgrad abgewertet [S8], [S46]. Eine weitere Abwertung um einen Evidenzgrad wurde aufgrund einer zu geringen Teilnehmerzahl ( $n < 20$ ) vorgenommen [S59]. Weitere Charakteristika der Studien und die Evidenzgrade sind in den Tabellen A1 – 8 (im Anhang) aufgeführt.

#### **4.2.2 Metaanalysen zur obstruktiven Schlafapnoe**

Es wurden drei Metaanalysen zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe eingeschlossen. Alle schlossen prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien ein. Bei allen Arbeiten stellten Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe das Patientenkollektiv dar. Die Gesamtzahl der Patienten der Metaanalysen lag zwischen 282 [S4] und 745 [S79] Patienten. Insgesamt wurden 1445 Patienten in 28 Studien eingeschlossen.

Zwei Metaanalysen untersuchten eine CPAP-Behandlung gegen ein Placebo [S56], [S79]. Eine Metaanalyse untersucht CPAP gegen APAP [S4].

Marshall et al. [S56] schlossen sieben randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 418 Patienten in ihre Metaanalyse ein. Eine CPAP-Therapie wurde entweder mit einem Medikamentenplacebo oder einer konservativen Therapie oder mit einem Sham-Placebo-CPAP kontrolliert. Die Metaanalyse konnte folgende Ergebnisse zeigen: Die CPAP-Therapie verbesserte den ESS um 1,2 Punkte signifikant ( $p = 0,001$ ). Auch der MWT verbesserte sich unter der CPAP-

Behandlung um 2,1min ( $p = 0,011$ ). Beim MSLT konnte keine Veränderung unter der Therapie aufgezeigt werden.

Patel et al. [S79] schlossen in ihre Metaanalyse 12 randomisierte, kontrollierte Studien ein. CPAP wurde wie bei Marshall et al. [S56] ebenfalls entweder mit einem Medikamentenplacebo oder einer konservativen Therapie oder mit einem Sham-Placebo-CPAP verglichen.

In 11 Studien ( $n = 706$ ) wurde der Endpunkt ESS untersucht. Auch hier konnte eine signifikante Besserung durch CPAP gefunden werden (Reduzierung des ESS um 2,94 Punkte ( $p < 0.001$ )). Eine Subgruppenanalyse konnte auch für die sechs Studien, die nur Patienten mit schwerer OSA einschlossen, signifikante Änderungen des ESS zeigen (4,75;  $p < 0,001$ ). Die Subgruppenanalyse für Patienten mit leichter bis moderater OSA (fünf Studien) konnte aber keine signifikante Besserung zeigen (1,10/  $p = 0,08$ ). Wie bei Marshall et al. [S56] wurde der Endpunkt MWT durch die CPAP-Behandlung signifikant (hier um 0,93 Minuten ( $p = 0,04$ )) verbessert. Doch Patel et al. konnten anders als die obige Metaanalyse auch eine Verbesserung des Endpunktes MSLT unter der CPAP-Therapie aufzeigen (Verlängerung um 0,93 Minuten ( $p = 0,04$ )).

Ayas et al. [S4] schlossen in ihre Metaanalyse neun kontrollierte Studien mit einem Patientenkollektiv von 282 Patienten ein. In den Studien wurden APAP-Therapien gegen CPAP-Therapien untersucht. Bei diesem Vergleich konnte kein signifikanter Vorteil für eine der Therapien bezüglich des AHI (ES = - 0,2), des ESS Score (ES = 0,56) sowie für die kontinuierliche Anwendung ( $P = 0,28$ ) gefunden werden. APAP zeigte nur Vorteile beim mittleren Druck. Dieser lag unter APAP um 2,2 cmH<sub>2</sub>O niedriger als unter CPAP. Für den Endpunkt des mittleren Druckes wurde jedoch eine signifikante Heterogenität der eingeschlossenen Studien gefunden.

Alle drei in diesem Bereich eingeschlossenen Metaanalysen wurden mit dem Evidenzgrad 1a bewertet. Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4:** Charakteristika der Metaanalysen, die Melatonin gegen Placebo untersuchen.  
**Anz.** = Anzahl; **N** = insgesamt Patientenzahl; **überl.** = überlegene; **Ther.** = Therapie; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **APAP** = autoadjustable(auto-titrating) positive airway pressure; **CPAP** = continuous positive airway pressure;  
**ES** = effect sizes; **ESS** = Epworth sleepiness scale; **MSLT** = multiple sleep latency test; **MWT** = maintenance of wakefulness test;  
**ns** = nicht signifikant; **P** = Überschreitungswahrscheinlichkeit (Signifikanz-Test); **random.** = randomisiert; **Stud.** = Studien

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Population	Therapie	Stud. Anz.	N	Endpunkte	Effektmaß	Effekt	95%Konf. intervall	überl. Ther.	E
Ayas [S4]	2004	Kanada	random., kontrollierte Studie	Patienten mit OSA	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	9	282	1) ESS 2) AHI  3) mittlerer Druck 4) kontinuierliche Anwendung	1) Es 2) Es  3) Es 4) P	1) - 0,56 2) - 0,20  3) 2,2 4) 0,28	1) - 1,4 to 0,3 2) - 0,74 to 0,35 3) 1,9 to 2,5 4) - 0,16 to 0,57	1) ns 2) ns 3) G1 4) ns	1a
Marshall [S56]	2006	Australien	random. placebo- oder mit konservativen Methoden kontrollierte Studie	Patienten mit milder bis moderater OSA AHI 5-30	(G1) CPAP-Therapie vs. (G2) Placebo oder einer anderen konservativen Behandlung	7	418	1) ESS 2) MWT 3) MSLT	1) Es 2) Es 3)	1) 0,27 2) 0,21 3)	1) 0,5 to 1,9 2) 0,5 to 3,7 3) -1,0 to 0,6	1) G1 2) G1 3) ns	1a

Patel [S79]	2003	USA	random., kontrollierte Studien	Patienten mit OSA	(G1) CPAP vs. (G2) Placebo-Tablette oder Placebo-CPAP oder konservative Behandlung (z.B. Schlafhygiene)	11 (ESS) 8 (MSLT oder MWT)	706 482	1) ESS 2) MSLT or MWT	1) P 2) P	1) <0,001 2) = 0,04	1) 1,16 to - 4,26 2) 0,10 to 1,76	1) G1 2) G1	1a
-------------	------	-----	--------------------------------	-------------------	---	-------------------------------	------------	--------------------------	--------------	------------------------	--------------------------------------	----------------	----

### 4.2.3 Publikationen zur Therapie des Restless-Legs-Syndroms

Es wurden 55 Studien zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms bearbeitet. Darunter waren 43 kontrollierte Studien [S1], [S2], [S3], [S14], [S15], [S16], [S17], [S19], [S20], [S25], [S26], [S37], [S38], [S40], [S54], [S55], [S60], [S62], [S64], [S63], [S72], [S74], [S73], [S78], [S84], [S93], [S96], [S95], [S99], [S100], [S103], [S108], [S105], [S106], [S107], [S104], [S110], [S111], [S112], [S114], [S113], [S116], [S117] und zwölf Studien ohne Kontrollgruppe [S10], [S11], [S24], [S45], [S52], [S70], [S75], [S76], [S80], [S92], [S101], [S109]. Die kontrollierten Studien hatten alle ein prospektives, randomisiertes Design. Die Art der Randomisierung wurde nur in 17 der Studien beschrieben. Weitere Merkmale waren, dass 24 der Arbeiten in Form eines Paralleldesigns, 19 Studien in Form eines crossover Studiendesigns, 38 mit einer doppelten Verblindung und eine Studie einfach verblindet [S55] durchgeführt wurden. Die Basisvariablen und Risikofaktoren unter den Versuchsgruppen waren in den kontrollierten Studien bis auf in drei Studien unter den Versuchsgruppen gleichmäßig verteilt [S2], [S63], [S99]. Bei Solan et al. [S99] waren die Patienten in der Placebogruppe jünger und hatten einen höheren BMI im Vergleich zur Therapie. Auch der Anteil der Männer und Frauen, die Hautfarbe und Art der Dialyse war in den jeweiligen Gruppen unterschiedlich. Bei Allen et al. [S2] hatten die Patienten in der Ropinirol Gruppe signifikant höhere PLMS, PLMA, PLMW und Einschlafdauer. Bei Montplaisir et al. [S63] befanden sich nach Randomisierung mehr Frauen und Patienten mit einem höheren Durchschnittsalter in der Placebogruppe.

Bei den Studien ohne Kontrollgruppe wurden elf Arbeiten prospektiv durchgeführt. Eine Arbeit [S76] hatte ein retrospektives Design.

Zwei Studien wurden als dreiarmige Studien durchgeführt. Eisensehr et al. [S26] untersuchten zwei verschiedene Dosen Valproinsäure gegen Placebo und Montagna et al. [S62] untersuchten Clonazepam gegen Placebo und gegen eine Vibrations-Stimulation. Drei Studien wurden vierarmig durchgeführt. Winkelman et al. [S117] untersuchten drei verschiedene Dosen Pramipexol gegen Placebo. Stiasny-Kloster et al. [S96] testeten drei Dosen Rotigotin gegen Placebo und Stiasny-Kloster et al. [S95] prüften drei verschiedene Dosen Cabergolin gegen Placebo. Drei Arbeiten wurden fünfarmig durchgeführt. Garcia-Borreguero et al. [S38] untersuchten vier verschiedene Dosen

Sumanirol gegen Placebo, und Partinen [S78] testeten vier Dosen Pramipexol gegen ein Placebo. Polo et al. [S84] untersuchten eine L-Dopa/Cardidopa/Entacapon-Kombination mit drei verschiedenen Dosen gegeneinander, gegen eine L-Dopa/Cardiodopa (100/25) Kombination und eine Placebokontrolle. Eine Studie wurde sechsarmig durchgeführt. Oertel et al. [S73] testeten 5 Dosen Rotigotin gegeneinander und gegen eine Placebokontrolle.

#### **4.2.3.1 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden 4171 Patienten zur Behandlung des RLS in die Studien eingeschlossen. Die Patientenzahl variierte von 6 [S16], [S17], [S54], [S62], [S112] bis zu 381 Patienten [S15]. In 18 der Arbeiten wurde zur Ermittlung der notwendigen Patientenanzahl eine Fallzahlberechnung durchgeführt [S1], [S15], [S25], [S26], [S37], [S38], [S63], [S72], [S74], [S73], [S84], [S96], [S95], [S105], [S106], [S107], [S113], [S117].

Die untersuchten Personen waren alle RLS-Patienten. Fünf der Studien wählten neben der Diagnose RLS auch noch eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz als Einschlusscharakteristikum [S60], [S99], [S103], [S108], [S111]. Benes et al. [S10] schlossen Patienten mit schwerer RLS, die bereits mit Levodopa behandelt wurden, ein. Zwei Studien schlossen RLS Patienten mit bestehendem Eisendefizit in ihre Studienpopulation ein [S37], [S75]. Bei Ondo et al. [S76] stellten Patienten mit refraktärer RLS, bei denen schon mehrere Dopaminmedikamente als Therapeutikum versagten, die Studienpopulation dar. Collado-Seidel et al. [S19] schlossen RLS Patienten mit einer Zunahme der Beschwerden in der zweiten Nachthälfte ein. Sommer et al. [S92] untersuchten Patienten mit sekundärer RLS.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren bei 42 Studien eindeutig definiert. Bei den restlichen 13 Arbeiten waren die Angaben zum Patientenkollektiv nicht ausreichend [S10], [S25], [S37], [S52], [S54], [S60], [S62], [S70], [S76], [S80], [S92], [S109], [S112].

In vier Studien lag die Zahl der Therapieabbrecher (withdrawals) über 30%, was zu einer Abwertung führte. Bei den restlichen Arbeiten lag die Rate der withdrawals zwischen 0 und 25%. 16 der Studien gaben an Studienabbrecher

und -wechsler mit dem intention to treat Prinzip in das Ergebnis integriert zu haben.

#### **4.2.3.2 Durchgeführte Therapie**

Zur Therapie des RLS wurden vor allem medikamentöse Therapieansätze angewendet. Dabei wurden verschiedene Medikamentengruppen untersucht. Innerhalb der jeweiligen Gruppe wurden unterschiedliche Präparate getestet. Drei Studien untersuchten die Wirkung von Opioiden bei RLS Patienten: 50-150mg Tramadol [S52], 5-40mg Methadon [S76] und 2,5-5mg Oxycodon gegen Placebo [S114].

31 Arbeiten untersuchten als Medikamentengruppe Dopaminagonisten. Benes et al. [S10] führten zwei unkontrollierte Studien mit Lisurid 0,3 mg durch. Sieben Studien untersuchten Ropinirol gegen Placebo [S1], [S2], [S14], [S15], [S63], [S105], [S113]. Die verabreichten Dosen an Ropinirol lagen zwischen 0,25mg und 6mg. Happe et al. [S40] testeten 0,5mg Ropinirol gegen 300mg Gabapentin (Antiepileptikum). Garcia-Borreguero et al. [S38] testeten die Wirksamkeit von Sumanolol (Dopaminagonist) mit verschiedenen Dosen (0,5mg, 1mg, 2mg, 4mg) gegen eine Placebokontrolle. Drei Studien untersuchten die Wirkung von Cabergolin. Dabei verglichen zwei der Studien Dosen von 0,5mg-2mg Cabergolin gegen ein Placebo [S72], [S95]. Trenkwalder et al. [S104] führten an Patienten mit moderater bis schwerer RLS einen Vergleich von 2-3mg Cabergolin (Dopamin-D2-Agonisten) gegen 200-300 mg L-Dopa durch. Fünf Studien untersuchten die Wirkung von L-Dopa. Dabei verwendeten Walker et al. [S111] eine L-Dopa/Cardidopa (100/25mg) Kombination, Brodeur et al. [S17] und Trenkwalder et al. [S108] ein L-Dopa/Benserazid Präparat (100/25mg) bzw. (100-200/25-50mg) und Collado-Seidel et al. [S19] testeten 100-200mg regular release (rr) -L-Dopa + sustained-release (sr) -L-Dopa gegen rr-L-Dopa + Placebo. Polo et al. [S84] untersuchten eine L-Dopa/Cardidopa/Entacapon Kombination mit drei verschiedenen Dosen gegeneinander, gegen eine L-Dopa/Cardidopa (100/25) Kombination und gegen eine Placebokontrolle. Vier Arbeiten untersuchten die Wirkung von Pergolid. Staedt et al. [S93] verglichen 0,125mg Pergolid gegen 250mg L-Dopa + Carbidopa, zwei der Studien verglichen Pergolid mit Dosen von 0,05mg-0,75mg gegen Placebo [S25], [S106] und Wetter et al. [S116] untersuchten 0,05mg-0,75mg Pergolid + 20mg



Domperidon gegen Placebo. Sechs Studien testeten Pramipexol gegen ein Placebo. Vier dieser Studien untersuchten Pramipexoldosen von 0,125mg-1,5mg gegen Placebo [S55], [S64], [S74], [S78]. Winkelman et al. [S117] untersuchten in einer vierarmigen Studie 0,25mg gegen 0,5mg gegen 0,75mg Pramipexol gegen Placebo und Trenkwalder et al. [S107] testeten die Fortsetzung einer optimalen Pramipexol-Therapie gegen den Wechsel auf Placebo. Zwei der Arbeiten untersuchten Rotigotin, dabei testeten Stiasny-Kolster et al. [S96] in einer vierarmigen Studie 1,125mg, 2,25mg und 4,5mg Rotigotin gegen Placebo und Oertel et al. [S73] in einer fünfarmigen Studie 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg und 4mg Rotigotin gegen Placebo. Walters et al. [S112] untersuchten die Wirkung von 7,5mg Bromocriptin gegen ein Placebo.

Neun Studien testeten die Wirkung von Antiepileptika auf die Symptomatik des RLS: 600mg Valproinsäure gegen 200mg L-Dopa gegen Placebo [S26], zwei Studien testeten Carbamazepin gegen Placebo (200-600mg Carbamazepin [S54], 100-300mg Carbamazepin [S100]), zwei Studien überprüften Gabapentin gegen Placebo (600-2400mg Gabapentin [S37], 300mg Gabapentin [S103]), eine Studie verglich 300 mg Gabapentin vs. 0,5mg Ropinirol (Dopaminagonist) [S40], eine Arbeit verglich 200mg Gabapentin vs. 125mg L-Dopa [S60], eine Studie 25-100mg Topiramate ohne Kontrolle [S80] und eine Studie 305mg Pregabalin ohne Kontrolle [S92].

In weiteren fünf Studien wurde die Wirksamkeit von Eisen auf das Restless-Legs-Syndrom getestet. Darunter waren zwei kontrollierte Studien: Davis et al. [S20] behandelten RLS Patienten mit 325 mg Ferrous D Sulfat und verglichen es mit Placebo und Solan et al. [S99] testeten die Therapie mit einer Einmalinfusion von 1000mg Eisen gegen eine Placebokontrolle. Die restlichen drei Eisentherapien wurden unkontrolliert durchgeführt: Einzelgabe 1000mg Eisen-Dextran i.v. [S24], 3 x 200mg Eisen-Sulfat pro Tag [S75] und Einmalgabe Intrafer i.v. [S70].

Zwei Studien untersuchten die Wirkung von Benzodiazepinen. Beide Studien verglichen Clonazepam mit Placebo (0,5mg [S16] und 1g [S62]).

Außerdem wurden noch weitere Medikamente untersucht: 10 mg Zolpidem (benzodiazepinähnlich) [S11], 100-200mg Amantadin (Antiparkinson-medikament) [S109], 12,4mmol Magnesium [S45], 4-60mg  $\alpha$ -Dihydroergocriptin

(Migränemedikament) [S101] und 0,1-1,0mg Clonidin (Antisymphotonikum) gegen Placebo [S110].

Eine Studie verwendete keinen medikamentösen Ansatz, sondern untersuchte die Wirkung von Fitnesstraining gegen eine Kontrollgruppe bei RLS [S3].

Die Behandlungsdauer der einzelnen Studien variierte von einer Einzelgabe [S24], [S55], [S99], [S70] bis zu zwei Jahren [S52].

#### **4.2.3.3 Untersuchte Endpunkte**

##### **4.2.3.3.1 Opioid Therapie bei RLS**

Lauerma et al. [S52] fanden nach Beginn einer unkontrollierten Tramadol-Therapie eine signifikante Verbesserung ( $p = 0.039$ ) der RLS- Symptome gegenüber den Ausgangswerten.

Ondo et al. [S76] konnten ebenfalls mit einer Methadon-Therapie eine Verbesserung der Symptomatik erreichen. 17 der 27 Patienten, die die Methadon-Therapie weiter fortführten, verspürten alle eine Besserung der RLS-Symptome um mindestens 75%. Weiterhin überprüften Ondo et al. [S76], ob die Methadon-Therapie bei RLS-Patienten Abhängigkeit hervorrief. Nur einer der 27 Patienten zeigte Symptome der Abhängigkeit.

Auch Walters et al. [S114] konnten eine Abmilderung von RLS-Symptomen finden: Oxycodon (Opioid) war gegenüber der Ausgangsbasis und der Placebokontrolle signifikant überlegen in den Endpunkten subjektive motorische Unruhe, Schlafeffektivität ( $p < 0,006$ ), Aufwachhäufigkeit, Beinbewegungen ( $p < 0,009$ ), subjektive Tagesschläfrigkeit ( $p < 0,03$ ) und PLMS (periodic limb movements during sleep) ( $p < 0,04$ ).

Die folgende Tabelle A9 (im Anhang) beinhaltet weitere Informationen über die Studien, die eine Opioid Therapie bei RLS untersuchten.

##### **4.2.3.3.2 Dopaminagonisten als Therapie für RLS**

Sieben der Studien, die Dopaminagonisten als RLS-Therapie betrachteten, untersuchten als Endpunkt die Einschlafdauer. Drei der Arbeiten zeigten, dass die Dopaminagonisten die Einschlafdauer signifikant gegenüber dem Placebo verkürzen konnten [S2], [S17], [S78]. Dabei wiesen Partinen et al. [S78], die vier unterschiedliche Dosen Pramipexol gegen Placebo untersuchten, nach,

dass drei der Dosen (0,125mg, 0,50mg und 0,75mg) Placebo die Einschlafdauer signifikant verringerten. Für die Dosis 0,25mg konnte sie aber keine signifikante Verkürzung zeigen. Polo et al. [S84] zeigten, dass nur die höchste Dosis L-Dopa (150mg) zu einer signifikanten Verkürzung der Einschlafdauer führte. Bei niedrigeren Dosen (100mg oder 50mg) konnte ein derartiger Effekt nicht nachgewiesen werden. Die restlichen drei Studien fanden jedoch keine signifikante Verminderung der Einschlafdauer durch eine Dopaminagonisten-Therapie [S10], [S64], [S108].

In sieben Arbeiten wurde der Endpunkt Epworth sleepiness scale (ESS) untersucht. Alle Studien konnten übereinstimmend keine signifikanten Verbesserungen durch die Dopaminagonisten gegenüber den Kontrollgruppen im ESS erzielen [S1], [S38], [S40], [S78], [S96], [S107], [S117].

Sechs der Studien wählten Schlafeffizienz als Endpunkt. Dabei zeigten drei der Studien eine signifikante Verbesserung der Schlafeffizienz gegenüber der Kontrolltherapie [S25], [S72], [S116]. Dagegen konnten die anderen drei Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen aufzeigen [S55], [S78], [S112].

Zwölf Studien betrachteten als Endpunkt den clinical global impressions-improvement scale (CGI-I: vom Arzt durchgeführte 7-Punkte Skala zur Bewertung der Verbesserung bzw. Verschlechterung der Erkrankung des Patienten im Vergleich zur Ausgangsbasis). Elf der Arbeiten kamen dabei zu dem Schluss, dass die CGI-I durch eine Therapie mit Dopaminagonisten signifikant gegenüber der Placebothherapie verbessert wurde [S15], [S63], [S74], [S73], [S78], [S96], [S105], [S106], [S107], [S113], [S117]. Stiasny-Kolster et al. [S96], die die Wirksamkeit drei verschiedener Dosen Rotigotin (1,125mg, 2,25mg, 4,5mg) gegen Placebo verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass nur die Dosis von 4,5mg eine signifikante Verbesserung im CGI-I zeigen konnten. Im Gegensatz zu den übrigen Arbeiten konnten Garcia-Borreguero et al. [S38] keine signifikante Überlegenheit des von ihnen untersuchten Dopaminagonisten (Sumanolol) gegenüber der Kontrolltherapie im Endpunkt CGI-I finden ( $p > 0,05$ ).

Fünf der Arbeiten betrachteten die Wirkung auf den Endpunkt clinical global impressions of severity scale (CGI-S: vom Arzt durchgeführte 7-Punkte Skala zur Bewertung des Schweregrades der Erkrankung des Patienten zur Zeit der

Bewertung). Alle Studien zeigten, dass die Therapie mit Dopaminagonisten gegenüber der Placebokontrolle eine signifikante Verbesserung im Endpunkt CGI-S herbeiführte [S72], [S78], [S108], [S107], [S116].

Die patient global impression scale (PGI: vom Patienten durchgeführte 7-Punkte-Skala, in der die Patienten ihre Symptomatik von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“ einstufen) wurde in zwei Studien betrachtet. Beide Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass durch die Dopaminagonisten die PGI signifikant gegenüber der Placebokontrolle verbessert wurde [S106], [S107].

14 Studien wählten als Endpunkt den international restless legs severity scale (IRLS: von der International RLS study group (IRLSSG) herausgegebener Fragebogen mit 10 Punkten, in der der Patient den Schweregrad seiner Erkrankung einstuft). Elf der Studien kamen im IRLS zu dem Schluss, dass die Dopaminagonisten den IRLS signifikant gegenüber der Placebothherapie verbesserten [S15], [S63], [S72], [S74], [S96], [S95], [S105], [S106], [S107], [S113], [S117]. Stiasny-Kolster et al. [S96] wiesen bei ihrem Vergleich von drei Dosen Rotigotin gegen Placebo nur eine signifikante Verbesserung des IRLS durch die höchste Dosis 4,5mg nach ( $p < 0,01$ ). Trenkwalder et al. [S104] untersuchten Cabergolin gegen L-dopa. Sie zeigten dabei, dass die Cabergolin-Therapie der Therapie mit L-dopa im Endpunkt IRLS signifikant überlegen war ( $p < 0,0001$ ). Happe et al. [S40], die Gabapentin gegen Ropinirol untersuchten, konnten für keine der beiden Therapien eine Überlegenheit zeigen. Garcia-Borreguero et al. [S38] konnten im Gegensatz zu den anderen Arbeiten, die Dopaminagonisten gegen Placebo testeten, keinen signifikanten Unterschied im IRLS aufzeigen.

14 der Studien untersuchten die Schlafzeit als einen ihrer Endpunkte. Von diesen wiesen acht der Arbeiten, die einen Dopaminagonisten gegen Placebo verglichen, nach, dass es keinen signifikanten Unterschied der Schlafdauer zwischen den beiden Therapiegruppen gab [S2], [S10], [S17], [S55], [S64], [S84], [S106], [S112]. Dagegen zeigten aber vier der Studien eine signifikante Verlängerung der Schlafzeit im Gegensatz zur Placebothherapie [S72], [S78], [S108], [S116]. Partinen et al. [S78] konnten jedoch nur für die Dosis 0,5mg Pramipexol eine signifikante Verlängerung der Schlafzeit zeigen, nicht für die anderen getesteten Dosen (0,125mg, 0,25mg, 0,75mg). Happe et al. [S40] testeten Gabapentin gegen Ropinirol. Gabapentin konnte gegenüber der

Ropinirol-Therapie die Schlafzeit signifikant verlängern ( $p < 0,05$ ). Staedt et al. [S93] wiesen nach, dass beim Vergleich zwischen Pergolid und L-Dopa/Cardiodopa durch die Pergolid-Therapie eine signifikant längere Schlafzeit erreicht werden konnte.

Von sieben Arbeiten wurde der periodic limb movements during time in bed-index (PLM-I: periodische Bein- oder Armbewegungen pro Stunde verbrachter Zeit im Bett) untersucht. Sechs der Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass die Dopaminagonisten der Placebokontrolle in der Reduktion des PLM-I signifikant überlegen waren [S15], [S72], [S78], [S108], [S106], [S116]. Collado-Seidel et al. [S19] verglichen rr-L-Dopa + sr-L-Dopa mit rr-L-Dopa + Placebo. Dabei zeigten sie auf, dass die rr + sr-Therapie den PLM-I signifikant gegenüber der anderen Therapie verringerte ( $p < 0,0001$ ).

Sechs Arbeiten überprüften den Endpunkt periodic limb movements during sleep (PLMS: die Gesamtzahl periodischer Bein u/o Armbewegungen, die während der Schlafzeit auftreten). Von diesen zeigten fünf der Studien, dass die Dopaminagonisten der Kontrolltherapie signifikant überlegen waren [S25], [S38], [S84], [S111], [S112]. Garcia-Borreguero et al. [S38], die vier verschiedene Dosen Sumanolol gegen eine Placebokontrolle untersuchten, konnten jedoch nur für die höheren Dosen 2,0mg und 4,0mg eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Placebokontrolle aufzeigen. Happe et al. [S40] konnten bei ihrer Studie, die Ropinirol gegen Gabapentin untersuchte, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des PLMS zeigen.

Von acht Studien wurde der Endpunkt periodic limb movements during sleep-arousal-index (PLMS-AI: Anzahl von periodischen Bein- u/o Armbewegungen pro Stunde Schlafzeit, die mit Aufwachen verknüpft sind) untersucht. Sieben Arbeiten sahen die Therapie mit Dopaminagonisten gegenüber der Placebokontrolle als signifikant überlegen im PLMS-AI an [S2], [S10], [S14], [S72], [S108], [S106], [S116]. Happe et al. [S40] zeigten bei dem Vergleich zwischen Ropinirol gegen Gabapentin eine signifikante Überlegenheit des Antiepileptikums Gabapentin im PLMS-AI.

In sieben Studien wurde der Endpunkt periodic limb movements during sleep-index (PLMS-I: periodische Bein- u/o Armbewegungen pro Stunde während der Gesamtschlafzeit) untersucht. Sechs der Arbeiten fanden eine signifikante Verbesserung dieses Indexes durch die Dopaminagonisten-Behandlung im

Vergleich zur Placebo-Therapie [S2], [S14], [S55], [S64], [S72], [S112]. Happe et al. [S40], die Ropinirol mit Gabapentin verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass keine der beiden Therapien der anderen im PLMS-I überlegen war.

Zwei Arbeiten betrachteten den periodic limb movements wake-index (PLMW-I: Gesamtzahl der periodischen Bein- u/o Armbewegungen während des Wachseins pro Stunde) als Endpunkt. Beide Studien kamen zu dem Schluss, dass die Dopaminagonisten der Placebo-Behandlung signifikant überlegen waren [S2], [S64].

Der Endpunkt Schlafstörungen wurde in vier Studien untersucht. Alle Studien wiesen nach, dass die Schlafstörungen signifikant weniger wurden unter der Dopaminagonistentherapie im Vergleich zum Placebo [S15], [S74], [S105], [S113].

In drei Studien wurde der 36-item medical outcomes study questionnaire (SF-36) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Zwei der Studien sahen eine signifikante Besserung anhand des Fragebogens und somit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Dopaminbehandlung im Gegensatz zur Placebobehandlung [S63], [S113]. Trenkwalder et al. [S105] fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien in diesem Endpunkt.

Weitere acht Studien wählten als einen ihrer Endpunkte die Lebensqualität, welche durch verschiedene Fragebögen und Skalen erfasst wurden. Sechs dieser Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass die Lebensqualität durch Dopaminagonisten signifikant gesteigert wurde [S63], [S105], [S106], [S107], [S113], [S116]. Oertel et al. [S73] fanden bei ihrer fünfarmigen Studie nur eine signifikante Steigerung der Lebensqualität mit einer Dosis von 3,0mg Rotigotin. Collado-Seidel et al. [S19] konnten dagegen jedoch keine Unterschiede zwischen Dopaminagonisten und Placebo hinsichtlich der Lebensqualität aufzeigen.

Vier Arbeiten untersuchten die Tagesmüdigkeit als einen ihrer Endpunkte. Drei der Studien, die Dopaminagonisten gegen Placebo testeten, kamen zu dem Ergebnis, dass die Dopaminagonisten die Tagesmüdigkeit signifikant senkten [S74], [S105], [S113]. Collado-Seidel et al. [S19], die rr-L-Dopa + sr-L-Dopa gegen rr-L-Dopa + Placebo verglichen, fanden heraus, dass die rr-L-Dopa + sr-L-Dopa-Therapie die Tagesmüdigkeit signifikant verminderte.

In drei Studien wurde der Endpunkt RLS-6 (Einstufung des Schweregrades der Symptome der Erkrankung zu vier Zeitpunkten während des Tages und der Nacht sowie die Tagesmüdigkeit und die Schlafzufriedenheit durch die Patienten) untersucht. Alle drei Arbeiten konnten signifikante Verbesserungen im RLS-6 erzielen [S96], [S95], [S107]. Stiasny-Kolster et al. [S96] untersuchten dabei vier verschiedene Dosen Rotigotin. Von diesen konnte nur die höchste Dosis 3,5mg eine signifikante Verbesserung des RLS-6 gegenüber der Placebokontrolle erzielen.

Drei der Arbeiten untersuchten den Endpunkt Aufwach-Index (AI). Brodeur et al. [S17] konnten keine signifikante Verbesserung des AI im Vergleich zur Kontrollgruppe finden. Happe et al. [S40] fanden heraus, dass Ropinirol (Dopaminagonist) Gabapentin (Antiepileptikum) signifikant im Endpunkt AI überlegen war. Collado-Seidel et al. [S19], die rr-L-Dopa +sr-L-Dopa gegen rr-L-Dopa + Placebo testeten, wiesen nach, dass rr-L-Dopa + sr-L-Dopa der anderen Therapie signifikant überlegen war im AI.

Zwei der Studien testeten den Endpunkt Schlafquantität. Beide Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass die Schlafquantität durch die Dopaminagonisten im Gegensatz zur Kontrolltherapie signifikant verbessert wurde [S105], [S113].

Weitere Studieninformationen sind in Tabelle A10 (im Anhang) aufgeführt.

#### **4.2.3.3.3 Antiepileptika-Behandlung für RLS-Patienten**

Zwei der Arbeiten, die Antiepileptika gegen eine Placebobehandlung testeten, untersuchten einen Symptom-Score als Endpunkt. Beide Studien zeigten, dass die Antiepileptika-Therapie dem Placebo in der Verbesserung des Scores signifikant überlegen war [S26], [S103].

In zwei Studien wurde periodic limb movements during sleep (PLMS) als Endpunkt betrachtet. PLMS steht für periodische Bein- oder Armbewegungen, die in bestimmten Schlafintervallen auftreten. Garcia- Borreguero et al. [S37] fanden heraus, dass Gabapentin gegenüber der Placebo-Therapie die Häufigkeit der PLMS signifikant verringerte ( $p < 0,05$ ). Auch Happe et al. [S40] wiesen eine signifikante Besserung der PLMS durch ein Antiepileptikum gegenüber der Ausgangsbasis nach. Sie verglichen dabei Gabapentin (Antiepileptikum) gegen Ropinirol (Dopaminagonisten). Zwischen den beiden Therapieformen wurde jedoch kein signifikanter Wirkungsunterschied gefunden.

Den Endpunkt RLS-Symptome untersuchten zwei der Arbeiten. Micozkadioglu et al. [S60] fanden heraus, dass Gabapentin (Antiepileptikum) gegenüber L-Dopa (Dopaminagonist) in der Verringerung der RLS-Symptome signifikant überlegen war. Sommer et al. [S92] wiesen nach, dass das Antiepileptikum Pregabalin eine signifikante Besserung der RLS-Symptome gegenüber der Ausgangsbasis erzielen konnten. Sie führten ihre Arbeit ohne eine Kontrollgruppe durch, konnten so also nur gegen die Ausgangsbasis testen. Die restlichen nicht übereinstimmenden Endpunkte und weitere Informationen zu den Studien sind in Tabelle A11 (im Anhang) aufgeführt.

#### **4.2.3.3.4 Eisentherapie bei RLS**

Davis et al. [S20] konnten keine signifikanten Unterschiede in der Schlafqualität, Aufwachen durch RLS und der Lebensbeeinflussung durch RLS zwischen der Ferrous Sulfat 325mg Therapie und der Placebokontrolle finden.

Solan et al. [S99] konnten durch eine i.v. Eisentherapie (Einmalgabe) bei dialysepflichtigen RLS-Patienten eine signifikante Besserung der RLS-Symptome nach 1 Woche ( $p = 0.03$ ) und nach 2 Wochen ( $p = 0.01$ ) gegen die Placebokontrolle feststellen. Bei einer weiteren Kontrolle nach vier Wochen waren aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie und der Kontrolle mehr auszumachen.

Earley et al. [S24] verabreichten in einer unkontrollierten Studie RLS-Patienten eine Einmaldosis von 1000mg Eisen-Dextran i.v.. Sie wiesen nach, dass die Eisengabe eine signifikante Verbesserung des global rating scale (GRS) ( $p < 0,002$ ), des PLMS/h ( $p = 0,01$ ), der RLS-Dauer in 24 Stunden ( $p < 0,001$ ) und der totalen Schlafzeit ( $p = 0,025$ ) bewirkte. Sechs der zehn teilnehmenden RLS-Patienten waren Responders, bei denen die Wirkung im Durchschnitt für 11,3 Monate anhielt.

O'Keeffe et al. [S75] untersuchten bei älteren RLS-Patienten mit Eisenmangel die Wirkung von 3x täglich 200mg Eisen-Sulfat. Der RLS-Schweregrad-Score verringerte sich nach Therapiebeginn durchschnittlich um zwei Punkte (von fünf auf drei).

Nordlander et al. [S70] testeten die Wirkung einer Einmalgabe von Intrafer i.v. auf RLS Patienten. Intrafer verbesserte effektiv die RLS-Symptome.



Weitere Informationen zu den vorstehend aufgeführten Studien sind der Tabelle A12 (im Anhang) zu entnehmen.

#### **4.2.3.3.5 Weitere verschiedene Therapieformen für RLS**

##### **Benzodiazepin/benzodiazepinähnliche Therapie für RLS**

Benzerra et al. [S11] untersuchten die Wirkung von Zolpidem 10mg (benzodiazepinähnlich) auf RLS Patienten. Alle Patienten erfuhren Symptombesserungen unter der Therapie. Es wurde aber keine Angabe zur Signifikanz angeführt.

Boghen et al. [S16] untersuchten Clonazepam (Benzodiazepin) vs. Placebo bei Patienten mit RLS. Clonazepam konnte keine signifikante Beschwerdeverbesserung gegenüber der Placebogruppe erzielen.

##### **Vibrations-Stimulation als RLS-Therapie**

Montagna et al. [S62] testeten die Wirkung von 1mg Clonazepam gegen Placebo und gegen eine Vibrations-Stimulation. In dem Endpunkt Dysästhesien der Beine war Clonazepam dem Placebo und der Vibrations-Stimulation signifikant überlegen ( $p < 0,05$ ). Die Schlafqualität wurde auch durch Clonazepam signifikant gegenüber der Placebo-Kontrolle verbessert ( $p < 0,05$ ), nicht aber gegenüber der Vibrations-Stimulation. Die Beinbewegungen wurden nicht signifikant verbessert.

##### **Fitnessstraining als Behandlung für RLS**

Aukerman et al. [S3] zeigten bei RLS Patienten beim Vergleich Fitnessstraining gegen eine Kontrollgruppe, dass das Fitnessstraining der Kontrollgruppe nach 6 und 12 Wochen bei der Verbesserung der RLS-Symptome überlegen war.

##### **Antiparkinsonmedikament für RLS Patienten**

Virgilio et al. [S109] zeigten in ihrer nicht kontrollierten Studie, dass Amantadin eine signifikante Verbesserung der RLS-Skala sowie subjektiven Bewertung des RLS gegen die Ausgangsbasis bewirkte.

##### **Magnesium als RLS-Therapieform**

Hornyak et al. [S45] fanden heraus, dass Magnesium eine signifikante Wirkung auf die Schlafeffektivität ( $p = 0.008$ ), die totale Schlafdauer ( $p = 0.015$ ) und den PLMS - Aufwach - Index ( $p = 0.018$ ) gegenüber der Ausgangsbasis erzielen konnte.

### **Migränemedikament als Behandlung von RLS**

Tergau et al. [S101] zeigten, dass eine  $\alpha$ -Dihydroergocryptin Behandlung bei RLS-Patienten eine Besserung aller Beschwerden ( $p = 0.0001$ ), der RLS-Symptome ( $p = < 0.05$ ), der Schlaf- ( $p = 0,011$ ) und Einschlafdauer ( $p = 0.025$ ) erzielte.

### **Antisymphotonika Therapie für RLS**

Wagner et al. [S110] untersuchten die Wirkung von Clonidin bei RLS-Patienten gegen eine Placebo-Behandlung. Clonidin war in den Endpunkten Beinbewegungen, motorische Unruhe, Tagesschläfrigkeit und Einschlafdauer der Placebo-Therapie überlegen. Die Placebo-Behandlung und die Ausgangsbasis erzielten dagegen signifikant bessere Ergebnisse bei der REM-Schlafdauer ( $p = 0,001$ ).

### **Gabapentin gegen Ropinirol**

Happe et al. [S40] verglichen Gabapentin gegen Ropinirol. Dabei konnten beide Medikamente gegenüber der Ausgangsbasis signifikante Verbesserungen in der international restless legs syndrome study group (IRLSSG) ( $p \leq 0,018$ ), im PLMS ( $p < 0,03$ ) und im PLMS-I (periodic limb movements during sleep-index: periodische Bein- oder Armbewegungen pro Stunde während der Gesamtschlafzeit) ( $p < 0,02$ ) zeigen. Im Epworth sleepiness scale (ESS) konnte keine der beiden Therapien eine Verbesserung erreichen. Nur Gabapentin konnte zur Ausgangsbasis eine signifikante Senkung im PLMS-AI (periodic limb movements during sleep-arousal-index: Anzahl von periodischen Bein- oder Armbewegungen pro Stunde Schlafzeit, die mit Aufwachen verknüpft sind) zeigen ( $p = 0,017$ ) sowie auch im gesamten Aufwach-Index (AI) ( $p = 0,025$ ). Ropinirol hingegen brachte sogar eine signifikante Steigerung und somit eine Verschlechterung des AI hervor ( $p = 0,028$ ). Gabapentin war ebenfalls im Schlaf der Ropinirol-Therapie überlegen, denn die totale Schlafzeit verlängerte sich signifikant ( $p < 0,05$ )

In der Tabelle A13 (im Anhang) können weitere Informationen der Studien betrachtet werden.

#### **4.2.3.4 Evidenzgrad**

28 Studien wurden mit dem Evidenzgrad 1b bewertet, zehn mit einem Evidenzgrad von 2b, fünf mit 3b und 12 mit 4. Am häufigsten führte das Fehlen

einer Kontrollgruppe zur Abwertung. Das Fehlen jeglicher Kontrollgruppe führt zu einer Abwertung auf den Evidenzgrad 4. Dieses traf für zwölf Studien zu [S10], [S11], [S24], [S45], [S52], [S70], [S75], [S76], [S80], [S92], [S101], [S109]. Bei acht Arbeiten kam es zu einer Abwertung um einen Evidenzgrad aufgrund einer zu geringen Teilnehmerzahl ( $< 20$ ) [S16], [S17], [S25], [S40], [S54], [S62], [S111], [S112]. Weitere fünf Studien wurden wegen nicht eindeutig definierten Ein- und Ausschlusskriterien um einen Evidenzgrad abgewertet [S25], [S37], [S54], [S62], [S112]. Vier Studien wurden wegen nicht eindeutig definierter oder inadäquater Endpunkte um einen Evidenzgrad abgewertet [S60], [S93], [S100], [S103]. Drei weitere Studien wurden aufgrund einer zu hohen Zahl an Therapieabbruchern  $> 30\%$  um einen Evidenzgrad abgewertet [S3], [S104], [S111].

#### **4.3 Eigene Metaanalysen zur Therapie der Schlafapnoe**

Das Vorhandensein der Voraussetzungen für den Einschluss in eine Metaanalyse wurde für die in die Übersicht eingeschlossenen Arbeiten überprüft. Lediglich Primärstudien aus dem Bereich der Therapie der Schlafapnoe konnten diese Bedingungen erfüllen und somit Berechnungen durchgeführt werden. So wurden für den Vergleich APAP vs. CPAP Therapie Metaanalysen für acht Endpunkte berechnet. Im Bereich CPAP vs. Placebo/konservative Therapie wurden Berechnungen für vier Endpunkte durchgeführt.

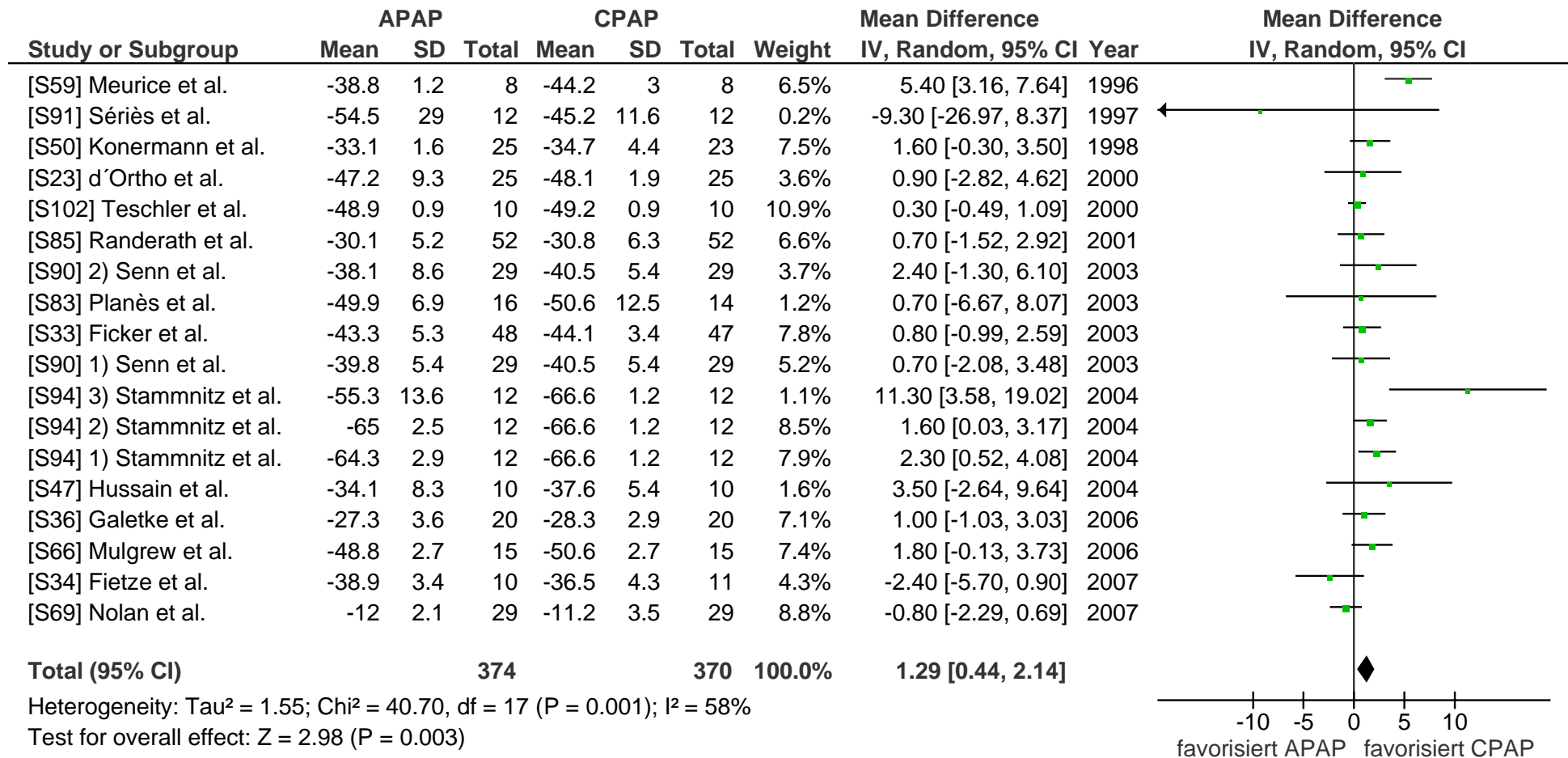
##### **4.3.1 Metaanalysen zur Therapie mittels APAP vs. CPAP**

Es wurden Metaanalysen zur Therapie mittels APAP vs. CPAP zu folgenden Endpunkten berechnet: AHI, Aufwach-Index, Nutzung pro Nacht, ESS, minimale Sauerstoffsättigung, mittlere Sauerstoffsättigung, mittlerer Druck und Schlafzeit.

##### **Metaanalyse des Endpunktes AHI**

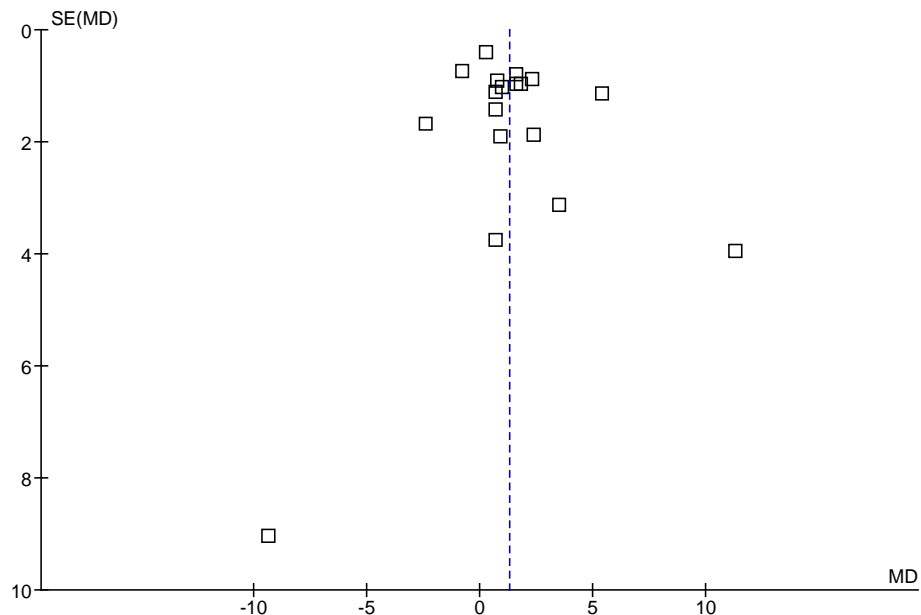
In der Metaanalyse zum Endpunkt AHI wurden die Originaldaten von 15 Primärstudien eingeschlossen [S23], [S33], [S34], [S36], [S47], [S50], [S59], [S66], [S68], [S83], [S87], [S90], [S91], [S94], [S102]. Aufgrund des mehrarmigen Studiendesigns der Arbeiten [S90] und [S94] wurden die verschiedenen Arme als eigenständige Substudien in die Metaanalyse aufgenommen. So gingen zwei Substudien der Studie [S90] und drei

Substudien der Arbeit [S94] ein. Insgesamt wurden somit 18 Studien in die Berechnung eingeschlossen. Der AHI wurde durch CPAP um 1,29 Ereignisse pro Stunde im Vergleich zur APAP-Therapie mehr gesenkt (95% Konfidenzintervall (KI): [+0,44, +2,14]). Das Ergebnis ist in Tabelle 5 dargestellt.



**Tabelle 5:** Forest plot des Endpunktes **AHI** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.

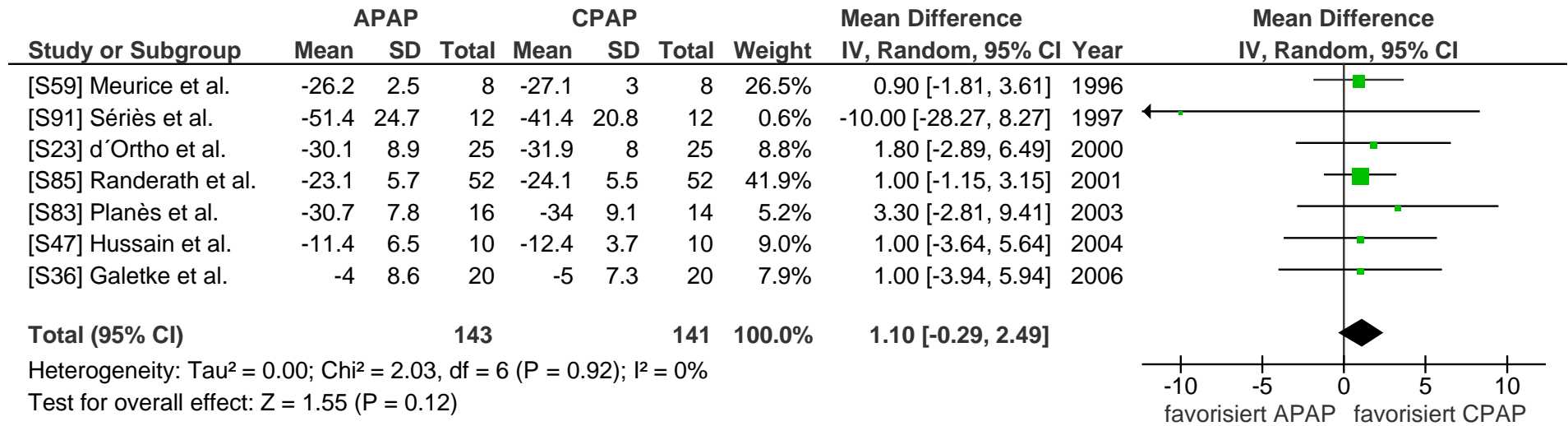
Aufgrund des durchgeführten Funnel plots für den Endpunkt AHI wurde kein Hinweis auf das Vorhandensein eines Publikationsbias gefunden. Siehe auch Abbildung 4.



**Abb. 4:** Funnel plot des Endpunktes **AHI** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.

### **Metaanalyse des Endpunktes Aufwach-Index**

Für den Endpunkt Aufwach-Index wurden die Daten von sieben Studien in die Metaanalyse eingeschlossen [S23], [S36], [S47], [S59], [S83], [S87], [S91]. Es existierte kein signifikanter Unterschied des Aufwach-Indexes nach Therapie mit CPAP oder APAP (es zeigte sich eine Verringerungstendenz um 1,1 Ereignisse pro Stunde vom CPAP vs. APAP, 95% KI: [-0,29, +2,49]). Tabelle 6 stellen die Ergebnisse zum Endpunkt Aufwach-Index da.

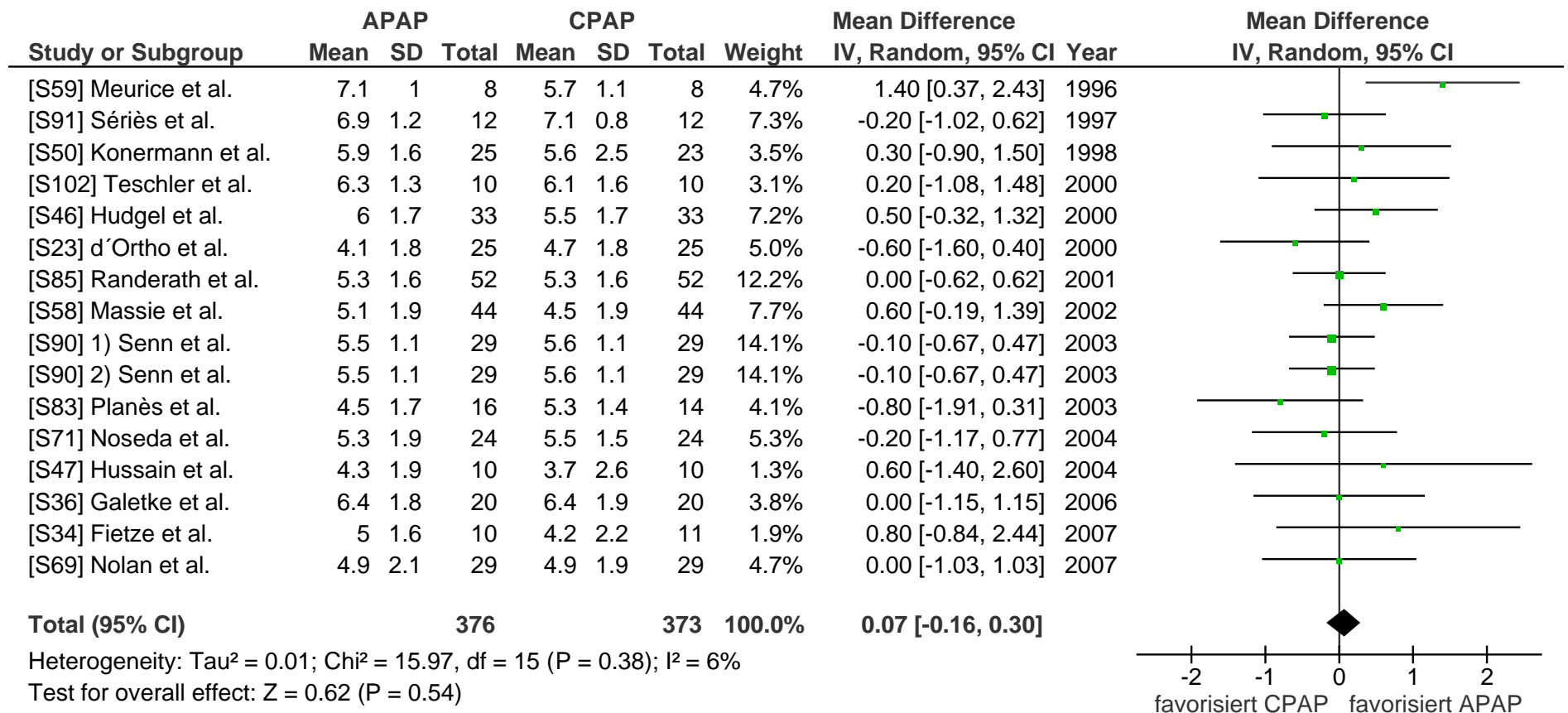


**Tabelle 6:** Forest plot des Endpunktes **Aufwach-Index** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.

### **Metaanalyse des Endpunktes Nutzung des Gerätes pro Nacht in Stunden**

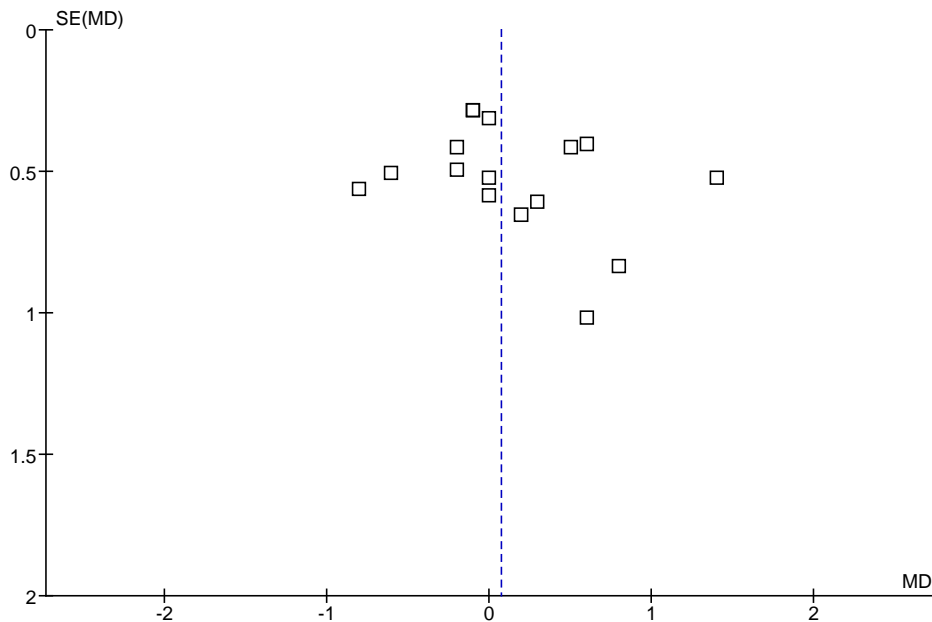
Daten aus 14 Originalarbeiten [S23], [S34], [S36], [S46], [S47], [S50], [S58], [S59], [S68], [S71], [S83], [S87], [S91], [S102] und zwei Substudien der Arbeit [S90] wurden in die Metaanalyse mit dem Endpunkt Nutzung des Gerätes pro Nacht in Stunden verwendet. Die Metaanalyse zeigte eine längere Nutzungszeit des APAPs von 4,2 Minuten pro Nacht, die aber nicht signifikant war (gepoolte Differenz (CPAP – APAP) = 0,07, 95% KI: [-0,16, +0,3]). Aufgrund des funnel plots wurde kein Hinweis auf ein Publikationsbias gefunden. Die Ergebnisse des Endpunktes sind in der Tabelle 7 dargestellt.





**Tabelle 7:** Forest plot des Endpunktes **Nutzung pro Nacht** (= Compliance (Stunden pro Nacht)) der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.

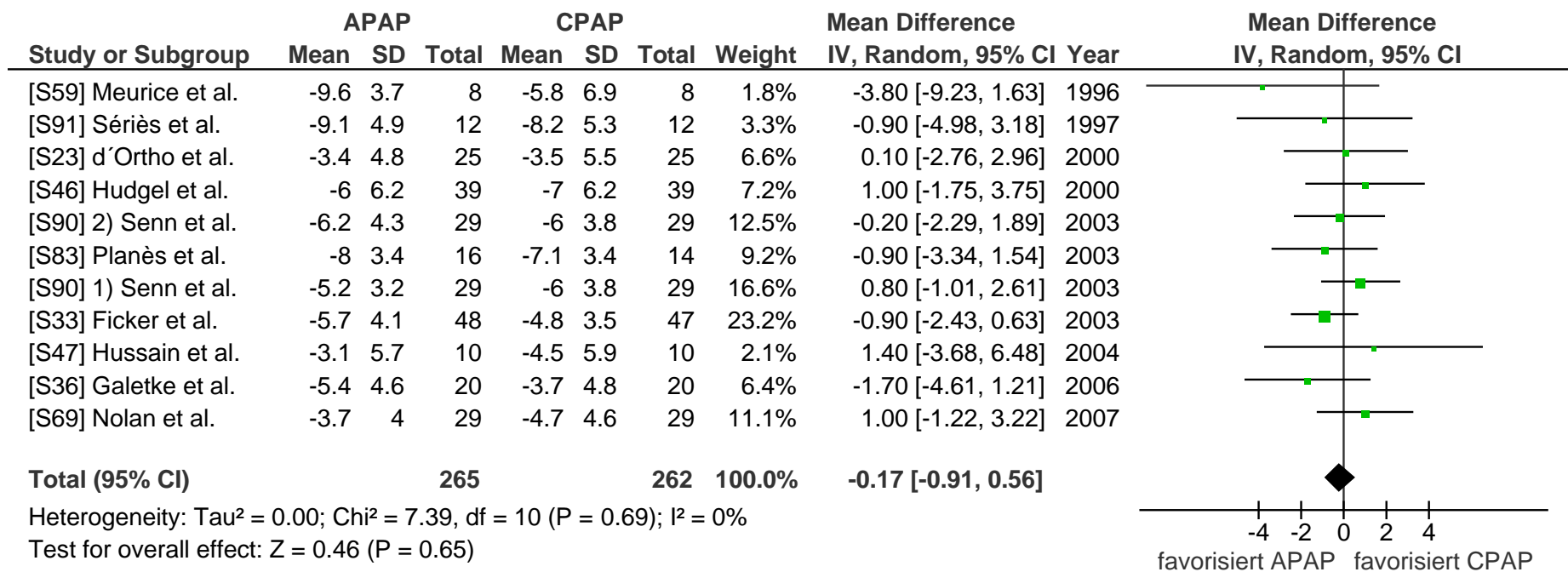
Abbildung 5 zeigt den funnel plot des Endpunktes Nutzung pro Nacht.



**Abb. 5:** Funnel plot der **Nutzung pro Nacht** der Metaanalyse, die APAP vs.CPAP vergleicht.

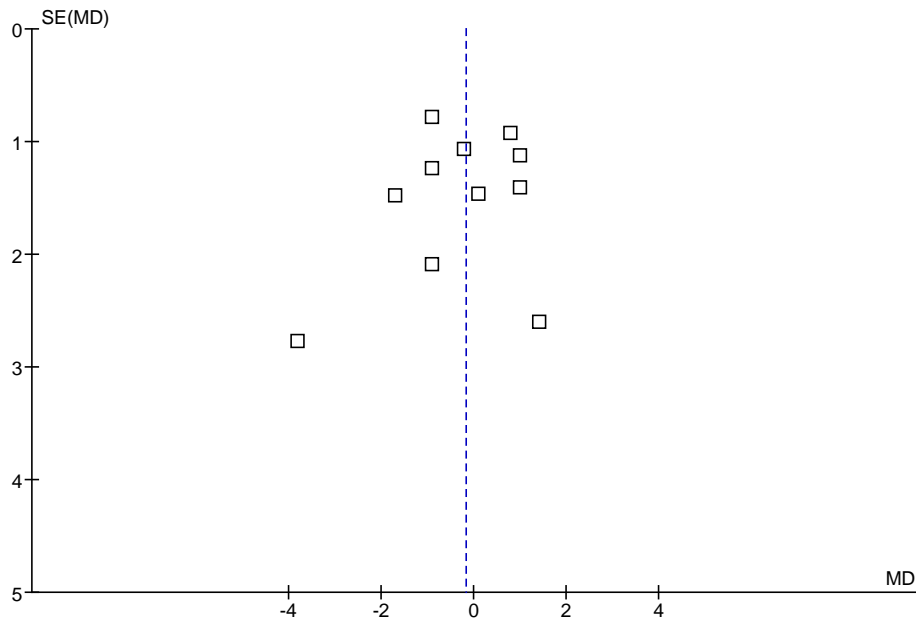
### **Metaanalyse des Endpunktes Epworth sleepiness scale (ESS)**

Die Metaanalyse, die den ESS als Endpunkt betrachteten, schloss die Originaldaten von zehn Primärstudien ein [S23], [S33], [S36], [S46], [S47], [S59], [S68], [S83], [S90], [S91]. Aufgrund des mehrarmigen Studiendesigns gingen zwei Substudien der Arbeit [S90] in die Berechnungen ein. Es wurden so 11 Studien in die Metaanalyse aufgenommen. Ebenfalls zeigte sich hier kein Unterschied des ESS nach Behandlung (gepoolte Differenz (CPAP – APAP) = -0,17, 95% KI: [-0,91, +0,56]). Die Berechnung zum Endpunkt ESS ist in Tabelle 8 dargestellt.



**Tabelle 8:** Forest plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.

Der funnel plot in Abbildung 6 zeigte keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Publikationsbias.



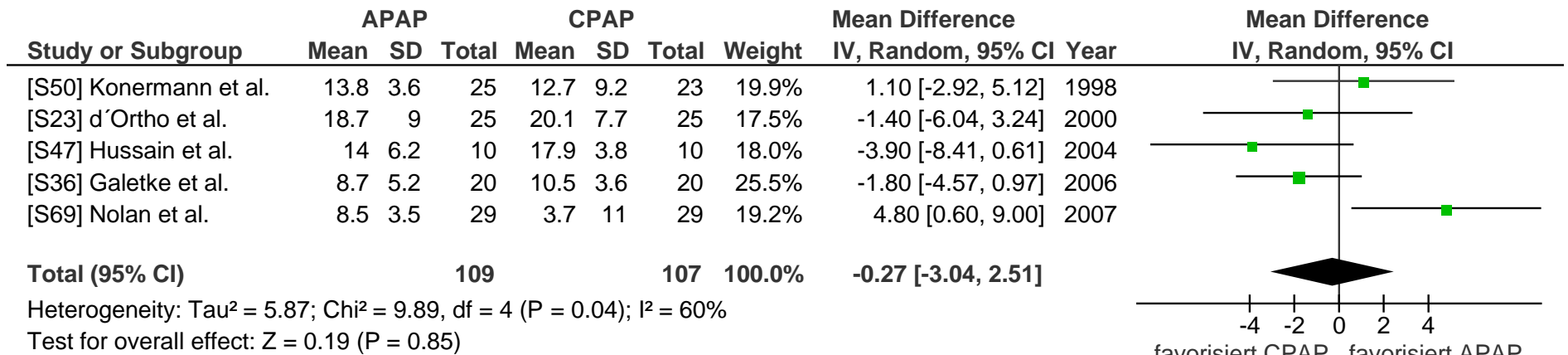
**Abb. 6:** Funnel plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.

### **Metaanalyse des Endpunktes minimale Sauerstoffsättigung**

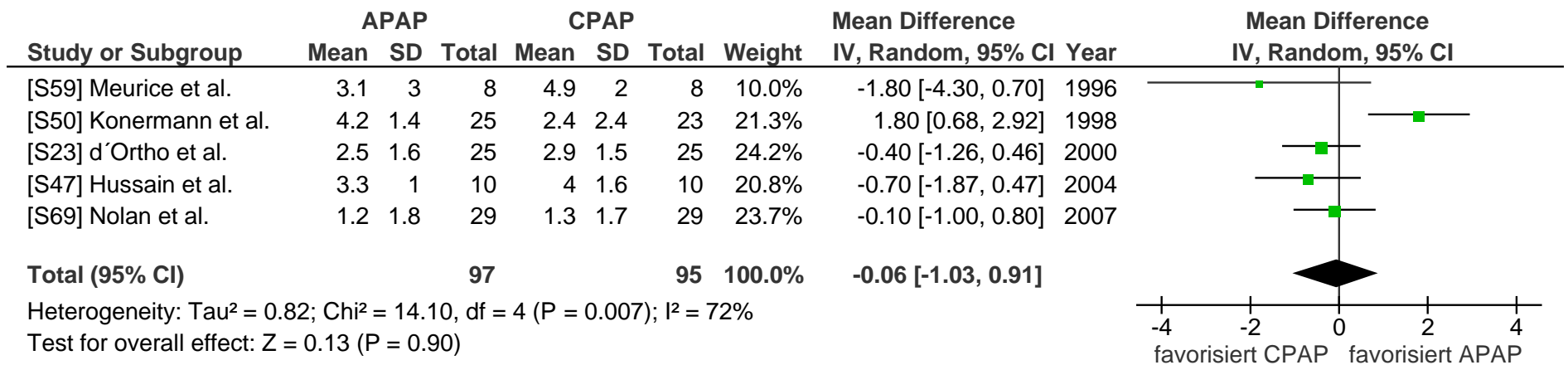
Bei der Metaanalyse, die die minimale Sauerstoffsättigung (min. sO<sub>2</sub>) untersuchte, wurden die Ergebnisse von fünf Studien eingeschlossen [S23], [S36], [S47], [S50], [S68]. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (gepoolte Differenz (CPAP – APAP) = -0,27, 95% KI: [-3,04, +2,51]). Die Verteilung des funnel plots sprach gegen das Bestehen eines Publikationsbias. Weiteres ist Tabelle 9 zu entnehmen.

### **Metaanalyse des Endpunktes mittlere Sauerstoffsättigung**

Als weiterer Endpunkt wurde die mittlere Sauerstoffsättigung betrachtet. In diese Metaanalyse wurden fünf Primärstudien eingeschlossen [S23], [S47], [S50], [S59], [S68]. Die Berechnung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen (gepoolte Differenz (CPAP – APAP) = -0,06, 95% KI: [-1,03, +0,01]). Tabelle 10 stellt die Ergebnisse dieses Endpunktes dar.



**Tabelle 9:** Forest plot des Endpunktes **minimale Sauerstoffsättigung** (min. sO<sub>2</sub>) der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.



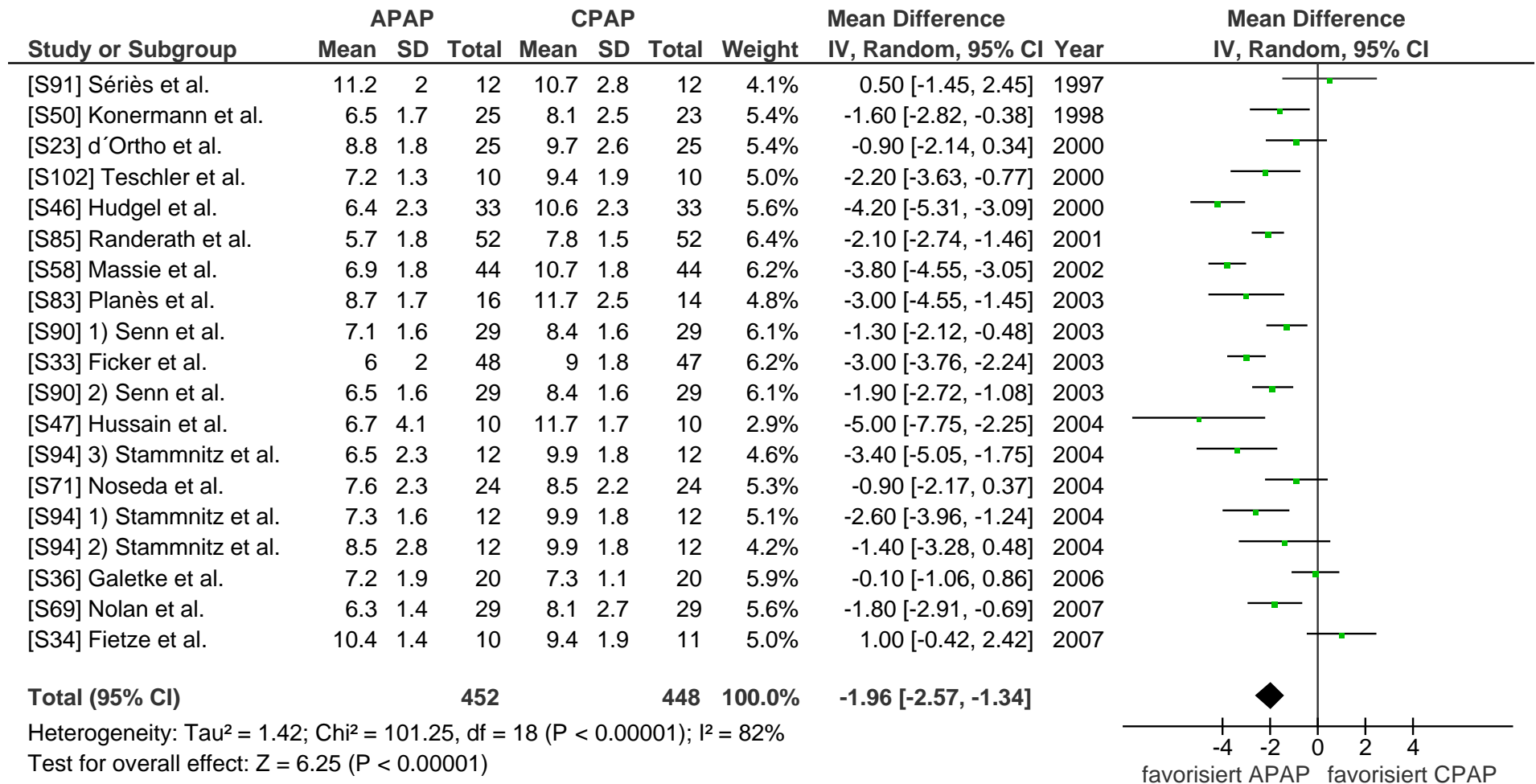
**Tabelle 10:** Forest plot des Endpunktes **mittlere Sauerstoffsättigung** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.

### **Metaanalyse des Endpunktes mittlerer Druck**

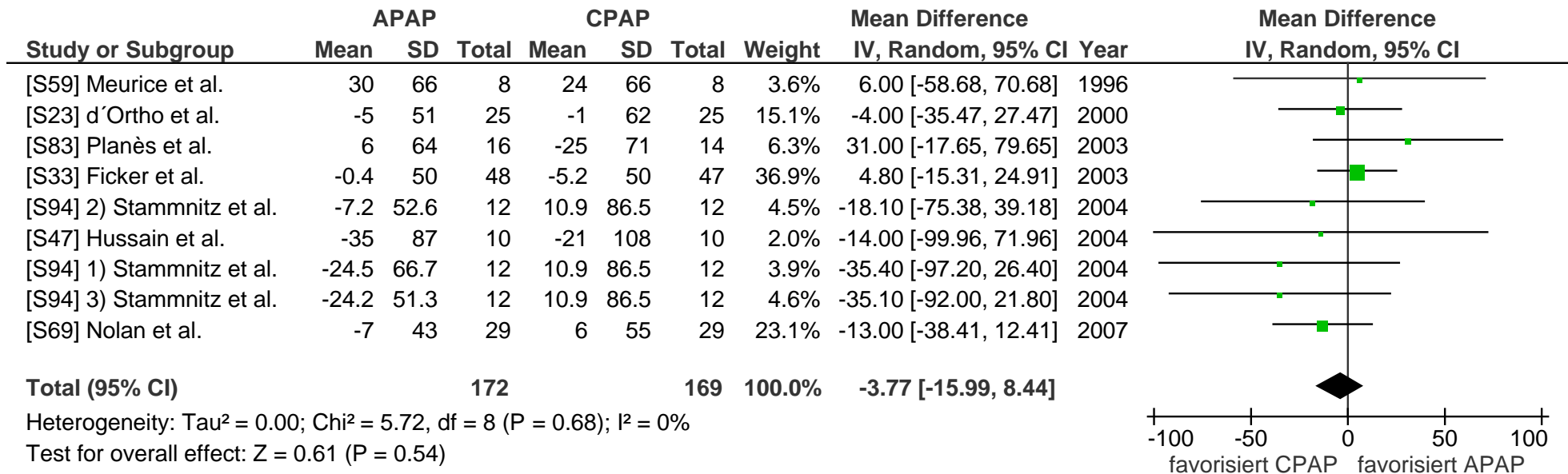
Bei der Berechnung der Metaanalyse zum Endpunkt mittlerer Druck wurden die Originaldaten von 14 Primärstudien [S23], [S33], [S34], [S36], [S46], [S47], [S50], [S58], [S68], [S71], [S83], [S87], [S91], [S102] und von zwei Substudien der Studie [S90] und drei Substudien der Arbeit [S94] eingeschlossen. Die Metaanalyse ergab, dass die Verwendung von APAP-Geräten in einem signifikant niedrigeren mittleren Druck resultierte (gepoolte Differenz (CPAP – APAP) = -1,96, 95% KI: [-2,57, -1,34]). Der Funnel plot, zeigte keine Hinweise auf ein Publikationsbias. Die Berechnung der Metaanalyse zum Endpunkt mittlerer Druck sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

### **Metaanalyse des Endpunktes Schlafzeit**

In der Metaanalyse des Endpunktes Schlafzeit wurden sechs Primärstudien [S23], [S33], [S47], [S59], [S68], [S83] und drei Substudien der Arbeit [S94] eingeschlossen. Im Endpunkt Schlafzeit wurde keine signifikante Differenz bei der Verwendung von APAP oder CPAP gefunden. (gepoolte Differenz (CPAP – APAP) = -3,77, 95% KI: [-15,99, +8,44]). Es wurden keine Anzeichen für ein Publikationsbias gefunden. Die Berechnungen zu diesem Endpunkt sind in Tabelle 12 zu finden.



**Tabelle 11:** Forest plot des Endpunktes **mittlerer Druck** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.



**Tabelle 12:** Forest plot des Endpunktes **Schlafzeit** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.



In Tabelle 13 ist eine Übersicht der Metaanalysen zum Thema APAP vs. CPAP aufgeführt.

Endpunkt	Studienanzahl	Teilnehmerzahl	Effekt
AHI	18	744	+1,29 [+0,44, +2,14]
Aufwach-Index	7	284	+1,1 [-0,29, +2,49]
Nutzung pro Nacht	16	749	+0,07 [-0,16, +0,3]
ESS	11	527	-0,17 [-0,91, +0,56]
minimale Sauerstoffsättigung	5	216	-0,27 [-3,04, +2,51]
mittlere Sauerstoffsättigung	5	192	-0,06 [-1,03, +0,91]
mittlerer Druck	19	900	-1,96 [-2,57, -1,34]
Schlafzeit	9	341	-3,77 [-15,99, +8,44]

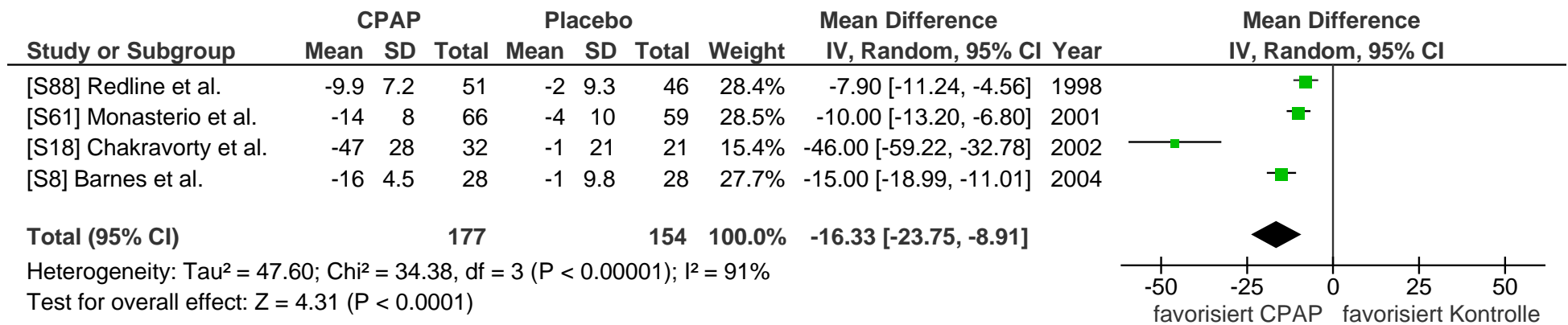
**Tabelle 13:** Metaanalysen des Vergleichs APAP gegen CPAP. Der Effekt wird als mittlere Differenz (mean difference) gemessen, in den Klammern ist das 95% Konfidenzintervall angegeben. Der Wert Null als mittlere Differenz steht für keinen Unterschied.

#### 4.3.2 Metaanalysen zur Therapie mittels CPAP vs. Placebo bzw. konservative Therapie

Es wurden Metaanalysen zur Therapie mittels CPAP vs. Placebo bzw. konservative Therapie zu vier verschiedenen Endpunkten berechnet: AHI, ESS, MSLT und MWT.

##### Metaanalyse des Endpunktes AHI

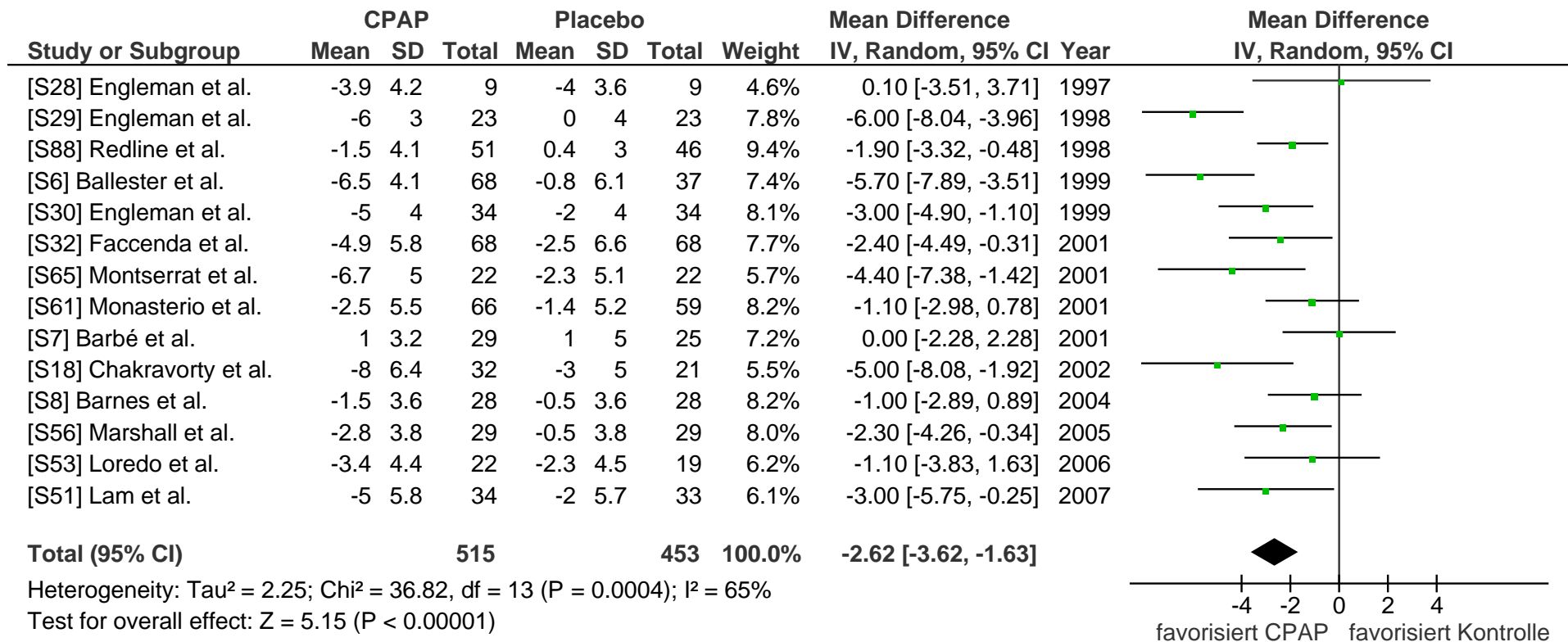
Bei der Metaanalyse zum Endpunkt AHI über vier Studien [S8], [S18], [S61], [S88] konnte der AHI durch die CPAP-Therapie um 16,33 Ereignisse pro Stunde signifikant verringert werden (95% KI: [-23,75, -8,91]). Die Berechnung und weitere Informationen sind in Tabelle 14 dargestellt.



**Tabelle 14:** Forest plot des **AHI** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht.

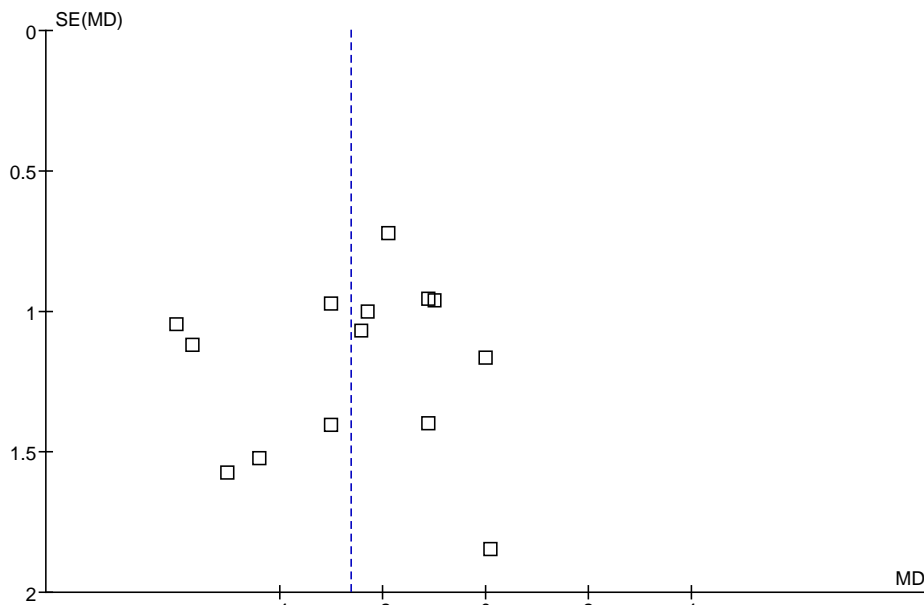
### **Metaanalyse des Endpunktes ESS**

Der ESS wurde um 2,62 Punkte durch CPAP gegenüber den Kontrolltherapien signifikant gesenkt (95% KI: [-3,62, -1,63]). In diese Metaanalyse gingen die Daten von 14 Primärstudien ein. Weitere Informationen siehe Tabelle 15.



**Tabelle 15:** Forest plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht.

Der funnel plot, dargestellt in Abb. 7, weist nicht auf ein Publikationsbias hin.



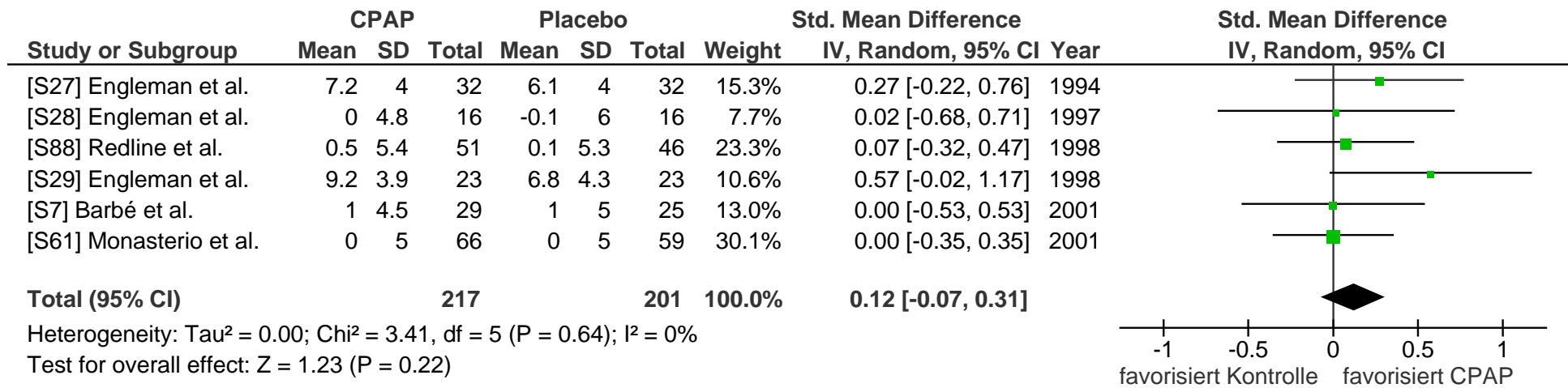
**Abbildung 7:** Funnel plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht.

### Metaanalyse des Endpunktes MSLT

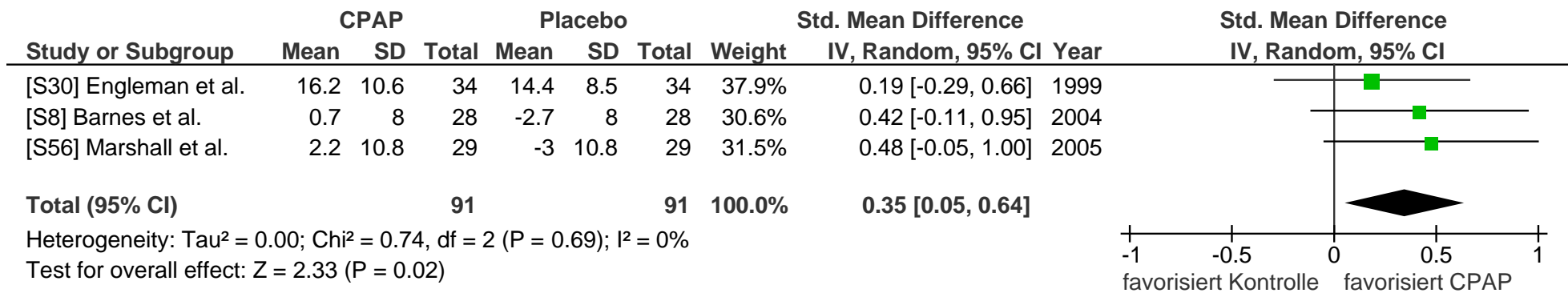
Bei der Berechnung der Metaanalyse zum Endpunkt MSLT wurden die Resultate von sechs Originalarbeiten eingeschlossen [S7], [S30], [S29], [S28], [S61], [S88]. Die CPAP-Behandlung führte zu keinem Unterschied gegenüber der Kontrolle (gepoolte Differenz (Kontrolle - CPAP) = 0,67, 95% KI: [-0,24, +1,58]). Die Berechnung wird in Tabelle 16 dargestellt.

### Metaanalyse des Endpunktes MWT

Der Endpunkt MWT wurde durch CPAP um 0,35 min signifikant verlängert (95% KI: [+0,05, +0,64]). In diese Berechnung gingen die Daten von drei Studien ein [S9], [S27], [S57]. In Tabelle 17 sind weitere Angaben zu diesem Endpunkt zu finden.



**Tabelle 16:** Forest plot des Endpunktes **MSLE** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht.



**Tabelle 17:** Forest plot des Endpunktes **MLE** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht.

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die durchgeführten Metaanalysen, die CPAP gegen Placebo bzw. konservative Therapien untersuchten.

Endpunkt	Studienanzahl	Teilnehmerzahl	Effekt
AHI	4	331	-16,33 [-23,75, -8,91]
ESS	14	968	-2,62 [-3,62, -1,63]
MSLT	6	418	+0,12 [-0,07, +0,31]
MWT	3	182	+0,35 [+0,05, +0,64]

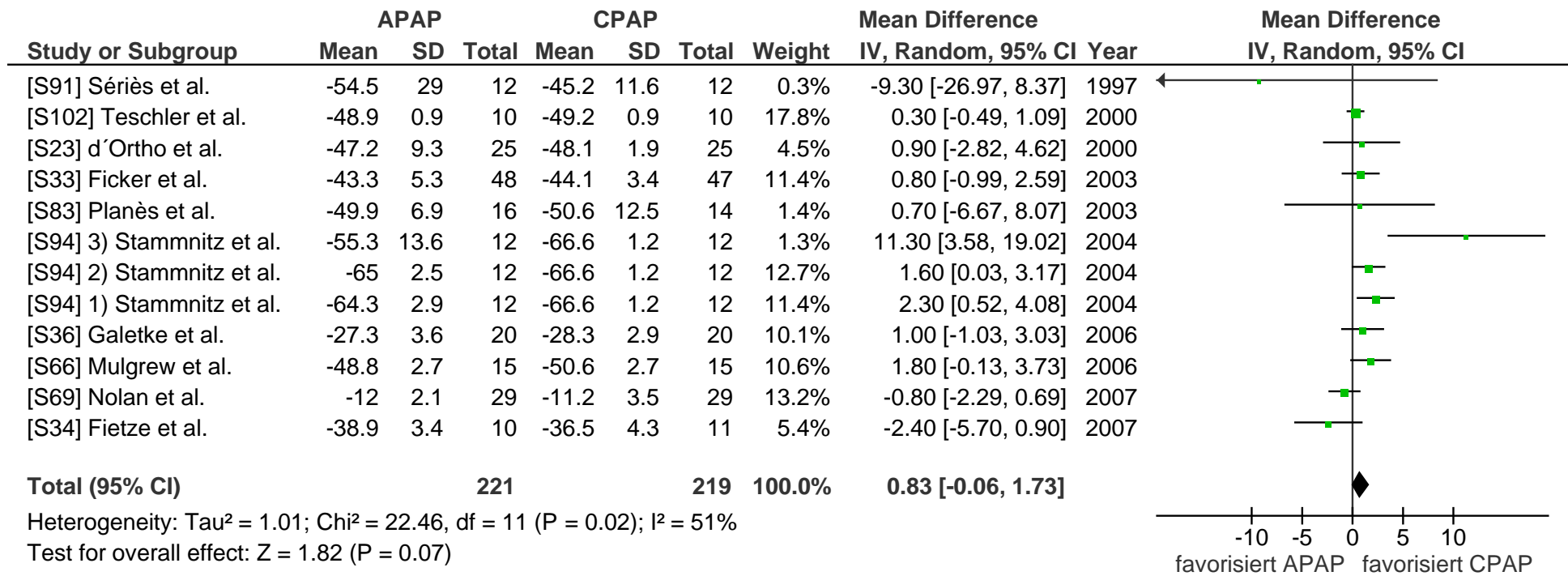
**Tabelle 18:** Metaanalysen des Vergleichs CPAP gegen Placebo bzw. konservative Therapie. Der Effekt wird als mittlere Differenz (mean difference) gemessen, in den Klammern ist das 95% Konfidenzintervall angegeben. Der Wert Null als mittlere Differenz steht für keinen Unterschied.

### 4.3.3 Weitere Punkte der Metaanalyse

#### 4.3.3.1 Kontrolle des Einflusses der Studienqualität auf das Ergebnis der Metaanalysen

In diesem Bereich wurden zur Berechnung der Metaanalysen nur die Studien mit dem höchsten Evidenzgrad (1b) eingeschlossen. So wurden bei den Metaanalysen, die APAP vs. CPAP untersuchten, für die Endpunkte AHI, Aufwach-Index, Nutzung pro Nacht, ESS und mittlerer Druck Studien mit einem schlechteren Evidenzgrad als 1b ausgeschlossen und die Berechnung erneut durchgeführt. Hierbei zeigte sich nur für den Endpunkt AHI eine signifikante Änderung der Ergebnisse gegenüber der ursprünglichen Berechnung: AHI nach Einschluss aller Studien:  $P = 0,003$ , 95% KI  $+1,29$  [ $+0,44$ ,  $+2,14$ ] (s.o. Tabelle 5) und nach Einschluss nur der Studien mit Evidenzgrad 1b:  $P = 0,07$  95% KI  $+0,83$  [ $-0,06$ ,  $+1,73$ ]. Dieses Ergebnis ist auch Tabelle 19 zu entnehmen. Bei allen anderen Endpunkten kam es zu keinem signifikanten Unterschied der Ergebnisse.

Ebenfalls wurden auch keine signifikanten Unterschiede für den Endpunkt ESS der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapien betrachteten, nach Ausschluss der schlechten Studien gefunden.



**Tabelle 19:** Forest plot der 13 Studien des Endpunktes **AHI** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht.



#### **4.3.3.2 Kontrolle des Einflusses der mehrarmigen Studien auf das Ergebnis der Metaanalysen**

Zur Kontrolle des Einflusses der mehrarmigen Studien, die mit mehreren Subgruppen in die Berechnung eingingen, auf das Ergebnis der Metaanalysen wurden die Berechnungen erneut mit jeweils dem Einschluss nur einer Subgruppe zum Test durchgeführt. So wurde sichergestellt, dass die jeweilige Studie nur einmal in die Berechnung einging. Dies war für die Endpunkte AHI, ESS, mittlerer Druck, Nutzung pro Nacht und Schlafzeit der Metaanalysen, die APAP gegen CPAP testeten, notwendig. Nach Berechnung der einzelnen Szenarien konnten keine signifikanten Unterschiede in den Endpunkten gefunden werden.

#### **4.3.3.3 Kontrolle des Einflusses der verschiedenen Studiendesigns**

Es kam bei dieser Kontrollberechnung, bei der jeweils eine einzelne Berechnung für die crossover Studien und für die Parallelstudien durchgeführt wurde, nur bei den zwei Endpunkte AHI und mittlerer Druck zu Änderungen der Signifikanz. So kamen die crossover Studien zu dem Ergebnis, dass die CPAP Therapie der APAP-Behandlung signifikant überlegen war ( $p = 0,006$ ; KI  $+1,03[+0,3; +1,76]$ ), die Studien mit parallel Design zeigten jedoch keine Signifikanz ( $p = 0,49$ ; KI  $+1,2[-2,22; +4,63]$ ). Beim mittleren Druck konnten die crossover Studien einen signifikant niedrigeren unter APAP zeigen ( $p = 0,00001$ ; KI  $-2,15 [-2,83; -1,48]$ ). Bei den parallel Studien wurde jedoch keine Signifikanz gefunden ( $p = 0,12$ ;  $-1,3 [-2,93; +0,34]$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Schlafapnoe

#### 5.1.1 Metaanalysen zum Vergleich APAP vs. CPAP

Die Metaanalysen, die verschiedene Endpunkte des Vergleichs APAP vs. CPAP betrachteten, konnten für den überwiegenden Teil der Endpunkte keine signifikanten Unterschiede finden. Dies traf, wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, für den Aufwach-Index, die Nutzung pro Nacht (Compliance), den ESS, die minimale Sauerstoffsättigung und die mittlere Sauerstoffsättigung zu. Daher ist in diesen Endpunkten eine vergleichbare Effizienz der beiden Therapien anzunehmen. Da das CPAP derzeit als Goldstandard zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe gilt [50], kann somit von einer guten Wirksamkeit des APAPs als Behandlungsmethode der Schlafapnoe ausgegangen werden. Im Endpunkt mittlerer Druck war die APAP-Therapie im Durchschnitt um 2 cm H<sub>2</sub>O niedriger als bei der CPAP-Therapie. Um die klinische Relevanz dieses Unterschieds zu untersuchen, müsste die Auswirkung des Druckes auf den Patienten genauer untersucht werden, da der niedrigere Druck nicht mit einer Verbesserung der anderen gemessenen Endpunkte korreliert war. Im Endpunkt AHI wurde nach Berechnung der Metaanalyse zwar eine signifikante Verbesserung durch die CPAP-Therapie gefunden, jedoch fiel diese mit einer um 1,29 Ereignisse pro Stunde stärkeren Senkung gegenüber der APAP-Therapie nur sehr gering aus. Auch zeigte diese systematische Übersichtsarbeit in diesem Bereich keine Signifikanz an. Fast alle Einzelstudien kamen zu dem Ergebnis, dass zwischen den beiden Therapien keine signifikanten Unterschiede in diesem Endpunkt bestanden. Daher ist fraglich, ob ein klinischer Vorteil durch eine der beiden Therapiearten besteht.

Diese Resultate wurden von einer vorausgegangenen Metaanalyse von Ayas et al. [S4] für die meisten Endpunkte untermauert. Sie konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte ESS und Compliance finden und fanden auch einen signifikant (2,2 cm H<sub>2</sub>O) niedrigeren mittleren Druck durch die APAP-Therapie. Für den Endpunkt AHI konnten sie jedoch keine relevanten Abweichungen zwischen den beiden Behandlungen zeigen. Die leichte Diskrepanz der Ergebnisse könnte durch einen Unterschied in der Berechnung

erklärt werden. So benutzten Ayas et al. [S4] für die Berechnung der Metaanalyse nicht den mittleren Unterschied (mean difference), sondern die absoluten Endwerte des AHIs unabhängig von der Ausgangsbasis der beiden Therapiegruppen. Durch die Verwendung des mittleren Unterschieds hätte die Berechnung eine signifikant größere Absenkung des AHIs durch die CPAP-Therapie ergeben.

Eine weitere Erklärung für die leichten Variationen zwischen den Ergebnissen dieser Metaanalyse und denen von Ayas et al. [S4] könnten durch unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien erklärt werden. So schlossen Ayas et al. [S4] zum Beispiel nur Studien ein, die mindestens eine Therapiedauer von zwei Wochen hatten, während in dieser Metaanalyse bereits Studien mit einer Therapiedauer von nur einer Nacht einbezogen wurden. Dadurch konnte eine breitere Anzahl an Studien eingeschlossen werden.

### **5.1.2 Metaanalysen zum Vergleich CPAP vs. Placebo/ konservative Therapie**

In den Metaanalysen, die CPAP vs. Placebo/ konservative Therapie verglichen, wurden, wie in Kapitel 4.3.2 gezeigt, für drei der vier Endpunkte (AHI, ESS und MWT) signifikante Verbesserungen der CPAP-Therapie gegenüber den Kontrollen gefunden. Die Metaanalyse, die für den Endpunkt MSLT berechnet wurde, konnte hingegen keine signifikante Überlegenheit der CPAP-Therapie zeigen. Die Ergebnisse dieser Dissertation stimmen mit früher durchgeführten Metaanalysen überein. Die Ergebnisse der Metaanalyse von Marshall et al. [S56] ergab die gleichen Ergebnisse in denen von ihnen untersuchten Endpunkten (ESS, MSLT und MWT): Sie zeigten, dass CPAP die Endpunkte ESS und MWT signifikant gegenüber den verschiedenen Kontrolltherapien (orales- Placebo, CPAP-Placebo oder konservative Therapie) signifikant verbessern konnte. Für den Endpunkt MSLT konnten sie auch keine signifikante Verbesserung zeigen.

Patel et al. [S79] konnten ebenfalls eine Verbesserung des ESS zeigen. In einer durchgeführten Substudie mit Patienten mit ausschließlich leichtgradiger OSA erreichten die Ergebnisse jedoch keine Signifikanz. Patel et al. [S79] fassten die Endpunkte MSLT und MWT in einer Metaanalyse zusammen und kamen zu dem Schluss, dass diese Werte signifikant verbessert wurden. Die Kombination

der beiden Tests MSLT und MWT ist kritisch zu betrachten, da sie Zusammenhänge messen, die auf unterschiedlichen neurophysiologischen Mechanismen beruhen [S56]. So wurden diese Tests in dieser Dissertation nicht miteinander kombiniert, sondern einzeln berechnet und bewertet. Diese Endpunkte wurden auch von Marshall et al. [S56] getrennt bewertet, da auch nach ihrer Meinung diese Tests nicht kombinierbar waren.

Die Variationen der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Metaanalysen beruhten z.B. auf dem unterschiedlich eingeschlossenen Patientenkollektiv. So schlossen Marshall et al. [S56] nur Patienten mit leichter bis mittlerer OSA ein. Dagegen wurden in diesen Metaanalysen und bei Patel et al. [S79] das volle Spektrum der OSA (leicht bis schwer) eingeschlossen.

### **5.1.3 Vergleich Spangen gegen CPAP**

Es wurden vier Studien gefunden, die orale Spangen gegen die CPAP-Therapie bei Schlafapnoe-Patienten untersuchten. Aufgrund der zu geringen Anzahl der Arbeiten wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Beim Vergleich der verschiedenen Studien in den übereinstimmenden Endpunkten konnten jedoch folgende Resultate dargestellt werden: Die hier betrachteten Arbeiten zeigten in den meisten Endpunkten eine klare Überlegenheit der CPAP-Behandlung an. Die speziellen Spangen konnten aber in vielen Bereichen eine signifikante Verbesserung gegenüber der Ausgangsbasis zeigen, so dass eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, die aber der CPAP-Therapie unterlegen war.

## **5.2 RLS**

Zur Thematik der Therapie des RLS war es aufgrund der inhomogenen Endpunkte nicht möglich eine qualitativ hochwertige Metaanalyse zu erstellen. Zwar wurden in einigen Studien ähnliche Endpunkte getestet, jedoch waren diese nicht vergleichbar, da sie zum Beispiel unterschiedlich erhoben wurden und/ oder nicht einheitliche Skalen verwendet wurden. Innerhalb der getesteten Medikamentengruppen wurden außerdem verschiedenste Medikamente gegen Placebokontrollen getestet, so dass eine Kombination der Medikamente nicht sinnvoll war und so von der Berechnung von Metaanalysen in diesem Bereich abgesehen wurde. Bei der Literaturrecherche konnte eine Metaanalyse zur Behandlung des RLS identifiziert werden: Fulda et al. [24] poolten die

Ergebnisse von Dopaminagonisten und Opioiden in verschiedenen Metaanalysenberechnungen, um die Wirksamkeit dieser Medikamentengruppe gegen Placebo zu untersuchen. In dieser Arbeit sollte insbesondere der in Voruntersuchung als beachtlich beschriebene Placebo-Effekt bei Patienten mit RLS untersucht werden. Fulda et al. [24] konnten die starke Wirkung der Therapie mit Placebo insbesondere in der Verbesserung des IRLS in ihrer Arbeit bestätigen und den Bedarf für die Durchführung weitergehender Studien zu dieser Thematik aufdecken. In dieser Dissertation wurde jedoch aufgrund einer anderen Fragestellung und der bereits erwähnten Inhomogenität der Endpunkte und untersuchten Therapien darauf verzichtet die Daten der verschiedenen Primärstudien in einer Metaanalyse zu poolen.

In dem in dieser Dissertationsarbeit durchgeführten systematischen Review konnten jedoch viel versprechende Therapieansätze beim Betrachten der Endergebnisse im Bereich RLS gefunden werden. So wurde, wie in Kapitel 4.2.3.3.2 dargestellt, durch die Mehrheit der Studien, die Dopaminagonisten betrachteten, eine signifikante Verbesserung des RLS gegenüber der Placebokontrolle in den Endpunkten CGI-I, CGI-S, IRLS, PLMI, PLMS, PLMS-AI, PLM-I, Lebensqualität, Tagesmüdigkeit und RLS-6 gefunden.

Bei den acht Studien, die Antiepileptika als Therapeutika untersuchten, zeigten höchstens zwei der Studien übereinstimmende Endpunkte und konnten so verglichen werden. Es wurde bei diesen jeweils eine Verbesserung der Symptome und des PLMS gefunden. Bei den übrigen getesteten Therapien (Opioide und Eisentherapie) konnten keine vergleichbaren Endpunkte gefunden werden und die Ergebnisse daher nicht miteinander verglichen werden.

### **5.3 Qualität der Studien und ihre mögliche Auswirkung auf die therapeutischen Endpunkte**

Bei der Qualitätsbeurteilung konnten von den 115 Studien 76 dem höchsten Evidenzgrad (1b) zugeordnet werden. Diese wiesen aber größtenteils weiterhin Schwächen auf, die zwar nicht zu einer Abwertung der Studie, aber möglicherweise zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben können. Eine Angabe aller wichtigen Daten wurde häufig versäumt. Es wurden auch oft nicht alle für eine Studie höchster Qualität notwendigen Schritte durchgeführt

und/oder es wurde versäumt diese in der Berichterstattung zu erwähnen und zu beschreiben.

Es wurde nur bei 35 der 115 Studien angegeben, dass eine Fallzahl-Berechnung durchgeführt wurde. Solch eine Berechnung sollte im Vorfeld bei der Planung einer Studie durchgeführt werden, um festzustellen, wie viele Versuchspersonen eingeschlossen werden müssen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen [7], [56]. Einige Arbeiten bekräftigen, dass überdimensionierte Studien, welche zu viele Personen einer neuen Therapie aussetzen, aber auch solche, die zu gering in der Teilnehmerzahl bemessen sind und so zum Nichterreichen von signifikanten Ergebnissen führen können, vermieden werden sollten [3]. Man muss darauf hinweisen, dass bei den in dieser Dissertation betrachteten Studien, die angaben eine Fallzahlberechnung durchgeführt zu haben, es oft nicht möglich war die Fallzahlberechnung anhand der angegebenen Informationen nachzuvollziehen. Dieses wurde auch von Pierre et al. [S50] beschrieben, welche das häufige Fehlen an Informationen und die häufig mangelhafte Berechnung der Fallzahl kritisierten.

Auch die Methode der Randomisierung wurde nur in einem geringen Teil (34 Studien) beschrieben. Es wurde meist lediglich angegeben, dass die Studie randomisiert durchgeführt wurde. So konnte man nicht die genaue Art und Weise der Randomisierung nachvollziehen und so auch nicht erkennen, ob ein Allocation Concealment (verborgene Zuweisung) regelrecht eingehalten wurde. Diese verborgene Zuweisung bei der Randomisierung kann einen großen Einfluss auf die Resultate von klinischen Studien haben. Diese Problematik wurde auch von mehreren Studien untersucht [41], [55]. Eine inadäquate verborgene Zuweisung kann auf verschiedenste Arten zu Bias führen: zum Beispiel, wenn den für die Aufnahme der Patienten in die Studie verantwortlichen Personen die Methodik der Zuteilung auf die verschiedenen Therapiegruppen bekannt ist, könnten sie Patienten mit einer besseren Prognose in die Therapie-Gruppe und die mit einer schlechteren Prognose in die Kontrollgruppe einschleusen, oder anders herum. Dieses kann leicht bewerkstelligt werden, indem die Aufnahme des Patienten in die Studien verzögert wird, bis die gewünschte Therapieart an der Reihe ist, oder indem der Patient überzeugt wird nicht an der Studie teilzunehmen. Ohne eine korrekte verborgene Zuweisung, ist eine Verfälschung in jegliche Richtung möglich,

wobei die Tendenz eher zu einer Überschätzung des Therapieeffekts hinweist [55].

79 der 115 Studien gaben an, eine Verblindung durchgeführt zu haben. Davon wurden 61 als Doppel- und 18 mit einer Einfachverblindung durchgeführt. Bei den Studien, bei denen eine Verblindung angewendet wurde, versäumten es die meisten jedoch, eine genaue oder überhaupt eine Beschreibung der Verblindung darzulegen, so dass es nicht ersichtlich war, wie erfolgreich die Verblindung durchgeführt wurde. Die Verblindung soll dazu führen, dass den Studienteilnehmern, Gesundheitsdienstleistern (Ärzte, Pflegepersonal), den Datenerhebern und auch den Personen, die die Daten analysieren, nicht bekannt ist, welche Therapie bei welchen Teilnehmern angewendet wurde. Dieses soll eine Beeinflussung auf die Endergebnisse verhindern [28]. Studien haben gezeigt, dass Forscher, die wissen, welche Therapie die einzelnen Patienten bekommen, diese beeinflussen können, indem sie Patienten nach ihrer Bevorzugung in die Studie einschließen bzw. ausschließen [29]. Auch gibt es Hinweise, dass Studienteilnehmer, die über ihre Zuteilung Bescheid wissen, eher dazu tendieren Symptome anzugeben. Dieses wiederum kann zu Verfälschungen der Ergebnisse führen [28]. Besonders groß scheint der Einfluss zu sein, wenn die Begutachter nicht gegenüber der Therapie verblindet sind. Denn dann neigen diese dazu die Endpunkte für die von ihnen favorisierte Therapie als überlegen darzustellen [48]. Kenneth et al. [55] fanden heraus, dass Studien, die keine doppelte Verblindung anwendeten, durchschnittlich bessere Ergebnisse zeigten.

Allerdings ist zu beachten, dass je nach Studienaufbau eine zufällige Zuteilung und eine Verblindung der Studienteilnehmer und involvierten Ärzte nicht geeignet oder möglich ist: wie zum Beispiel bei Studien, die eine chirurgische gegen eine konservative Therapie untersuchen [28].

Wird eine Verblindung durchgeführt, sollten die Autoren angeben, welche an der Studie beteiligten Gruppen verblindet waren [28]. Auch sollte vermieden werden Begriffe wie einfach oder doppel-blind zu verwenden, da diese Begriffe keine eindeutigen Aussagen machen und nicht von allen Lesern richtig eingeordnet werden [14].

Des Weiteren wurde es bei den meisten Studien versäumt das Prinzip des intention to treat anzuwenden. So wurde es nur in 27 der 115 Studien

angewendet. Die Anwendung der intention to treat Regel ist wichtig, wenn es Studienabbrecher oder Therapiewechsler in einer Studie gibt. Patienten, die nach der Zuweisung (Randomisierung) die Studie abbrechen, sind meist nicht vergleichbar mit den Patienten, die in der Studie verbleiben. Zum Beispiel könnten Patienten aufgrund einer akuten Verschlimmerung der Erkrankung oder auch wegen starker Nebenwirkungen aus der Studie austreten. Studienabbrecher oder -wechsler haben generell einen anderen Krankheitsverlauf als Teilnehmer, die die Studie wie geplant beenden [29]. Alle randomisierten Patienten sollten daher auch nach Abbrechen der Studie in die Analyse aufgenommen werden und in den ursprünglichen Gruppen verbleiben unabhängig vom Befolgen des Studienprotokolls. Anders gesagt, die Analyse sollte gemäß dem intention to treat durchgeführt werden, wodurch eine Verfälschung der Ergebnisse verhindert werden soll [37]. Alle primären Endpunkte sollten für alle randomisierten Patienten zu den vordefinierten Zeitpunkten durchgehend während des follow up Zeitraums aufgezeichnet werden [27].

Problematisch war auch, dass aus einigen Arbeiten die Anzahl der Studienabbrecher oder -wechsler nicht eindeutig ersichtlich war. Auch wenn es keine Abbrecher gab, sollte dies in den Arbeiten erwähnt werden, um beurteilen zu können, ob die Anwendung der intention to treat Regel notwendig war. Generell sollten jedoch alle Studien immer mit dem Prinzip des intention to treat geplant werden, da man nicht sicher sein kann, dass es keine Studienabbrecher geben wird.

### **5.3.1 Schwierigkeiten bei der Qualitätsbewertung durch ungenaue Berichterstattung der Originalarbeiten**

Wie bereits erläutert, wiesen zahlreiche der eingeschlossenen Studien methodische Schwächen auf. Oft waren jedoch auch die Angaben hinsichtlich Methodik, Durchführung und Studiendesign unzureichend und mangelhaft, so dass eine Beurteilung, ob bestimmte Punkte der Methodik durchgeführt wurden, schwierig war. Somit machten es eventuelle Schwächen in der Berichterstattung der einzelnen Studien schwierig eine genaue Bewertung der Qualität der Arbeiten durchzuführen. Das häufige Fehlen von wichtigen Angaben in den Primärstudien führte so häufig zu Abwertungen des



Evidenzgrades. Die meisten Studien gaben zum Beispiel an, eine Randomisierung durchgeführt zu haben, versäumten es aber, die Art und Weise der Randomisierung zu beschreiben. Auch fehlte in einigen der Originalstudien eine genaue Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien, so dass eine Reproduzierbarkeit der Studie nicht exakt möglich war. Auch die Beurteilung der Repräsentativität des Studienkollektivs war nicht eindeutig möglich. Des Weiteren wurde bei nur wenigen der Studien angegeben, ob bei der Auswertung das „intention to treat“ Prinzip angewendet wurde und auch nicht, ob bei der Verblindung das „allocation concealment“ (verdeckte Gruppenzuteilung) beachtet wurde. So führten diese Versäumnisse in der Berichterstattung durch das Weglassen von wichtigen Informationen zu einem mangelhaften Überblick und wirkten sich daher negativ auf die Bewertung der Studienqualität aus.

Dies stellt auch ein Problem für die Durchführbarkeit von Metaanalysen dar. Denn nur ausführliche und komplette Angaben der relevanten Informationen einer Originalarbeit erlauben es dem Bewerter, mögliche Bias und die Verwertbarkeit der Primärstudien in einer Metaanalyse abzuwägen.

Wegen dieser Problematik der schlechten Berichterstattung von Primärstudien wurde 1996 das CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement erstellt. Dieses Statement gibt Ratschläge für eine bessere Darstellung von klinischen Studien. Es handelt sich um eine Checkliste von 22 Elementen und ein Flussdiagramm. Durch die Anwendung soll Autoren geholfen werden die wesentlichen Elemente der Durchführung und des Designs von Studien einheitlich darzustellen und damit die Vollständigkeit der Berichterstattung von therapeutischen Studien zu verbessern [40], [28], [5]. Insbesondere wichtig ist ebenfalls eine komplette und standardisierte Darstellung der Abstracts, um es den Lesern zu vereinfachen, die Qualität einer Studie und die Relevanz der Ergebnisse frühzeitig beurteilen zu können [28]. Auch erleichtert ein standardisierter Abstract den Autoren von Metaanalysen das Screening von Studien und die Entscheidung für den Ein- oder Ausschluss einer bestimmten Studie.

Auch für die Erstellung von Metaanalysen existieren Empfehlungen zur standardisierten Darstellung. So wurde ein einheitlicher und qualitativ hochwertiger Standard von Metaanalysen von der QUOROM (Quality of

Reporting of Metaanalyses) Gruppe 1999 erstellt. Die QUORUM-Gruppe war ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern, die Richtlinien für die Berichterstattung von Metaanalysen festlegten. In diesem wurde eine Checkliste und ein Flussdiagramm festgelegt, anhand derer sich die Autoren von Metaanalysen orientieren sollen, um so eine bestmögliche Berichterstattung zu gewährleisten [39]. Dieses Modell wurde 2005 durch eine weitere Kommission ergänzt und weiterentwickelt. Die Weiterentwicklung wurde PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Metaanalyses) benannt. Es besteht aus einer 27-teiligen Checkliste und einem Vier-Phasen-Flussdiagramm [33].

### **5.3.2 Überprüfung der Auswirkungen von Qualitätsmängeln auf die therapeutischen Endpunkte**

Es ist ersichtlich, dass die Qualität von publizierten klinischen Studien variiert und dass die Studien mit schlechterer Qualität dazu neigen Fehler in der Einschätzung der betrachteten Endpunkte zu begehen [12].

So kann eine schlechte Studienqualität zu einer Überschätzung und somit zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Moher et al. [41] fanden zum Beispiel heraus, dass, wenn man Studien schlechterer Qualität poolt, eine statistisch signifikante Überschätzung der Behandlungseffektivität um 30-50% vorlag, im Vergleich zu den Ergebnissen der Studien, die hohe Qualitätsstandards anwendeten. Auch Schulz et al. [55] konnten eine solche Überschätzung von 30-40% zeigen. Dieses ist insbesondere auch bei dem Einschluss von Studien in eine Metaanalyse zu beachten, da durch den Einschluss von schlechteren kontrollierten Studien der wirkliche Nutzen überbewertet sein kann. Wenn Metaanalysen Studien mit variierender Qualität (im Gegensatz zu denen, die nur Studien bester Qualität) einschließen, können diese unter einem Bias leiden, die zu einem Typ 1 Fehler führen kann (Einschätzung, dass die Therapie wirksam ist, wenn sie in Wirklichkeit nicht nützt) oder auch einem Typ 2 Fehler (Annahme, dass die Therapie unwirksam ist, wenn sie eigentlich wirkt) [12].

Auf diese Problematik und auf die Wichtigkeit einer Bewertung des Evidenzgrades der in einer Metaanalyse eingeschlossenen Studien weisen auch andere Studien hin [41], [55], [12]. Daher wurde in dieser Dissertation, wie

in Kapitel 3.2 erläutert, die Qualität der einzelnen Originalarbeiten mit einem EBM-Erhebungsbogen einheitlich bewertet und die Arbeiten einem bestimmten Evidenzgrad zugeteilt. Dieser Vorgang wurde von zwei Begutachtern unabhängig voneinander durchgeführt und bei Nichtübereinstimmung das Ergebnis durch Konsensusbildung herbeigeführt. Um die Auswirkung der methodischen Schwächen auf die Ergebnisse zu überprüfen, wurden die Metaanalysen in dieser Dissertation erneut berechnet und nur Studien mit einem Evidenzgrad von 1b in diese Berechnung eingeschlossen.

Bei diesen Kontrollberechnungen der Metaanalysen, die APAP gegen CPAP untersuchten, ergaben sich für bis auf einen der acht berechneten Endpunkte keine signifikanten Änderungen der Aussagen. So scheint keine größere Überbewertung der Ergebnisse von schlechteren Studien zu bestehen. Nur in dem Endpunkt AHI änderte sich die Signifikanz nach Herausnahme der Studien schlechterer Qualität, so dass hier eventuell von einer Überbewertung der Ergebnisse durch diese Studien ausgegangen werden kann. Bei den erneuten Berechnungen der Metaanalysen, die die Wirksamkeit von CPAP gegen Placebo/konservative Therapie überprüften, konnten keine signifikanten Änderungen der Ergebnisse festgestellt werden. Also, kann auch hier davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht überschätzt wurden und den wahren Ergebnissen entsprechen.

### **5.3.3 Mögliche Limitationen dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse**

Bei der Erstellung von Metaanalysen besteht die Gefahr von mehreren Bias (Fehlerquellen), die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Ein Bias wird als jeglicher Trend bei der Sammlung, Analyse, Interpretation, Publikation oder Literaturvergleichen von Daten beschrieben, welcher zu einem Ergebnis führen kann, welches systematisch von der Wahrheit abweicht [30]. Eine Übersicht der verschiedenen Bias-Gefahren für die Erstellung von Metaanalysen ist in Tabelle 20 aufgeführt.

<p>I. Bias bei der Suche von Studien (sampling bias)</p> <p>(A) Publication bias, publizierte vs. unpublizierte Studien</p> <p>(B) Suche von publizierten Studien unter Benutzung von Datenbanken</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) Indexing bias</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) Search bias</p> <p>(C) Finden von publizierten Studien durch bibliographische Suche oder Literaturverzeichnisse</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) Reference bias</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) Multiple publications bias</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) Multiply used subjects bias</p>
<p>II. Von der Identifikation bis zur Auswahl der Studien</p> <p>(A) Inclusion criteria bias</p> <p>(B) Selector bias</p>
<p>III. Bias bei der Gewinnung akkurater Daten von den ausgewählten Studien</p> <p>(A) Bias durch den Autor der Metaanalyse</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) Extractor bias</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) Bias in der Bewertung der Studienqualität</p> <p>(B) Bias durch nicht akkurate Angaben der Resultate in den publizieren Arbeiten</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) Reporting bias</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) Recording error (bias)</p>

**Tabelle 20:** Verschiedene Biasquellen bei der Erstellung von Metaanalysen [21]. In dieser Tabelle ist eine Auswahl von für diese Arbeit wichtigen Biasquellen aufgeführt. Es gibt jedoch noch weitere hier nicht dargestellte Biasformen.

Bereits bei der Suche nach Studien kann es zu Bias kommen.

Hier ist zum einen das Publikationsbias (publication bias) zu nennen. Dabei besteht die Gefahr, dass Studien, deren Untersuchungen zum Beispiel negative Ergebnisse ergaben, teilweise nicht publiziert werden. Dadurch kann es zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der jeweiligen Therapie kommen. In dieser Metaanalyse wurde durch die Erstellung von Funnel Plots die Gefahr einer Verfälschung durch ein Publikationsbias untersucht. Für den Großteil war aufgrund der symmetrischen Verteilung der Studien im Funnel Plot kein Grund ein Publikationsbias anzunehmen [21], [34].

Zum anderen kann es zu indexing bias kommen, wenn Studien in den Indizes der Datenbanken falsch oder uneinheitlich katalogisiert wurden. Die Qualität des Katalogisierens hängt hierbei jedoch stark von den Angaben zu Methodik und Studieninhalt der jeweiligen Primärstudien ab. Dieses Bias ist daher nicht vom Verfasser einer Metaanalyse beeinflussbar. Auch kann man einem search bias unterliegen, indem nicht die adäquaten Suchtermini oder Suchstrategien

benutzt wurden, um alle relevanten Studien eines Themas zu finden. Können bei der Literaturrecherche nicht die relevanten Arbeiten eines Themas aufgefunden werden, muss der Autor einer Metaanalyse sich auf die Literaturverzeichnisse von Artikeln verlassen, um weitere Studien zu identifizieren. Hierbei besteht das Problem, dass einige Arbeiten häufiger zitiert werden als andere, und dass so die Bedeutung der jeweiligen Arbeit überschätzt wird, während andere relevante Studien nicht gefunden werden können (reference bias). Auch ist bei der Literaturrecherche zu beachten, ob Untersuchungsergebnisse, die auf dem gleichen Patientenkollektiv und Untersuchungsaufbau beruhen, in mehreren Artikeln publiziert wurden. Dies führt zu einem mehrfachen Einschluss der Daten in die Metaanalyse und kann so zu Verfälschungen der Ergebnisse führen (multiple publication bias). Als weitere mögliche Fehlerquelle bei der Literaturrecherche muss bei dieser Arbeit bedacht werden, dass nur deutsch- und englischsprachige Publikationen in die Suche eingeschlossen wurden und es so zum Nichteinschluss von relevanten Studien in anderen Sprachen gekommen sein könnte.

Von der Identifikation bis zur Auswahl der Studien können weitere Bias auftreten. So kann es in diesem Bereich zu einem inclusion criteria bias kommen. Diese ist abhängig von den von den Verfassern der Metaanalyse festgelegten Kriterien, die für den Einschluss erforderlich sind. Durch die festgelegten Kriterien werden so eventuell relevante Studien ausgeschlossen. Sind die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien nicht spezifisch genug, kann es zu selector bias kommen. Der Autor einer Metaanalyse ist dann bei einer unzureichenden Eingrenzung dazu gezwungen, eine individuelle Auswahl der Studien zu treffen. Diese Auswahl ist anfällig für die persönlichen Vorlieben des Autors.

Sind die relevanten Studien identifiziert, besteht die Möglichkeit weiterer Bias bei der Gewinnung der Daten. Diese Verfälschungsgefahren sind zum einen vom Verfasser der Metaanalyse und zum anderen von den akkuraten Angaben in den ausgewählten Studien abhängig.

Durch den Autor der Metaanalyse kann es zu Fehlern bei der Erhebung von Daten aus den Studien kommen, und es kann auch zu der Gefahr einer falschen Bewertung der Studienqualität kommen. Zur Minimierung dieser Fehlerquellen wurden die Datenerhebung und die Bewertung der

Studienqualität bei dieser Metaanalyse von zwei Beurteilern unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Nichtübereinstimmung wurde das Ergebnis durch Konsensusbildung festgelegt.

Zu Fehlerquellen aufgrund der Angaben und Darstellung der Ergebnisse kann es kommen, wenn nur signifikante Ergebnisse dargestellt werden, während nicht signifikante Ergebnisse weggelassen werden (reporting bias). Somit wird die Wirksamkeit einer jeweiligen Therapie überschätzt [21].

### **5.3.3.1 Mögliche Limitationen bei der Berechnung dieser Metaanalyse**

Durch Besonderheiten bei der Erstellung von Metaanalysen, wie zum Beispiel die Kombination verschiedener Studiendesigns in einer Metaanalyse oder der Einschluss unterschiedlicher Behandlungsgeräte, kann es auch bei der Durchführung der Berechnungen zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen. Die Gefahr der Verzerrung durch mögliche Fehlerquellen wurden durch mehrere verschiedene Berechnungen versucht zu minimieren.

Problematisch war, dass in die Berechnungen der verschiedenen Metaanalysen crossover Studien und Parallelstudien gemeinsam mit eingeschlossen wurden. Die Kombination von Parallel- und crossover Studien in einer einzelnen Metaanalyse ist statistisch problematisch, da die Standard-Fehler nicht auf die gleiche Art und Weise berechnet werden [S57], [9]. Die Kombination dieser Studientypen in einer einzelnen Metaanalyse stellt eine potentielle Studienschwäche und Fehlerquelle dar. Wie in Kapitel 4.3.3.3 dargestellt, wurde der mögliche Effekt auf die Ergebnisse durch eine erneut durchgeführte Berechnung, bei der diese verschiedenen Studiendesigns separat betrachtet wurden, überprüft. Bei dieser Berechnung ergaben die Metaanalysen von sowohl Parallelstudien als auch Studien mit crossover Design, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie verglichen, ein übereinstimmendes Ergebnis. Bei den Metaanalysen, die APAP gegen CPAP verglichen, war nur bei zwei der acht Endpunkte (AHI und mittlerer Druck) ein Unterschied zu finden. Diese waren beide bei Studien mit einem Paralleldesign nicht signifikant, während bei den crossover Studien ein signifikantes Ergebnis für diese Endpunkte berechnet wurde.

Durch den Einschluss von mehrarmigen Studien in Form von einzelnen Subgruppen in die Metaanalyse könnte es zu Verfälschungen der

Endergebnisse der Metaanalysen gekommen sein, da die Studien durch den Mehrfacheinschluss eine höhere Gewichtung auf das Endergebnis erhalten. Doch wurden diese Studien in die Metaanalyse mit eingeschlossen, da sonst die mehrarmige Originalstudie nicht hätte berücksichtigt werden können und es somit zu einem Nichteinschluss von relevanten Daten gekommen wäre. Der Einschluss des gesamten relevanten Datenmaterials in eine Metaanalyse ist jedoch essentiell, um einen bestmöglichen Überblick für den untersuchten Endpunkt zu erlangen [15]. Um eine signifikante Beeinflussung durch diesen Substudieneinschluss auszuschließen, wurden mehrere zusätzliche Berechnungen durchgeführt. Diese Berechnungen zeigten keine größeren Unterschiede und keine Änderung der Signifikanz mit bzw. ohne Einschluss der Subgruppen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Einschluss dieser Subgruppen zu keiner Verfälschung der Ergebnisse dieser Metaanalysen geführt haben.

Weitere Ursachen für eine Beeinflussung der Resultate könnten durch die Verwendung verschiedenster Arten von APAP-Geräten in den einzelnen Studien auftreten. Die unterschiedlichen Geräte könnten eine variierende Wirksamkeit, zum Beispiel durch unterschiedliche Methoden zur Messung der drohenden AHI Ereignisse (durch Erfassung der Durchgängigkeit des oberen Respirationstrakts), haben [S4]. Da es bisher nicht viele Studien, die einheitlich das gleiche APAP-Gerät verwenden und untersuchen, existieren, mussten verschiedenen Geräte in dieser Metaanalyse zusammengefasst werden, um eine große Datenmenge einzuschließen.

Auch besteht die Gefahr einer Beeinflussung der Ergebnisse durch die technische Entwicklung der CPAP- und APAP-Geräte, da man davon ausgeht, dass sich die Apparate über die Jahre technisch verbessern [S4]. In diese Dissertation wurden Primärstudien, die im Zeitraum 1996-2007 publiziert wurden, in die Metaanalysen eingeschlossen. Um einen möglichen Effekt darzustellen, wurden die Studien nach dem Datum der Publikation in der Metaanalyse angeordnet. Eine Verbesserung der Resultate im Laufe konnte jedoch nicht nachgewiesen und dieser Effekt daher nicht bestätigt werden.

#### **5.4 Klinische Relevanz**

Aufgrund der durchgeführten Metaanalysen zum Vergleich von CPAP gegen APAP und der schon vorhandenen Informationen kann davon ausgegangen werden, dass die APAP-Therapie eine gleichwertige Behandlung zur CPAP Therapie darstellt. Da es jedoch nicht sicher ist, ob es durch die Therapie mit APAP zu Einsparungen der Kosten kommt [26] und durch sie auch keine signifikanten Verbesserungen der Therapieergebnisse im Vergleich zur CPAP-Therapie erzielt werden konnten, ist als Therapie der ersten Wahl die CPAP-Behandlung anzusehen. Ein mögliches Einsatzgebiet für die APAP-Behandlung wären Patienten, die Unverträglichkeiten bei der Anwendung der CPAP Therapie beklagen und diese nicht tolerieren können. Um dies zu verifizieren und um eventuelle Vorteile der APAP-Therapie aufzuzeigen, sind jedoch weitere Studien höchster Qualität notwendig. So sollten Langzeitstudien durchgeführt werden und es sollte untersucht werden, welche Patientengruppen vermehrt von einer APAP-Therapie profitieren könnten. Da verschiedenste APAP-Geräte auf dem Markt vorhanden sind, sollte in zukünftigen Studien vermehrt auf den Vergleich der verschiedenen APAP-Geräte untereinander eingegangen werden. Drei Studien, die auch in dieser Dissertation eingeschlossen wurden, untersuchten verschiedene APAP-Geräte gegeneinander und gegen CPAP [S69], [S90], [S94]. Diese Studien fanden in den Endpunkten, die die Tagesmüdigkeit erfassten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen APAP-Geräten. Es wurden nur Unterschiede bei den Endpunkten mittleren Druck, AHI und Compliance gefunden. Es müssten weitere Studien in diesem Bereich durchgeführt werden, die verschiedene APAP-Geräte gegeneinander testen, um mögliche Empfehlungen zu bestimmten Geräten, als Therapeutikum, geben zu können. Die Metaanalysen, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie testeten, konnten eine Überlegenheit der CPAP-Therapie gegenüber den verschiedenen Kontrolltherapien in den drei Endpunkten AHI, ESS und MWT zeigen. Im Endpunkt MSLT konnte zwar keine signifikante Überlegenheit angezeigt werden, jedoch gelten die beiden Endpunkte ESS und MWT ebenfalls als Marker der Tagesschläfrigkeit und diese zeigten einen signifikant positiven Effekt der CPAP-Therapie auf die Tagesschläfrigkeit. Dies konnte auch durch die Prüfung gegen verschiedenste Kontrollgruppen bestätigt werden. Daher



stellt die CPAP-Therapie eine effektive Behandlungsart der OSA dar und wirkt sich positiv auf die aus der OSA resultierende Tagesmüdigkeit aus.

Bei der Therapieuntersuchung von speziellen Spangen zeigten die eingeschlossenen Arbeiten zwar eine Verbesserungen gegenüber der Ausgangsbasis, jedoch war die CPAP-Therapie in den meisten Endpunkten dieser Behandlung signifikant überlegen. Daher sollte die CPAP-Behandlung vorrangig angewendet werden. Patienten, die jedoch eine Therapie mittels CPAP ablehnen oder Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen den Abbruch der CPAP-Therapie bedingen, könnten ein mögliches Einsatzgebiet für die Spangentherapie darstellen. Um dies zu evaluieren, sollten weitere Studien durchgeführt werden und die Patientengruppen identifiziert werden, die besonders von dieser Therapieform profitieren.

#### **5.4.1 Empfehlungen zur Therapie des RLS**

Wie in Kapitel 5.1.2 dargestellt, zeigten die Ergebnisse der Primärstudien eine viel versprechende Wirkung und ein sehr gutes Ansprechen der RLS-Symptomatik auf Dopaminagonisten. Auch die Therapie mit Antiepileptika zeigte gute Ansätze. Jedoch war es aufgrund der Inhomogenität der Endpunkte und der unterschiedlichen Therapieansätze nicht möglich, die Ergebnisse zu einer Metaanalyse zu poolen. Um die Empfehlungen zur Therapie der Symptomatik des RLS zu verifizieren und weiter zu untersuchen, bedarf es der Durchführung weiterer qualitativ hochwertiger Studien. Wichtig ist dabei besonders z.B. als internationale Norm standardisierte und vergleichbare Endpunkte als Studienziel zu wählen. Auch sollten verschiedene Medikamente aus einer Medikamentengruppe bzw. verschiedene Medikamentgruppen gegeneinander getestet werden, um mögliche Überlegenheiten darstellen zu können.

## 6 Zusammenfassung

Die Konsequenzen des *nicht erholsamen Schlafes* sind vielfältig und haben bedeutende gesundheitliche und ökonomische Auswirkungen. So verursachen Erkrankungen, wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom oder auch das Restless-Legs-Syndrom, neben dem Leiden und den Einschränkungen der einzelnen Individuen auch immense gesellschaftliche Kosten. Es kommt zu signifikanten Folgen wie zunehmenden Krankenhausaufenthalten oder Arztbesuchen, zu Krankschreibungen sowie Frühberentungen, zu erhöhten Unfallraten sowie erhöhter Sterblichkeit. Demzufolge ist eine wirksame Therapie dieser Erkrankungen notwendig.

Ziel dieser Arbeit war es, die vorhandene Evidenz zur Therapie von Patienten mit OSA und RLS darzustellen und unter Berücksichtigung der methodischen Qualität der Originalarbeiten die Wirksamkeit der einzelnen Therapieansätze zu ermitteln. Die Verzerrung der Ergebnisse durch mögliche Bias sollten durch weitere Berechnungen untersucht werden.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank PubMed mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt und die Literaturverzeichnisse der relevanten Studien auf weitere ergänzenden Studien überprüft. Die Qualität aller für die Übersicht relevanten Studien wurde von zwei Begutachtern unabhängig voneinander bewertet. Bei Nichtübereinstimmung der Resultate wurde durch Hinzuziehen eines dritten Experten mittels Konsensusbildung der Evidenzgrad festgelegt. Anschließend wurden nach Überprüfung der Möglichkeit der Durchführung von Metaanalysen mit Hilfe des Review Manager 5 Cochrane (RevMan) Berechnungen für homogene Endpunkte durchgeführt.

Es wurden 60 Therapiestudien mit einer Patientenanzahl von 3747 zum Thema Schlafapnoe und 55 Arbeiten zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms mit einer Gesamtzahl von 4171 Patienten identifiziert und bewertet.

48 der Studien, die die Schlafapnoe untersuchten, erreichten den höchsten Evidenzgrad 1b und 28 der Arbeiten, die die RLS-Therapie betrachteten, konnten mit dem Evidenzgrad 1b bewertet werden. Die meisten Studien wurden aufgrund methodischer Schwächen abgewertet. Mängel waren insbesondere das Fehlen einer Kontrollgruppe, nicht eindeutig definierte Ein- und Ausschlusskriterien und/oder eine zu geringe Studienteilnehmerzahl.

Im Bereich Schlafapnoe wurden für den Vergleich APAP vs. CPAP Therapie Metaanalysen für acht Endpunkte berechnet. Im Bereich CPAP vs. Placebo/konservative Therapie wurden Berechnungen für vier Endpunkte durchgeführt. Aufgrund der Metaanalysenberechnungen kann davon ausgegangen werden, dass die APAP-Therapie eine gleichwertige Behandlung zur CPAP-Therapie darstellt. Da durch die APAP-Behandlung keine signifikanten Verbesserungen der Therapieergebnisse im Vergleich zum CPAP gezeigt werden konnten, ist als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der Schlafapnoe die länger erprobte CPAP-Behandlung anzusehen.

Für den Vergleich CPAP vs. Placebo/konservative Therapie konnten signifikante Verbesserungen durch die CPAP-Therapie im Vergleich zu den Kontrolltherapien in drei der vier untersuchten Endpunkte gefunden werden (AHI, ESS und MWT). Insbesondere die Endpunkte ESS und MWT, die als Marker der Tagesschläfrigkeit gelten, wurden signifikant durch die CPAP-Therapie im Gegensatz zu den Kontrollen verbessert, so dass die CPAP-Therapie eine effektive Behandlungsart der OSA darstellt.

Eine Kontrollberechnung, in der nur Studien mit einem Evidenzgrad von 1b eingeschlossen wurden, zeigte auch für die Studien höchster Qualität eine gute Wirksamkeit der Therapie.

Im Bereich RLS war es aufgrund der Inhomogenität der Endpunkte und der unterschiedlichen Therapieansätze nicht möglich, die Ergebnisse in Metaanalysen zu poolen. Die systematische Übersichtsarbeit konnte aber ein gutes Ansprechen der RLS-Symptome auf Dopaminagonisten und Antiepileptika eruieren.

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse bedarf es weiterer qualitativ hochwertiger Studien, die im Bereich der Schlafapnoe den Nutzen der APAP-Therapie weiter beleuchten und die im Bereich der RLS eine bessere Vergleichbarkeit zulassen.

## 7 Anhang

### 7.1 EBM-Erhebungsbögen

Reviewerhebungsbogen	<b>Referenz Nr.:</b> <input type="text"/>
<b>Erstautor</b> _____	Evidenzgrad <input type="text"/>
Publikationsjahr <input type="text"/>	
Topic	EBM ermittelt durch (Initialen) <input type="text"/>
	<b>Ja</b> <input type="checkbox"/> <b>Nein</b> <input type="checkbox"/>
Wurden die Ziele beschrieben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Wurden die Auswahlkriterien erwähnt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Wurde die Suchstrategie angegeben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Wurden Methoden zur statistischen Auswertung beschrieben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Wurden die Studien im Einzelnen beschrieben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Wurden die Studien nach Grad der Evidenz bewertet?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Wurden die Ergebnisse dargestellt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ist eine Diskussion aufgeführt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

EBM Erhebungsbogen für therapeut. Studien		Referenz Nr.:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Erstautor _____		Evidenzgrad	<input type="text"/>			
Publikationsjahr		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Topic		EBM ermittelt durch (Initialen)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			<b>Ja</b>	<b>Nein</b>		
Wurde eine Randomisierung durchgeführt?						
Wurde die Durchführung der Randomisierung beschrieben?						
Wurde ein Verblindung durchgeführt?						
Wurde ein prospektives Design verwendet?						
Wurde die Studienpopulation durch Einschluss-/Ausschlusskriterien eindeutig definiert?						
Gab es mehr als 10% withdrawals?						
Wurde die ‚Intent to treat‘ Regel angewendet?						
Wurde die Studie vorzeitig beendet?						
Erfolgte eine Fallzahlberechnung?						
Wurden definierte und adäquate Endpunkte verwendet?						
War die Begleit-Therapie/Untersuchung standardisiert?						
Waren die Basisvariablen und Risikofaktoren gleich verteilt?						
Wurden Nebenwirkungen dokumentiert?						
Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen?						

## 7.2 Tabellen Schlafapnoe

**Tabelle A1:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die APAP gegen CPAP vergleichen.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **AI** = apnoe index; **APAP** = autoadjustable(auto-titrating) positive airway pressure;  
**CPAP** = continuous positive airway pressure; **ESS** = Epworth sleepiness scale; **KA** = keine Angaben; **MAI** = microarousal index;  
**min. sO2** = minimale Sauerstoffsättigung; **MWT** = maintenance of wakefulness test; **ns** = nicht signifikant; **OSA** = obstructive sleep apnea;  
**OSA/HS** = obstructive sleep apnea/hypopnoea syndrome; **OSAS** = obstructive sleep apnea syndrome; **P95** = 95ste percent. des Drucks;  
**(PR)CPAP** = (pressure-relief) continuous positive airway pressure; **SAHS** = sleep apnoea/hypopnoea syndrome;  
**SF-36** = 36-item medical Outcomes study questionnaire; **sO2** = Sauerstoffsättigung; **RDI** = respiratory disturbance index; **vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
d'Ortho [S23]	2000	Frankreich	prosp., random., einfach-blind, crossover	Patienten mit OSA, AHI > 10, CPAP-unerfahren	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	25	crossover	0	1) AHI 2) Arousal-I 3) Compliance 4)Einschlaf-dauer 5) ESS 6) min. sO2 7) mittlerer-Druck 8) mittlere sO2 9)Schlafzeit	1) < 0,0001 2) < 0,0001 3) = 0,2 4) ns 5) < 0,05 6) < 0,0001 7) < 0,05 8) < 0,0001 9) ns	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) ns 4) ns 5) G1 = G2 6) G1 = G2 7) G1 8) G1 = G2 9) ns	1b
Ficker [S33]	2003	Deutschland	prosp., random., doppelblind	Patienten mit OSAS, CPAP-unerfahren AHI > 10 ESS ≥ 8	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	100	50 vs. 50	5	1) AHI 2) AI 3) Arousal-I 4) ESS 5) mittlerer Druck 6)Schlafzeit	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) < 0,001 6) ns	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) G1 6) ns	1b

Fietze [S34]	2007	Deutschland	prosp., random., die ersten zwei Nächte crossover, dann für 6 Wochen Weiterführen der Therapie der 2. Nacht	Patienten mit OSA AHI $\geq 10$	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	21	10 vs. 11	0	erste Nacht 1) Schlaf-effektivität 2)Schlafzeit 6 Wochen 3) AHI 4) AI 5) ESS 6) mittlerer Druck 7) Schlaf-effektivität 8)Schlafzeit 9) SF-36	erste Nacht 1) < 0,01 2) < 0,01 6 Wochen 3) ns 4) ns 5) ns 6) ns 7) ns 8) ns 9) ns	erste Nacht 1) G1 2) G1 6 Wochen 3) ns 4) ns 5) ns 6) ns 7) ns 8) ns 9) ns	1b
Galetke [S36]	2006	Deutschland	prosp., random., einfach-blind, crossover	Patienten mit neu diagnostizierter OSA AHI $\geq 10$	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	20	crossover	0	1) AHI 2) Arousal-I 3) Compliance 4) ESS 5) min. sO2 6) mittlerer Druck 7) P90	1) < 0,001 2) < 0,05 3) ns 4) < 0,001 5) < 0,001 6) ns 7) < 0,05	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) ns 4) G1 = G2 5) G1 = G2 6) ns 7) G2	1b
Hertegonne [S43]	2007	Belgien	prosp., random., doppel-blind, crossover	Patienten mit OSA AHI > 20 und Aufwach-I > 20 und darauf folgende 2 Monatige CPAP-Behandlung	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	51	crossover	6	1) AHI 2) Arousal-I 3) mittlerer Druck 4) P90 5) Schlaf-effektivität 6)Schlafzeit	1) = 0,061 2) = 0,183 3) = 0,973 4) < 0,001 5) = 0,611 6) = 0,550	1) ns 2) ns 3) ns 4) G2 5) ns 6) ns	1b



Hudgel [S46]	2000	USA	prosp., random., einfachblind, crossover	Patienten mit OSA, CPAP- unerfahren	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	60	crossover	27	1) Comp- liance 2) ESS 3) mittlerer Druck 4) tägliche Nutzung/St	1) ns 2) < 0,0001 3) < 0,0001 4) < 0,04	1) ns 2) G1 = G2 3) G1 4) G1	2b
Hussain [S47]	2004	Kanada	prosp., random., einfachblind, crossover	Patienten mit OSA/HS, AHI > 15 CPAP- unerfahren	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	10	crossover	0	1) AHI 2) Arousal-l 3) Bevor- zugung 4) Comp- liance 5) ESS 6) min. sO2 7) mittlerer Druck 8) mittlere sO2 9) Schlafzeit	1) < 0,05 2) < 0,05 3) = 0,06 4) ns 5) < 0,05 6) < 0,03 7) = 0,001 8) ns 9) ns	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) G2 4) ns 5) G1 = G2 6) G2 > G1 7) G1 8) ns 9) ns	2b
Konermann [S50]	1998	Deutschland	prosp., random., einfachblind	Patienten mit OSA, RDI > 20	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	50	25 vs. 23	2	1) AHI 2) Comp- liance 3) min. sO2 4) mittlere Apnoe- Dauer 5) mittlerer Druck 6) mittlere sO2 7) Schlaf- effektivität	1) ns 2) < 0,01 3) ns 4) < 0,05 5) < 0,01 6) ns 7) ns	1) ns 2) G1 3) ns 4) G1 5) G1 6) ns 7) ns	2b

Massie [S58]	2002	USA	prosp., random., einfachblind, crossover	Patienten mit OSAHS, AHI $\geq$ 15, CPAP-unerfahren, die einen CPAP-Druck $\geq$ 10 cm H <sub>2</sub> O benötigen	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	46	crossover	2	1) AHI 2) Compliance 3) Ess 4) mittlerer Druck 5) P95 6) SF-36: Vitalität u mentale Gesundheit 7) tägliche Nutzung/St	1) ns 2) ns 3) = 0,065 4) < 0,001 5) < 0,001 6) < 0,05 7) < 0,005	1) ns 2) ns 3) ns 4) G1 5) G1 6) G1 7) G1	1b
Meurice [S59]	1996	Kanada	prosp., random., einfachblind, parallel	Patienten mit SAHS	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	16	8 vs. 8	0	1) AHI 2) Arousal-I 3) ESS 4) mittlere sO <sub>2</sub> 5) MWT 6) Schlafzeit 7) tägliche Nutzung/Std	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) ns 6) ns 7) = 0,05	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) ns 6) ns 7) ns	3b
Mulgrew [S66]	2006	Kanada	prosp., random., einfachblind, crossover	Patienten mit OSA AHI > 15	(G1) APAP + C-Flex vs. (G2) CPAP	15	crossover	0	1) AHI 2) Bevorzugung 3) Einschlaf-dauer 4) mittlere sO <sub>2</sub> 5) Schlaf-effektivität	1) = 0,1 2) < 0,01 3) = 0,4 4) = 0,93 5) = 0,6	1) ns 2) G1 3) ns 4) ns 5) ns	1b

Nilius [S67]	2006	Deutschland	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit unbehandelter, neu diagnostizierter OSA AHI > 20	(G1) (PR) CPAP vs. (G2) CPAP	52	26 vs. 25	die ersten zwei Nächte im Schlaflabor ↓ crossover dann zuhause RCT ↓ 7 Wochen	1) AHI 2) Arousal-I 3) Compliance 4) ESS 5) min. sO2 6) mittlerer Druck 7) Schlafzeit 8) zentrale-Apnoe	1) ns 2) = 0,33 3) = 0,99 4) = 0,83 5) ns 6) KA 7) ns 8) = 0,04	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) ns 6) KA 7) ns 8) G1	1b
Nolan [S68]	2007	Irland	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit unbehandelter, neu diagnostizierter OSA AHI ≥ 5 < 30 ESS ≥ 7	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	34	crossover	5	1) AHI 2) Atembedingtes Aufwachen 3) ESS 4) min. sO2 5) mittlerer Druck 6) mittlere sO2 7) Schlafzeit 8) Schnarch-Index	1) = 0,15 2) = 0,03 3) = 0,35 4) = 0,16 5) < 0,001 6) = 0,44 7) = 0,09 8) ns	1) ns 2) G1 3) ns 4) ns 5) G1 6) ns 7) ns 8) ns	1b

Nolan [S69]	2006	Irland	prosp., random., blind, crossover	Patienten mit schwerer OSA die schon > 3 Jahre CPAP-Therapie bekamen	(G1) CPAP = Ausgangsbasis vs. APAP-Arten: (G2)Autoset-Spirit vs. (G3) Breas PV 10i vs. (G4)RemStar Auto	27	crossover	0	1) Compliance 2) ESS 3) maximaler Druck 4) mittlerer Druck 5) SF-36	1) < 0,01 2) ns 3) < 0,01 4) < 0,01 5) ns	1) G1, G2, G4 2) ns 3) G1,G2, G3 4) G3 > G4 > G2 5) ns	1b
Nosedà [S71]	2004	Belgien	prosp., random., einfachblind, crossover	unbehandelte Patienten mit moderatem bis schwerem SAHS AHI > 20 MAI >30	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	27	crossover	3	1) AHI 2) Compliance 3) ESS 4) mittlerer Druck	1) ns 2) ns 3) < 0,01 4) < 0,05	1) ns 2) ns 3) G1 4) G1	1b
Planès [S83]	2003	Frankreich	prosp., random., parallel	Patienten mit schwerer OSA, AHI ≥ 30, CPAP-unerfahren	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	35	16 vs. 14	5	1) AHI 2) Arousal-I 3) Compliance 4) ESS 5) Kosten 6) mittlerer Druck 7) Schlafzeit 8) Therapiebeginn	1) < 0,0001 2) < 0,0001 3) ns 4) < 0,0001 5) < 0,01 6) < 0,001 7) ns 8) < 0,01	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) ns 4) G1 = G2 5) G1 6) G1 7) ns 8) G1	1b

Randerath [S87]	2001	Deutschland	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit OSAS, AHI $\geq$ 10, CPAP-unerfahren	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	52	crossover	5	1) AHI 2) Arousal-I 3) Bevorzugung 4) ESS 5) mittlerer Druck 6) P95 7) Schnarch-Index 8) tägliche Nutzung/Std	1) < 0,001 2) < 0,001 3) < 0,01 4) ns 5) < 0,001 6) ns 7) < 0,001 8) ns	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) G1 4) ns 5) G1 6) ns 7) G1 = G2 8) ns	2b
Senn [S90]	2003	Schweiz	prosp., random., einfachblind, crossover	Patienten mit OSAS AHI > 10 CPAP-unerfahren	(G1) AutSet T -PAP vs. (G2) DeVilbiss AutoAdjust LT - PAP vs. (G3) CPAP	31	crossover	2	1) AHI 2) ESS 3) mittlerer Druck 4) P95 5) SF-36	1) ns 2) ns 3) < 0,01 4) < 0,01 5) ns	1) ns 2) ns 3) G1 = G2 4) G1 = G2 5) ns	2b
Sériès [S91]	1997	Kanada	prosp., random., einfachblind, dreiarmlig, parallel	Patienten mit unbehandeltem OSAS	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	24	12 vs. 12	0	1) AHI 2) Arousal-I 3) Compliance 4) Einschlaf-dauer 5) ESS 6) mittlerer Druck	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) ns 6) ns	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) ns 6) ns	1b

Stammnitz [S94]	2004	Deutschland	prosp., random., crossover	Patienten mit OSA, AHI >10	CPAP-Arten (G1) CPAP vs. (G2) Autoset CPAP vs. (G3) Horizon CPAP vs. (G4) Virtuoso CPAP	16	crossover	4	1) AHI 2) Arousal-I 3) min. sO2 4) mittlerer Druck 5) mittlere sO2 6) Schlafzeit	1) < 0,05 2) ns 3) ns 4) < 0,05 5) ns 6) > 0,05	1) G1 > G2 = G3 > G4 2) ns 3) ns 4) G2 = G4 5) ns 6) ns	1b
Teschler [S102]	2000	Deutschland	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit neu diagnosti- zierter OSA, AHI > 20	(G1) APAP vs. (G2) CPAP	10	crossover	0	1) AHI 2) mittlerer Druck 3) tägliche Nutzung/Std	1) ns 2) < 0,0001 3) ns	1) ns 2) G1 3) ns	1b

**Tabelle A2:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die verschiedene CPAP-Arten gegeneinander vergleichen.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **AI** = arousal index; **APAP** = autoadjustable(auto-titrating) positive airway pressure;  
**C-Flex** = CPAP-Modus mit erniedrigtem Ausatemdruck; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **ESS** = Epworth sleepiness scale;  
**fl** = flow limitation; **fo** = forced oscillation technique; **FOSQ** = functional outcomes of sleep; **KA** = keine Angaben; **NBL** = novel bilevel;  
**ns** = nicht signifikant; **OSA(S)** = obstructive sleep apnea (syndrome); **SAHS** = sleep apnoea/hypopnoea syndrome;  
**SDB** = sleep-disordered breathing; **RR-APAP** = Respirationics REMstar AutoTM; **RS-APAP** = ResMed SpiritTM; **vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
DeMol-les [S21]	2004	USA	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit OSAS AHI >15 CPAP-unerfahren	(G1) TLC CPAP vs. (G2) CPAP	30	15 vs. 15	0	1) schlaf-bezogene Symptome 2) Anwendungsdauer	1) = 0,047 2) = 0,076	1) G1 2) ns	2b
Gay [S39]	2003	USA	prosp., random., doppel-blind, kontrolliert	Patienten mit OSAS AHI ≥ 10 ≤ 100	(G1) NBL vs. (G2) CPAP	27	12 vs. 15	0	1) Compliance 2) ESS 3) FOSQ 4) AHI	1) 2) 3) 4)	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns	1b
Hertegonne [S42]	2007	Belgien	prosp., random., doppel-blind, crossover	Patienten mit OSA AHI > 20 und Aufwach-I > 20 und folgendem CPAP zur Gewöhnung	(G1) RR- APAP vs. (G2) RS-APAP	62	crossover	12	1) AHI 2) Arousal-I 3) Schlaf-effektivität 4) Schlafzeit 5) Schnarch-Index	1) = 0,004 2) = 0,94 3) = 0,456 4) = 0,290 5) = 0,909	1) G1 2) ns 3) ns 4) ns 5) ns	1b
Pevernagie [S82]	2004	Belgien	prosp. random. doppel-blind, crossover	Patienten mit OSA AHI > 20 AI > 30	(G1) APAP(fl) vs. (G2) APAP(fo)	35	crossover	5	1) AHI 2) Schnarch-I 3) Druck(P50/P95) 4) AI 5) Schlafzeit	1) = 0,27 2) = 0,01 3) < 0,001 4) ns 5) ns	1) ns 2) G1 3) G2 4) ns 5) ns	1b

Rand- erath [S85]	2003	Deutsch- land	prosp., random., einfach- blind, crossover	Patienten mit OSA AHI ≥ 10 ohne CPAP- Erfahrung, die CPAP- Therapie nicht vertragen	(G1) APAP (FOT) vs. (G2) CPAP (Bilevel)	27	crossover	7	1) Bevorzu- gung 2) mittlerer Druck 3) AHI 4) ESS 5) Schnarch-I 6) AI 7) Schlafzeit 8) minimale Sauerstoff- sättigung	1) < 0,01 2) < 0,01 3) < 0,05 4) < 0,05 5) < 0,01 6) < 0,01 7) ns 8) < 0,05	1) G1 2) G1 3) G1 = G2 4) G1 = G2 5) G1 = G2 6) G1 = G2 7) ns 8) G1	1b
Wenzel [S115]	2007	Deutsch- land	prosp., random., einfach- blind, crossover	Patienten mit neu diagnos- tizierter OSA	CPAP: REM star C-Flex (G1) mit C- Flex-Nutzung vs. (G2) ohne C- Flex-Nutzung	20	crossover	0	1) AHI 2) Arousal-I 3) Bevor- zugung 4) Compliance 5) ESS 6) Schlafzeit	1) < 0,001 2) < 0,01 3) 90 % 4) ns 5) < 0,001 6) ns	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) G1 4) ns 5) G1 = G2 6) ns	1b



**Tabelle A3:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die CPAP gegen ein orales Placebo untersuchten.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **AI** = arousal index; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **ESS** = Epworth sleepiness scale;  
**FOSQ** = functional outcomes of sleep; **HADS** = hospital anxiety and depression scale; **KA** = keine Angaben; **MSLT** = multiple sleep latency test;  
**MWT** = maintenance of wakefulness test; **ns** = nicht signifikant; **OSA** = obstructive sleep apnea; **RR** = Blutdruck;  
**SAHS** = sleep apnoea/hypopnoea syndrome; **SASQ** = sleep apnea symptom questionnaire;  
**SF-36** = 36-item medical Outcomes study questionnaire; **vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Barnes [S8]	2002	Austra- lien	prosp., random., placebo- kontrolliert, crossover	Patienten mit mild bis moderater OSA AHI 5-30	(G1) CPAP vs. (G2) orales Placebo	42	crossover	14	1) AHI 2) ESS 3) MSLT 4) Lebens- qualität	1) < 0,001 2) ≤ 0,01 3) ns 4) ≤ 0,005	1) G1 2) G1 = G2 3) ns 4) G1 = G2	2b
Barnes [S9]	2004	Austra- lien	prosp., random., dreiarmlig crossover	Patienten mit OSA AHI (5-30)	(G1) CPAP vs. (G2) spezielle Spange vs. (G3) Placebo- Tablette	104	crossover	24	1) ESS 2) SASQ 3) AHI 4) AI 5) minimale Sauerstoff- sättigung 6) FOSQ 7) Nacht RR diastolisch 8) MWT	1) < 0,001 2) < 0,001 G2 < 0,01 3) < 0,05 4) < 0,05 5) < 0,001 6) ns 7) < 0,05 8) ns	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) G1 > G 2 4) G1 5) G1 > G2 6) ns 7) G2 8) ns	1b

Engleman [S27]	1999	England	prosp. random., einfach-blind, placebo-kontrolliert, crossover	Patienten mit milder SAHS AHI 5 - 15 und mindestens zwei Symptomen	(G1) CPAP vs. (G2) orales Placebo	37	crossover	3	1) ESS 2) alle Symptome 3) Depressions-Score 4) MWT 5) SF-36	1) = 0,008 2) = 0,003 3) = 0,003 4) < 0,2 5) ≤ 0,03	1) G1 2) G1 3) G1 4) ns 5) G1	1b
Engleman [S28]	1994	England	prosp. random., placebo-kontrolliert, crossover	SAHS Patienten mit mindestens zwei Symptomen und AHI ≥ 5	(G1) CPAP vs. (G2) orales Placebo	35	crossover	3	1) Schläfrigkeit 2) typische Symptome 3) Stimmung 4) kognitive Fähigkeit 5) geistige Flexibilität 6) Aufmerksamkeit	1) = 0,03 2) < 0,001 3) < 0,05 4) < 0,01 5) < 0,05 6) < 0,05	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1	1b
Engleman [S29]	1997	England	prosp., placebo-kontrolliert, crossover	Patienten mit SAHS mit einem AHI 5 bis ≤15 und mit mindestens zwei Symptomen	(G1) CPAP vs. (G2) orales Placebo	18	crossover	2	1) ESS 2) MSLT 3) Symptom-Score 4) mentale Flexibilität 5) HADS	1) > 0,9 2) > 0,8 3) < 0,01 4) = 0,02 5) = 0,03	1) ns 2) ns 3) G1 4) G1 5) G1	1b

Engleman [S30]	1998	England	prosp. random., einfachblind, placebo-kontrolliert, crossover	Patienten mit SAHS AHI > 15 und > 2 Symptomen	(G1) CPAP vs. (G2) orales Placebo	23	crossover	1	1) ESS 2) MSLT 3) typische Symptome 4) Schnarchen 5) Tages-Nickerchen	1) < 0,001 2) < 0,001 3) < 0,001 4) < 0,0001 5) < 0,01	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1	1b
Faccenda [S32]	2001	England	prosp., random., crossover	Patienten mit SAHS mit AHI ≥ 15 und mindestens zwei Hauptsymptomen	(G1) CPAP vs. (G2) orales Placebo	71	crossover	3	1) ESS 2) FOSQ 3) systol. Blutdruck 4) diastol. Blutdruck	1) = 0,001 2) = 0,01 3) ns 4) = 0,04	1) G1 2) G1 3) ns 4) G1	2b

**Tabelle A4:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die CPAP gegen Placebo-CPAP verglichen.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **AI** = arousal index; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **ESS** = Epworth sleepiness scale;  
**FOSQ** = functional outcomes of sleep; **GDP** = geriatric depression scale; **KA** = keine Angaben; **MSLT** = multiple sleep latency test;  
**MWT** = maintenance of wakefulness test; **ns** = nicht signifikant; **OSA** = obstructive sleep apnea; **REM** = rapid eye movement; **RR** = Blutdruck;  
**SAHS** = sleep apnoea/hypopnoea syndrome; **SF-36** = 36-item medical Outcomes study questionnaire; **vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Barbé [S7]	2001	Spanien	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit AHI ≥ 30 ESS ≤ 10 und keiner Tages-schläfrigkeit	(G1) CPAP vs. (G2) Sham-CPAP	55	29 vs. 25	1	1) ESS 2) MSLT 3) FOSQ 4) SF-36 5) systol. RR 6) diastol. RR	1) = 0,2 2) > 0,2 3) > 0,2 4) > 0,2 5) > 0,2 6) > 0,2	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns 5) ns 6) ns	1b
Henke [S41]	2001	USA	prosp., random., doppel-blind, semi-crossover	Patienten mit SAHS AHI > 10 und Tages-schläfrigkeit oder AHI > 20	(G1) CPAP vs. (G2) subtherapeutisches CPAP nach dem dritten Test wirksames CPAP	45	27 vs. 18 semi-crossover in G2 (18 Patienten)	0	neurophysiologische Tests: 1) ESS 2) GDP 3) komplexe Figuren 4) Digit - Symbol	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns	1) ns 2) ns 3) ns 4) ns	1b
Jenkinson [S48]	1999	England	prosp. random., kontrolliert	Patienten mit OSA ESS ≥ 10 AHI > 10	(G1) CPAP vs. (G2) subtherapeutische CPAP	107	54 vs. 53	6	1) ESS 2) MWT 3) SF-36 4) Mental-Score 5) Tages O2-Sättigung	1) < 0,0001 2) < 0,005 3) < 0,0001 4) = 0,002 5) = 0,02	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1	1b

Loredo [S53]	2006	USA	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit unbehandelter OSA AHI $\geq 15$	(G1) CPAP vs. (G2) 3l Sauerstoff vs. (G3) placebo CPAP	76	(G1) 22 vs. (G2) 22 vs. (G3) 19	13	1) Stufe 1 Schlaf 2) REM-Schlaf 3) AHI 4) ESS 5) mittlere Sauerstoffsättigung 6) Complian. 7) AI	1) $\leq 0,006$ 2) $\leq 0,003$ 3) $< 0,001$ 4) ns 5) $p \leq 0,01$  6) ns 7) $\leq 0,001$	1) G1 2) G1 3) G1 4) ns 5) G1 = G2  6) ns 7) G1	1b
Marshall [S57]	2005	Neuseeland	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit OSA, mit einem AHI 5-30 und mit mindestens einem Symptom	(G1) CPAP vs. (G2) Sham-CPAP	31	crossover	2	1) ESS 2) MWT 3) FOSQ	1) = 0,04 2) = 0,09 3) = 0,96	1) G1 2) ns 3) ns	1b
Montserrat [S65]	2001	Spanien	prosp., random., doppelblind	Patienten mit milder bis schwerer SAHS mit AHI $> 10$ und mit exzessiver Tages-schläfrigkeit	(G1) CPAP vs. (G2) Sham-CPAP	48	24 vs. 24	3	1) ESS 2) Symptom-Score 3) FOSQ 4) SF-36	1) $< 0,001$ 2) $< 0,001$  3) ns 4) ns	1) G1 2) G1  3) ns 4) ns	2b

**Tabelle A5:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die (Ar)modafinil + CPAP gegen Placebo + CPAP verglichen  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **CGI-C** = clinical global impressions of change; **CPAP** = continuous positive airway pressure;  
**CRT-NY** = complex reaction time – number task; **ESS** = Epworth sleepiness scale; **FOSQ** = functional outcomes of sleep questionnaire;  
**MWT** = maintenance of wakefulness test; **ns** = nicht signifikant; **OSA(HS)** = obstructive sleep apnea(/hypopnoea syndrome);  
**PVT** = psychomotor vigilance task; **vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Bitten-court [S12]	2007	Brasilien	prosp., random., doppel-blind, parallel	Patienten, Basline = AHI > 15, unter CPAP = AHI < 5, Nutzung > 5 St./Nacht, trotzdem = ESS > 10	(G1) Modafinil morgens 200mg, mittags 100mg + CPAP vs. (G2) Placebo + CPAP	22	eine Woche für alle Patienten Placebo ↓ für weitere drei Wochen parallel 9 vs. 11	2	1) CGI-C 2) CRT-NY 3) ESS 4) MWT 5) tägliche Nutzung/St	1) = 0,07 2) < 0,02 3) = 0,02 4) = 0,78 5) ns	1) ns 2) G1 3) G1 4) ns 5) ns	1b
Black [S13]	2005	USA	prosp., random., doppel-blind, parallel	Patienten mit OSA unter CPAP-Behandlung, AHI < 10 und weiterhin ESS > 10	alle Gruppen CPAP: (G1) 200mg Modafinil vs. (G2) 400mg Mdoafinil vs. (G3) Placebo	309	(G1) 104 vs. (G2) 101 vs. (G3) 104	4	1) AHI 2) Arousal-I 3) CGI-C 4) ESS 5) FOSQ 6) MWT 7) Schlafzeit 8) tägliche Nutzung/St.	1) ns 2) ns 3) < 0,001 4) <0,0001 5) < 0,001 6) <0,0001 7) ns 8) ns	1) ns 2) ns 3) G1 = G2 4) G1 = G2 5) G1 = G2 6) G1 = G2 7) ns 8) ns	1b

Dinges [S22]	2003	USA	prosp., random., doppelblind, parallel	Patienten mit OSA unter CPAP-Behandlung, AHI < 10 und weiterhin ESS ≥ 10	alle Gruppen CPAP: (G1) 400mg Modafinil vs. (G2) Placebo	157	66 vs. 77	12	1) FOSQ 2) PVT	1) < 0,05 2)	1) G1 2) G1	1b
Hirshkowitz [S44]	2007	USA	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit OSA/HS und trotz CPAP und AHI ≤ 10 weiterhin bestehender Tagesmüdigkeit ESS ≥ 10	(G1) 150mg Armodafinil und CPAP vs. (G2) Placebo und CPAP	259	(G1) 129 vs. (G2) 130	34	1) MWT 2) Einschlafdauer 3) CGI-C 4) Gedächtnisleistung 5) reduzierte Tagesmüdigkeit 6) ESS	1) < 0,01 2) > 0,05 3) < 0,05 4) = 0,0102 5) < 0,05 6) < 0,01	1) G1 2) ns 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1	1b
Pack [S77]	2001	USA	prosp., random., doppelblind, parallel	Patienten mit OSA unter CPAP-Behandlung, AHI < 10 und weiterhin ESS ≥ 10	alle Gruppen CPAP: (G1) 400mg Modafinil vs. (G2) Placebo	157	66 vs. 77	12	1) AHI 2) Arousal-I 3) CGI-C 4) ESS 5) MSLT 6) Nutzung	1) ns 2) = 0,018 3) = 0,035 4) < 0,001 5) = 0,021 6) ns	1) ns 2) G2 3) G1 4) G1 5) G1 6) ns	1b

Roth [S89]	2006	USA	prosp., random., doppel- blind, placebo- kontrolliert	Patienten mit OSA/HS und trotz CPAP und AHI ≤ 10 weiterhin bestehen- der Tages- müdigkeit ESS ≥ 10	(G1) 150mg Armodafinil und CPAP vs. (G2) 250mg Armodafinil und CPAP vs. (G3) Placebo und CPAP	392	(G1) 133 vs. (G2) 131 vs. (G3) 131	51	1) MWT 2) CGI-C 3) ESS 4) kurze Müdigkeits- prüfung 5) Tages- müdigkeit 6) Nacht- schlaf	1) < 0,001 2) < 0,001 3) < 0,001 4) < 0,05  5) < 0,01 6) ns	1) G1=G2 2) G1=G2 3) G1=G2 4) G1=G2  5) G1=G2 6) ns	1b
---------------	------	-----	--	--	--	-----	--	----	---	---	---	----



**Tabelle A6:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die CPAP gegen spezielle Spangen vergleichen.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **AI** = arousal index; **APAP** = autoadjustable (auto-titrating) positive airway pressure;  
**Bevorz.** = Bevorzugung; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **ESS** = Epworth sleepiness scale;  
**FOSQ** = functional outcomes of sleep; **I** = Index; **KB** = konservative Behandlung; **min. sO2** = minimale Sauerstoffsättigung;  
**MWT** = maintenance of wakefulness test; **ns** = nicht signifikant; **OSA(S)** = obstructive sleep apnea (syndrome);  
**RR** = Blutdruck; **SAHS** = sleep apnoea/hypopnoea syndrome; **vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Barnes [S9]	2004	Austra- lien	prosp., random., dreiar- mig, crossover	Patienten mit OSA AHI 5-30	(G1) CPAP vs. (G2) Spange vs. (G3)Placebo- Tablette	104	crossover	24	1) ESS 2) SASQ 3) AHI 4) AI 5) min. sO2 6) FOSQ 7) Nacht RR diastolisch 8) MWT	1) < 0,001 2) < 0,001 G2 < 0,01 3) < 0,05 4) < 0,05 5) < 0,001 6) ns 7) < 0,05 8) ns	1) G1 = G2 2) G1 = G2 3) G1 > G 2 4) G1 5) G1 > G2 6) ns 7) G2 8) ns	1b
Engle- man [S31]	2002	England	prosp., random., crossover	Patienten mit SAHS AHI ≥ 5	(G1) Spange vs. (G2) CPAP	51	crossover	3	1) AHI 2) Bevorz. 3) ESS 4) FOSQ 5) MWT	1) ≤ 0,01 2) > 0,1 3) < 0,001 4) < 0,001 5) = 0,46	1) G2 2) ns 3) G2 4) G2 5) ns	1b
Lam [S51]	2007	China	prosp., random., kontrolliert, dreiar- mig	Patienten mit milder- moderater OSA AHI ≥ 5-40 ESS > 9	(G1) CPAP vs. (G2) Spange vs. (G3) KB	101	(G1) 34 vs. (G2) 34 vs. (G3) 33	10	1) AHI 2) ESS 3) AI 4) min. sO2	1) < 0,05 2) < 0,001 - 3) < 0,005 4) < 0,05	1) G1 > G2 2) G1 >G2 > G3 3) G1 4) G1 = G2	1b
Rande- rath [S86]	2002	Deutsch- land	prosp., random., crossover	Patienten mit milder- moderater OSAS AHI ≤ 30/h	(G1) Spange vs. (G2) CPAP	20	crossover	0	1) AHI 2) Compliance 3) Schnarch-I 4) Aufwachen	1) < 0,01 2) < 0,05 3) < 0,05 4) < 0,05	1) G2 2) G1 3) G2 > G1 4) G2	1b

**Tabelle A7:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die CPAP gegen eine konservative Behandlung untersuchen.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **AI** = arousal index; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **ESS** = Epworth sleepiness scale;  
**FOSQ** = functional outcomes of sleep; **KA** = keine Angaben; **KB** = konservative Behandlung; **MSLT** = multiple sleep latency test;  
**ns** = nicht signifikant; **OSA** = obstructive sleep apnea; **QALYs** = quality-adjusted life years; **RDI** = respiratory disturbance index;  
**REM** = rapid eye movement; **RR** = Blutdruck; **SAHS** = sleep apnoea/hypopnoea syndrome; **SDB** = sleep-disordered breathing;  
**vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Balles-ter [S6]	1999	Spanien	prosp. random., kontrolliert	Patienten mit SAHS	(G1) KB (Gewichtsreduktion, Schlafhygiene, Alkohol/Sedativa Karenz) + CPAP vs. (G2) KB	105	68 vs. 37	KA	1) ESS 2) Tageszustand 3) typische Symptome	1) < 0,001 2) < 0,001 3) < 0,001	1) G1 2) G1 3) G1	1b
Chakra-vorty [S18]	2002	England	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit SAHS mit einem AHI ≥ 15	(G1) CPAP vs. (G2) Lebensstilveränderung	71	37 vs. 34	5 und 13	1) QALYs 2) Einschlaf-dauer 3) Schlafzeit 4) AI 5) ESS 6) AHI	1) < 0,001 2) < 0,05 3) < 0,05 4) < 0,001 5) < 0,001 6) < 0,001	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 > G2 5) G1 > G2 6) G1	1b
Lam [S51]	2007	China	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit milder bis moderater OSA AHI ≥ 5-40 ESS > 9	(G1) CPAP vs. (G2) spezielle Spange vs. (G3) nur konservativ	101	(G1) 34 vs. (G2) 34 vs. (G3) 33	10	1) AHI 2) ESS 3) AI 4) minimale Sauerstoff-sättigung	1) < 0,05 2) < 0,001 3) < 0,005 4) < 0,05	1) G1 > G2 2) G1 > G2 > G3 3) G1 4) G1 = G2	1b

Monasterio [S61]	2001	Spanien	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit mildem SAHS AHI 10-30	(G1) CPAP + konservativ vs. (G2) rein konservative Behandlung	142	77 vs. 65	17	1) AHI 2) ESS 3) Symptom-Score 4) FOSQ 5) MSLT	1) < 0,001 2) = 0,11 3) < 0,001 4) = 0,06 5) = 0,87	1) G1 2) ns 3) G1 4) ns 5) ns	1b
Redline [S88]	1998	USA	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit milder bis moderater SDB, RDI 5-30	(G1) CPAP vs. (G2) konservative Behandlung	111	59 vs. 46	14	1) RDI 2) ESS 3) mittlere Sauerstoffsättigung 4) MSLT	1) < 0,05 2) < 0,05 3) < 0,05 4) ns	1) G1 > G2 2) G1 3) G1 4) ns	1b

**Tabelle A8:** Charakteristika der Schlafapnoestudien, die CPAP vs. verschiedenste Therapien unterscheiden.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AHI** = apnea hypopnea index; **CPAP** = continuous positive airway pressure; **ESS** = Epworth sleepiness scale;  
**FOSQ** = functional outcomes of sleep; **I** = Index; **ns** = nicht signifikant; **NW** = Nebenwirkungen; **OSA** = obstructive sleep apnea;  
**RDI** = respiratory disturbance index; **REM** = rapid eye movement; **(O)SAHS** = (obstructive) sleep apnoea/hypopnoea syndrome;  
**SNORE25** = symptoms of nocturnal obstruction and related events questionnaire;  
**TCRFTA** = temperature – controlled radiofrequency tissue ablation; **vs.** = versus

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Bachour [S5]	2004	Finnland	prosp., random., crossover	Patienten unter CPAP - Therapie mit NW wie Mundtrockenheit u/o verstopfter Nase	(G1) CPAP mit Kinnhaltegurt vs. (G2)CPAP ohne Kinnhaltegurt	15	crossover	0	1) Maskenundichtigkeit 2) Aufwachhäufigkeit 3) Schnarchdauer	1) < 0,05 2) < 0,05 3) < 0,005	1) G1 2) G1 3) G2	2b
Fitzpatrick [S35]	2003	Kanada	prosp., random., einfachblind, crossover	Patienten mit unbehandelter OSA	(G1) CPAP-Labor vs. (G2)CPAP-zuhause	24	crossover	6	1)Compliance 2) subjektive Verbesserung 3) objektive Verbesserung	1) = 0,7 2) ns 3) ns	1) ns 2) ns 3) ns	2b
Khanna [S49]	2003	USA	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit OSAHS RDI > 15/h	(G1) orale Maske vs. (G2) nasale Maske	42	21 vs. 17	11	1)Compliance 2) Subjektive Bewertung nur im zweiten Monat	1) > 0,05 2) ≤ 0,04	1) ns 2) G1	1b

Perimenis [S81]	2007	Griechenland	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit OSA und erektiler Dysfunktion RDI $\geq 6$	(G1) Sildenafil vs. (G2) CPAP	40	20 vs. 20	0	1) häufigere sexuelle Versuche 2) erfolgreiche Versuche 3) erektile Funktion 4) Patientenzufriedenheit 5) Partnerzufriedenheit	1) = 0,002 2) < 0,001 3) = 0,025 4) = 0,007 5) = 0,002	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1	1b
Skinner [S97]	2004	USA	prosp., random., crossover	Patienten mit OSA, AHI $\geq 10-60$	(G1) Schulter-/Kopferhöhungskissen vs. (G2) CPAP	14	crossover	1	1) AHI 2) ESS 3) NW 4) FOSQ	1) = 0,008 2) = 0,686 3) = 0,164 4) = 0,927	1) G2 2) ns 3) ns 4) ns	1b
Skinner [S98]	2004	Neuseeland	prosp., random., crossover	Patienten mit milder-moderater unbehandelter OSA AHI $24 \pm 13$	(G1) CMSC vs. (G2) nCPAP	10	crossover	0	1) AHI 2) Schnarch-I 3) Kopf-streckung	1) < 0,001 2) = 0,009 3) = 0,002	1) G2 2) G2 3) G1	1b
Woodson [S118]	2003	USA	prosp., random., placebo-kontrolliert, dreiarml	Patienten mit milder-moderater OSAS AHI $\geq 10-30$	(G1) TCRFTA vs. (G2) CPAP vs. (G3) Sham-Placebo	90	(G1) 30 vs. (G2) 30 vs. (G3) 30	11	1) AHI 2) ESS 3) FOSQ 4) Apnoe-I 5) obere Atemwegs-vergrößerung 6) SNORE25	1) = 0,004 2) = 0,87 3) = 0,04, = 0,02 4) = 0,02 5) = 0,02 - - 6) 0,41	1) G2 2) ns 3) G1 = G2 - 4) G2 > G1 5) G1 - - 6) ns	1b

### 7.3 Tabellen RLS

**Tabelle A9:** Charakteristika der RLS-Studien, die Opiode als Therapieform untersuchten.

**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad; **ns** = nicht signifikant; **KA** = keine Angabe; **PLMS**= periodic limb movements during sleep; **RLS** = restless legs syndrome

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu- lation	Therapie- form	N	G1 vs. G2 (N)	with- drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Lauer- ma [S52]	1999	Finnland	open-label, ohne Kontrolle	Patienten mit RLS	(G1) Tramadol	12	keine Kontroll- gruppen	2	1) Verbess- erung	1) =0,0039	1) G1	4
Ondo [S76]	2005	USA	retro- spektiv, ohne Kontrolle	Patienten mit refraktärer RLS, denen mehrere Dopamin- medika- mente nicht halfen	(G1) Methadon	27	keine Kontroll- gruppen	KA	1) Abhängig- keit 2) Respon- ders = Besserung der Symptome ≥ 75%	1) 2)	1) ns 2) G1	4
Walters [S114]	1993	USA	prosp., random., doppel- blind, crossover	Patienten mit idiopathi- schem RLS	(G1) Oxycodon vs. (G2) Placebo	11	crossover	0	1) subjektiv motorische Unruhe 2) subjektive Schläfrigkeit 3) PLMS 4) Schlaf- effektivität 5) Aufwachen 6) Beinbewe- gungen	1) < 0.006 2) < 0.03 3) < 0.004 4) < 0.006 5) < 0.009 6) < 0.009	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1	1b

**Tabelle A10:** Charakteristika der RLS-Studien, die verschiedene Dopaminagonisten als therapeutischen Ansatz untersuchen.  
**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**AI** = arousal index; **ASRS** = augmentation severity rating-scale; **CGI-(I)** = clinical global impressions (improvement);  
**CGI-S** = clinical global impressions of severity; **ESS**= Epworth sleepiness scale; **HADS**= hospital anxiety and depression scale;  
**IRLS** = international restless legs scale; **KA** = keine Angabe; **LMS** = leg movment episodes while asleep;  
**MOS** = medical outcomes study; **NMS** = nocturnal myoclonus syndrome; **NREM** = no rapid eye movement; **ns** = nicht signifikant;  
**PGI** = patient global impression scale; **PLM(A)** = periodic leg movements (with arousal); **PLMI** = periodic leg movement index;  
**PLMS** = periodic limp movements during sleep; **PLMW** = periodic limp movements wake; **QoL** = quality of life;  
**PLM(S)-AI** = periodic limp movements (during sleep)-arousal-index; **PMS** = periodic movements in sleep;  
**REM** = rapid eye movement; **RLS** = restless legs syndrome; **rr\*** = regular release; **SF-36** = 36-item medical Outcomes study questionnaire;  
**sr\*** = sustained-release; **TIB** = time in bed; **VAS** = visual analogue scales

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Adler [S1]	2004	USA	prosp., random., doppel-blind, placebo-kontrolliert, crossover	Patienten mit idiopa-thischem RLS RLS-Score $\geq 10$	(G1) 0,5-6,0mg Ropinirol vs. (G2) Placebo	22	crossover	0	1)RLS-Score 2) ESS 3) globale Änderung 4) RLS-Rate (Tagebuch)	1) < 0,001 2) = 0,31 3) < 0,001 4) = 0,008	1) G1 2) ns 3) G1 4) G1	1b
Allen [S2]	2004	USA	prosp., random., doppel-blind, kontrolliert	Patienten mit RLS PLMI = 5 IRLS $\geq 15$	(G1) 0,25-4,0mg Ropinirol vs. (G2) Placebo	65	32 vs. 33	10	1) PLMS-I 2) PLMS-AI 3) PLMW-I 4) Einschlaf-dauer 5) Schlafzeit	1) <0,0001 2) =0,0096 3) <0,0001 4) =0,0106 5) =0,1068	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) ns	1b



Benes [S10]	2006	Deutschland	Pilot-Studie	Patienten mit 1. neu diagnostizierter RLS 2. mit schwerer, Levodopa behandelte RLS	(1. u 2. extra Studien) 1. 0,3mg Lisurid 2. 0,3mg Lisurid + Levo-Dopa (beide vs. Ausgangsbasis)	1. 10 2.10	keine Kontrollgruppen	1. 0 2. 0	1. 1) PLM 2) PLMS-AI 3) Einschlafdauer 4)Schlafzeit 2. 1) PLM 2) PLMS-AI 3) Einschlafdauer 4) Schlafzeit	1. 1) < 0,05 2) < 0,05 3) ns 4) ns 2. 1) < 0,05 2) < 0,05 3) ns 4) ns	1. 1) G1 2) G1 3) ns 4) ns 2. 1) G2 2) G2 3) ns 4) ns	4
Bliwise [S14]	2005	USA	prosp., random., doppelblind, kontrolliert	Patienten mit RLS	(G1)Ropinirol vs. (G2) Placebo	26	11 vs. 15	4	1) NREM/PLMS-I 2) PLMS-AI	1) < 0,005 2) < 0,01	1) G1 2) G1	1b
Bogan [S15]	2006	USA	prosp., random., doppelblind, kontrolliert	Patienten mit moderater-schwerer primärer RLS IRLS ≥ 15	(G1) 0,25-4,0mg Ropinirol vs. (G2) Placebo	381	(G1) 187 vs. (G2) 194	50	1) IRLS 2) CGI-I 3) PLMI 4) Schlafstörungen 5) HADS-Anxiety	1) < 0,001 2) < 0,001 3) < 0,001 4) < 0,001 5) = 0,04	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1	1b
Brodeur [S17]	1988	Kanada	prosp., doppelblind, crossover	Patienten mit RLS/PMS	(G1) L-Dopa/Benzerazid (100/25mg) vs. (G2) Placebo	6	crossover	KA	1) Einschlafdauer 2) Schlafzeit 3) AI 4) Schmerz oder Paresthesien in den Armen	1) = 0,04 2) = 0,26 3) = 0,90 4) = 0,001	1) G1 2) ns 3) ns 4) G1	2b

Collado-Seidel [S19]	1999	Deutschland	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit RLS PLM-AI >5 mit Anstieg der Symptome in der zweiten Nachthälfte	(G1) 100-200mg rr*-L-Dopa + sr*-L-Dopa vs. (G2) 100-200mg rr*-L-Dopa + Placebo	37	crossover	7	1) PLMI 2) TIB ohne LMS 3) subjektive Schlafqualität 4) AI 5) Tagesmüdigkeit 6) Lebensqualität	1) <0,0001 2) <0,0001 3) <0,0001 4) < 0,05 5) < 0,01 6) ns	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) ns	1b
Earley [S25]	1998	USA	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit RLS PLMS ≥ 15	(G1) 0,05-0,65mg Pergolid vs. (G2) Placebo	16	8 vs. 8	0	1) PLMS 2) Schlaf-effizienz 3) RLS/Tag	1) < 0,001 2) < 0,002 3) < 0,036	1) G1 2) G1 3) G1	3b
Garcia-Borreguero [S38]	2007	Spanien	prosp., random., doppelblind, kontrolliert, fünfarmig	Patienten mit idiopathischem RLS PLMS ≥ 11	(G1) 0,5mg Sumanolol (G2) 1,0mg Sumanolol (G3) 2,0mg Sumanolol (G4) 4,0mg Sumanolol (G5) Placebo	270	(G1) 56 vs. (G2) 49 vs. (G3) 59 vs. (G4) 54 vs. (G5) 52	44	1) IRLS 2) PLMS 3) CGI-I 4) ESS	1) ns 2) <0,0001 3) > 0,05 4) > 0,05	1) ns 2) G3 = G4 3) ns 4) ns	1b
Happe [S40]	2003	Österreich	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit RLS PLMS > 5 + Insomnia u/o Tages-Schläfrigkeit	(G1) 300-1,200mg Gabapentin vs. (G2) 0.25-1.5mg Ropinirol	16	8 vs. 8	0	1) IRLS 2) ESS 3) PLMS 4) PLMS-I 5) PLMS-AI 6) AI 7) Schlafzeit	1) ≤ 0,018 2) ns 3) < 0,03 4) < 0,02 5) = 0,017 6) = 0,025 7) < 0,05	1) G1 = G2 2) ns 3) G1 = G2 4) G1 = G2 5) G1 6) G1 7) G1	Happe [S40]

Manconi [S55]	2006	Italien	prosp., random., einfachblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit idiopathischem nicht therapiertem RLS PLMS $\geq$ 10	(G1) 0,25mg Pramipexol vs. (G2) Placebo	32	18 vs. 14	0	1) PLMS-I 2) Schlaffeffizienz 3) Schlafzeit	1) < 0,0002 2) ns 3) ns	1) G1 2) ns 3) ns	1b
Montplaisir [S63]	2006	Kanada	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit RLS, die für 24 Wochen auf Ropinirol eingestellt wurden, von diesen wurden dann die Responder für die weitere Studie randomisiert	(G1) Fortsetzen einer optimalen Ropinirol-Therapie (0,25-4mg) vs. (G2) Umstellen der Ropinirol-Therapie auf Placebo	92	45 vs. 47	15 vs. 28	1) Rückfall 2) CGI-I 3) IRLS 4) RLS-QoL 5) SF-36 a) psychische Verfassung b) soziale Funktion c) Vitalität 6) MOS a) Schlafstörungen b) Tages-schläfrigkeit c) Schlaf-quantität	1) =0,0156 2) =0,0298 3) =0,0246 4) = 0,004 5) SF-36 a) = 0,042 b) =0,0272 c) = 0,0032 6) MOS a) =0,0003 b) =0,0136 c) = 0,0346	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) a) G1 b) G1 c) G1 6) a) G1 b) G1 c) G1	1b
Montplaisir [S64]	1999	Kanada	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit RLS PLMS $\geq$ 10	(G1) 0,375mg-1,5mg Pramipexol vs. (G2) Placebo	11	crossover	1	1) PLMS-I 2) PLMS-A 3) PLMW-I 4) subjektive Beinbewegungen 4a) Tag 4b) Nacht 5) REM 6) Einschlaf-dauer 7) Schlafzeit	1) < 0,01 2) < 0,01 3) < 0,01 4) 4a) = 0,03 4b) = 0,02 5) = 0,03 6) ns 7) ns	1) G1 2) G1 3) G1 4) 4a) G1 4b) G1 5) G2 6) ns 7) ns	1b

Oertel [S72]	2006	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit leichtem bis schwerem RLS IRLS $\geq$ 10 PLMS-AI > 5	(G1) 2mg Cabergolin vs. (G2) Placebo	43	23 vs. 20	3	1) PLMS-AI 2) Schlaf-effizienz 3) PLMS-I 4) PLM-I 5) Schlafzeit 6) IRLS (ts) 7) CGI-S	1) =0,0024 2) =0,0443 3) =0,0014 4) =0,0012 5) =0,0443 6) =0,0002 7) =0,0003	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1 7) G1	1b
Oertel [S73]	2007 e-pub	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert, sechsarm,	Patienten mit RLS IRLS $\geq$ 15	Rotigotin G1-5: (G1) 0,5mg vs. (G2) 1,0mg vs. (G3) 2,0mg vs. (G4) 3,0mg vs. (G5) 4,0mg vs. (G6) Placebo	341	(G1) 52 vs. (G2) 64 vs. (G3) 49 vs. (G4) 65 vs. (G5) 56 vs. (G6) 55	31	1) IRLS 2) CGI-I 3) RLS-QoL 4) RLS-6: 4a) Tages-schläfrigkeit 4b) Schlafzu-friedenheit 4c) Schwere zur Schla-fenszeit 4d) Schwere in der Nacht	1) $\leq$ 0,0013 2) $\leq$ 0,05 3) $\leq$ 0,05 4) RLS-6: 4a) ns 4b) $\leq$ 0,05 4c) $\leq$ 0,05 4d) $\leq$ 0,05	1) G2,3,4,5 2) G2,3,4,5 3) G4 4) 4a) ns 4b) G2,3,4 4c) G1,2,3,4,5 4d) G2,3,4,5	1b
Oertel [S74]	2007	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit leichtem-schwerem RLS IRLS > 15	(G1) 0,125- 0,75 mg Pramipexol vs. (G2) Placebo	345	230 vs. 115	20	1) IRLS 2) CGI-I 3) Schlaf-störungen 4) Müdigkeit 5) VAS	1) <0,0001 2) <0,0001 3) <0,0001 4) <0,0001 5) <0,0001	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1	1b

Partinen [S78]	2006	Finnland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert, fünfarmig	Patienten mit RLS IRLS $\geq$ 15 PLMS $\geq$ 5	(G1) 0,125mg Pramipexol vs. (G2) 0,25mg Pramipexol vs. (G3) 0,50mg Pramipexol vs. (G4) 0,75mg Pramipexol vs. (G5) Placebo	109	(G1) 21 vs. (G2) 22 vs. (G3) 22 vs. (G4) 22 vs. (G5) 22	2	1) PLMI 2) IRLS 3) CGI-I 4) CGI-S 5) Schlafzeit 6) Schlaf-effizienz 7) Einschlaf-dauer 8) ESS	1) $< 0,001$ 2) $\leq 0,001$ 3) $< 0,05$ 4) $< 0,05$ 5) $< 0,05$ 6) ns 7) $< 0,05$ 8)	1) G1,2,3,4 2) G1,2,3,4 3) G1,2,3,4 4) G1,2,3,4 5) G3 6) ns 7) G1,3,4 8) ns	1b
Polo [S84]	2007	Finland	prosop., random., doppelblind, placebo-kontrolliert, fünfarmig, crossover	Patienten mit idiopathischem RLS PLMS $>5$	(G1) LC 100 vs. (G2) LCE 50 vs. (G3) LCE 100 vs. (G4) LCE 150 vs. (G5) Placebo	28	crossover	1	1)Einschlaf-dauer 2) Schlafzeit 3) PLMA 4) PLMS 5) PLMS 1. Nachthälfte 6) PLMS 2. Nachthälfte	1) $< 0,05$ 2) ns 3) $< 0,05$ 4) $< 0,05$ 5) $< 0,05$ 6) $< 0,05$	1) G4 2) ns 3)G4 $>$ G1 = G2 = G3 4) G4 $>$ G3 $>$ G1 $>$ G2 5) G1, G2, G3, G4 6) G4 $>$ G3 $>$ G1 $>$ G2	1b
Staedt [S93]	1997	Deutschland	prosp., random., doppelblind, crossover	Idiopathische RLS	(G1) 0,125mg Pergolid vs. (G2) 250mg L-Dopa + Carbidopa	11	crossover	0	1) NMS 2)Schlafzeit 3) RLS-Symptome	1) $< 0,01$ 2) $< 0,05$ 3) KA	1) G1 $>$ G2 2) G1 3) G1	1b

Stiasny-Kolster [S95]	2004	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert, vierarmig	Patienten mit idiopathischem RLS	erste Phase (G1) 0,5mg Cabergolin vs. (G2) 1,0mg Cabergolin vs. (G3) 2,0mg Cabergolin vs. (G4) Placebo Zweite Phase: Langzeitstudie (GL) Cabergolin	85	(G1) 21 vs. (G2) 20 vs. (G3) 22 vs. (G4) 22  (GL) 66	6	1) RLS-6 a) Nacht b) Bettgezeit c) Tag d) Schlafzufriedenheit 2) IRLS	1) a) < 0,01 b) < 0,05 c) < 0,05 d) < 0,05  2) < 0,01	1) a)G1,2,3, GL b)G1,2,3,GL c) G2,3, GL d) G1,3, GL  2) G1,2,3,GL	1b
Stiasny-Kolster [S96]	2004	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert, vierarmig, Pilotstudie	Patienten mit moderatschwerer idiopathischer RLS IRLS ≥ 10	(G1) 1,125mg Rotigotin vs. (G2) 2,25mg Rotigotin vs. (G3) 4,5mg Rotigotin vs. (G4) Placebo	63	(G1) 17 vs. (G2) 13 vs. (G3) 19 vs. (G4) 14	1	1) IRLS 2) RLS-6 all 3) RLS6 - Tag 4) RLS-6 - Nacht 5) CGI-I 6) ESS	1) < 0,01 2) < 0,01 3) < 0,05 4) < 0,01  5) =0,0119 6) ns	1) G3 2) G3 3) G1,2,3 4) G3  5) G3 6) ns	1b
Trenkwalder [S104]	2007	Deutschland	prosp., random., doppelblind, aktiv kontrolliert	Patienten mit moderaten bis schweren RLS	(G1) Cabergolin vs. (G2) L-dopa	361	(G1) 178 vs. (G2) 183	157	1) IRLS 6/8 Woche 2) IRLS 30 Woche 3) ASRS	1) <0,0001 2) <0,0001 3) =0,0002	1) G1 2) G1 3) G1	2b

Trenkwalder [S105]	2004	Deutschland	prosp., random. doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit RLS IRLS $\geq$ 15	(G1) 0,25-4,0mg Ropinirol vs. (G2) Placebo	284	146 vs. 138	63	1) IRLS 2) CGI-I 3) Tages-schläfrigkeit 4) Schlaf-quantität 5) Schlaf-störungen 6) RLS QoL 7) SF-36	1) =0,0036 2) =0,0416 3) =0,0064 4) =0,0331 5) =0,0245 6) 0,0314 7) ns	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1 7) ns	1b
Trenkwalder [S106]	2004	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit idiopathischem RLS PLMS-AI > 5	erste Phase(G1) 0,25-0,75mg Pergolid vs. (G2) Placebo zweite Phase: Langzeitstudie (GL) Pergolid	100	47 vs. 53	1 Phase 17 2 Phase 17	1) PLMS-AI 2) PLMI 3) Schlafzeit 4) IRLS 5) QoL 6) CGI-I 7) PGI	1) = 0,004 2) < 0,001 3) = 0,145 4) < 0,001 5) < 0,001 6) < 0,001 7) < 0,001	1) G1 (GL) 2) G1 (GL) 3) ns 4) G1 5) G1 6) G1 7) G1	1b
Trenkwalder [S107]	2006	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	RLS-Patienten die 6 Monate an einer Studie mit Pramipexol teilnahmen und ihren CGI-I verbessert oder sehr verbessert hatten IRLS $\leq$ 15	(G1) weiterhin optimale Pramipexol Dosis (0,125mg, 0,25mg, 0,5mg, 0,75mg) vs. (G2) Umstellen der Pramipexol-Therapie auf Placebo	150	78 vs. 72	(G1) 7 (G2) 47	1) IRLS 2) CGI-I 3) CGI-S 4) PGI 5) RLS QoL 6) RLS-6 7) ESS	1) < 0,0001 2) < 0,0001 3) < 0,0001 4) < 0,0001 5) < 0,0001 6) < 0,0001 7) ns	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1 7) ns	1b

Trenkwalder [S108]	1995	Deutschland	prosp., random. doppelblind, placebo-kontrolliert, crossover	Patienten mit idiopathischem oder urämischem (Dialyse) RLS PLM-A > 5	(G1) 100-200/25-50mg L-Dopa/ Benzerazid vs. (G2) Placebo	17 idiopat. RLS 11 urämische RLS	crossover	2	1) PLMI 2) PLM-AI 3) Schlafzeit 4) Schlafqualität 5) Einschlafdauer 6) CGI-S	1) = 0,005 2) = 0,02 3) = 0,045 4) = 0,002 5) = 0,118 6) = 0,045	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) ns 6) G1	1b
Walker [S111]	1996	Kanada	prosp., random., doppelblind, crossover	hämodyalysepflichtige Patienten mit schwerem RLS	(G1) L-Dopa/ carbidopa (100/25mg) vs. (G2) Placebo	8	crossover	3	1) PLMS 2) PLMS-AI 3) PLMS-A 4) subjektive RLS Besserung 5) subjektive Schlafbesserung	1) = 0,006 2) = 0,04 3) = 0,03 4) ns 5) ns	1) G1 2) G1 3) G1 4) ns 5) ns	3b
Walters [S112]	1988	USA	prosp., random. doppelblind, placebo-kontrolliert, crossover	Patienten mit idiopathischem RLS	(G1) 7,5mg Bromocriptin vs. (G2) Placebo	6	crossover	0	1) PLMS 2) PLMS-I 3) Schlafzeit 4) Schlafeffizienz	1) < 0,025 2) < 0,025 3) ns 4) ns	1) G1 2) G1 3) ns 4) ns	3b



Walters [S113]	2004	USA	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert	Patienten mit moderater-schwerer RLS IRLS $\geq$ 15	(G1) 0,25-4mg Ropinirol vs. (G2) Placebo	267	131 vs. 136	58	1) IRLS 2) CGI-I 3) Tages-schläfrigkeit 4) Schlaf-störungen 5) Schlaf-quantität 6) RLS QoL 7) SF-36: a) psychische Verfassung b) soziale Funktion c) Vitalität	1) =0,0197 2) = 0,001 3) =0,0043 4) =0,0001 5) =0,0097 6) =0,0263 7) SF-36: a) =0,0041 b) =0,0331 c) =0,0049	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1 7) a) G1 b) G1 c) G1	1b
Wetter [S116]	1999	Deutschland	prosp., random., doppelblind, placebo-kontrolliert, crossover	Patienten mit idiopathischem RLS PLMS > 5	(G1) 0,05-0,75mg Pergolid + 20mg Domperidon vs. (G2) Placebo	30	crossover	2	1) Schlafzeit 2) Schlaf-effizienz 3) PLM-I 4) PLMS-AI 5) QoL 6) CGI-S	1) =0,0001 2) =0,0001 3) <0,0001 4) <0,0001 5) =0,0001 6) <0,0001	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) G1 6) G1	1b
Winkelman [S117]	2006	USA	prosp., random., doppelblind, kontrolliert, vierarmige	Patienten mit moderatem bis schwerem primären RLS IRLS > 15	(G1) 0,25mg Pramipexol vs. (G2) 0,50mg Pramipexol vs. (G3) 0,75mg Pramipexol vs. (G4) Placebo	345	(G1) 88 vs. (G2) 80 vs. (G3) 90 vs. (G4) 86	64	1) IRLS 2) CGI-I 3) ESS	1) < 0,01 2) < 0,05 3) = 0,3028	1) G1 = G2 = G3 > G4 2) G1 = G2 = G3 > G4 3) ns	1b

**Tabelle A11:** Charakteristika der RLS-Studien, die Antiepileptika als Therapieform untersuchten.

**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**IRLS** = international restless legs scale; **IRLSSG** = international restless legs syndrome study group **KA** = keine Angabe; **ns** = nicht signifikant;  
**PLM** = periodic leg movements (with arousal); **PLMI** = periodic leg movement index; **PLMS(-I)** = periodic limb movements during sleep index;  
**PLM-AI** = periodic limb movements-arousal-index; **RLS** = restless legs syndrome; **SF-36** = 36-item medical Outcomes study questionnaire;

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Eisen-sehr [S26]	2004	Deutsch-land	prosp., random., doppel-blind, crossover	Patienten mit RLS PLMI > 10	(G1) 600mg Valproin-säure vs. (G2) 200mg Levo-Dopa vs. (G3) Placebo	20	crossover	0	1) RLS Dauer (24h) 2) AI 3) PLMI 4) Symptom-Score 5) PLM-AI	1) = 0,007 2) = 0,002 3) = 0,005 4) = 0,022 5) = 0,02	1) G1 2) G1 = G3 > G2 3) G2 4) G1 5) G2	1b
Garcia-Borre-guero [S37]	2002	Spanien	prosp., random., doppel-blind, crossover	Patienten mit RLS und Eisen-defizit	(G1) Gabapentin vs. (G2) Placebo	24	crossover	3	1) RLS-Skala 2) PLMS 3) Schlaf-effektivität	1) < 0,001 2) < 0,05 3) <0,0001	1) G1 2) G1 3) G1	2b
Happe [S40]	2003	Öster-reich	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit RLS PLMS > 5 + Insomnia u/o Tages-schläfrig-keit	(G1) 300-1,200mg Gabapentin vs. (G2) 0.25-1.5mg Ropinirol	16	8 vs. 8	0	1) IRLSSG 2) ESS 3) PLMS 4) PLMS-I 5) PLMS-AI 6) AI 7) Schlafzeit	1) ≤ 0,018 2) ns 3) < 0,03 4) < 0,02 5) = 0,017 6) = 0,025 7) > 0,005	1) G1 = G2 2) ns 3) G1 = G2 4) G1 = G2 5) G1 6) G1 7) G1	3b
Lundvall [S54]	1983	Schwe-den	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit RLS	(G1) Carba-mazepin vs. (G2) Placebo	6	crossover	2	3- responders 3- non responders			3b

Micozka -dioglu [S60]	2004	Türkei	prosp., random., crossover	hämodyalysepflichtige Patienten mit RLS	(G1) 125 mg L-Dopa vs. (G2) 200 mg Gabapentin	15	crossover	1	1) RLS-Symptome 2) Schlafqualität 3) Einschlafdauer 4) Schafzeit 5) Schlafstörungen 6) SF-36: 6a) Schmerz 6b) generelle Gesundheit 6c) soziale Funktion	1) < 0,001 2) < 0,001 3) < 0,001 4) = 0,014 5) < 0,001 6) SF-36: 6a) <0,002 6b) <0,001 6c) < 0,001	1) G2 > G1 2) G2 > G1 3) G2 > G1 4) G2 = G1 5) G2 6) SF-36: 6a) G2 = G1 6b) G2 6c) G2	3b
Pérez Bravo [S80]	2004	Spanien	Beobachtungsstudie	Patienten mit RLS	(G1) Topiramamat	19	keine Kontrollgruppen	4	1) Sensibilitäts-symptome 2) motorische Symptome	1) 57,9% beschwerdefrei 2) 68,4% beschwerdefrei	1) G1 2) G1	4
Sommer [S92]	2007	Deutschland	prosp., unkontrolliert	Patienten mit sekundärer RLS	(G1) Pregabalin	19	keine Kontrollgruppen	3	1) RLS-Symptome	1) KA	1) G1	4
Telstad [S100]	1984	Norwegen	prosp., random., doppelblind, kontrolliert	Patienten mit RLS	(G1) 100mg Carbamazepin vs. (G2) Placebo	174	84 vs. 90	8	1) Effektivität 2) Blutdrucksenkung 3) RLS-Attacken	1) < 0,01 2) < 0,02 3) = 0,03	1) G1 2) G1 = G2 3) G1	1b
Thorp [S103]	2001	USA	prosp., random., doppelblind, crossover	hämodyalysepflichtige Patienten mit RLS	(G1) 300mg Gabapentin vs. (G2) Placebo	16	crossover	3	1) Symptom-Score 2) Wirksamkeit	1) < 0,01 2) < 0,006	1) G1 2) G1	1b

**Tabelle A12:** Charakteristika der RLS-Studien, die Eisen als Therapieform untersuchten.

**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad;  
**GSR** = global rating scale; **KA** = keine Angabe; **ns** = nicht signifikant; **PLMS**= periodic limb movements during sleep;  
**RLS** = restless legs syndrome

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Davis [S20]	2000	USA	prosp., random., doppel-blind, placebo-kontrolliert	Patienten mit RLS	(G1) 325mg Ferrous-Sulfat vs. (G2) Placebo	28	14 vs. 14	7	1) Schlafqualität 2) RLS-A 3) RLS-Lebensbeeinflussung	1) 1,00 2) 0,618 3) 0,336	1) ns 2) ns 3) ns	1b
Earley [S24]	2004	USA	prosp., open-label, ohne Kontrolle	Patienten mit RLS PLMS > 20	(G1) einmalig 1000mg Eisen-Dextran i.v.	11	keine Kontrollgruppen	1	1) GRS 2) PLMS 3) RLS Dauer (24h) 4) Schlafzeit 5) Responder	1) < 0,002 2) = 0,01 3) < 0,001 4) = 0,025 5) Anzahl	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1 5) 6 aus 10 Patienten	4
Nord-lander [S70]	1953	Schwe-den	prosp., ohne Kontrolle	Patienten mit RLS	(G1) Intrafer i.v. als Einmalgabe	30	keine Kontrollgruppen	KA	1) Symptome	1) KA	1) G1	
O'Keefe [S75]	1994	Irland	prosp., ohne Kontrolle	ältere Personen mit RLS u Eisendefizit	(G1) 3x200mg pro Tag Eisen-Sulfat	17	keine Kontrollgruppen	2	1) RLS-Schweregrad-Score	1) Verbesserung von 5 auf 3	1) G1	4
Soland [S99]	2004	USA	prosp., random., doppel-blind, placebo-kontrolliert	Patienten mit RLS + end stage renal disease (ESRD), dialysepflichtig	als eine einmalige Einzeldosis (G1) 1000mg Eisen i.v. vs. (G2) Placebo i.v.	25	11 vs. 14	2	1) Symptombesserung 1. Woche 2) Symptombesserung 2. Woche 3) Symptombesserung 3. Woche	1) = 0,03 2) = 0,01 3) ns	1) G1 2) G1 3) ns	1b

**Tabelle A13:** Charakteristika der RLS-Studien, die verschiedene Therapieformen untersuchten.

**Ref.** = Referenznummer; **N** = Patientenzahl; **G** = (Versuchs-) Gruppe; **p-Wert** = Überschreitungswahrscheinlichkeit; **E** = Evidenzgrad; **KA** = keine Angabe; **ns** = nicht signifikant; **PLMS-AI** = periodic limb movements during sleep-arousal-index; **RLS** = restless legs syndrome

Autor [Ref.]	Jahr	Land	Studien-design	Popu-lation	Therapie-form	N	G1 vs. G2 (N)	with-drawals	Endpunkte	p-Wert	überlegene Therapie	E
Auker-mann [S3]	2006	USA	prosp., random., kontrolliert	Patienten mit RLS	(G1) Fitness-training vs. (G2) Kontroll-gruppe	41	20 vs. 21	18	1) RLS single Score 2) RLS total Score	1) < 0,001 2) = 0,001	1) G1 2) G1	2b
Benzer-ra [S11]	2002	Brasilien	Pilot-Studie, ohne Kontrolle	Patienten mit RLS	(G1) Zolpidem 10mg vs. Ausgangs-basis	8	keine Kontroll-gruppen	0	1) Symptom-besserung	1) KA	1) G1	4
Boghen [S16]	1986	Kanada	prosp., random., doppel-blind, crossover	Patienten mit RLS	(G1) Clonazepam vs. (G2) Placebo	6	crossover	0	1) Beschwer-debesserung	1) ns	1) ns	
Hornyak [S45]	1998	Deutsch-land	Pilot-Studie, ohne Kontrolle	Patienten mit RLS (PLMS-AI < 30/h)	(G1) Magnesium vs. Ausgangs-basis	10	keine Kontroll-gruppen	0	1) Schlaf-effektivität 2) Schlaf-dauer 3) NW 4) PLMS-AI	1) = 0,008 2) = 0,015 3) ns 4) = 0,018	1) G1 2) G1 3) ns 4) G1	4
Montag-na [S62]	1984	Italien	prosp., random., doppel-blind crossover	Patienten mit RLS	(G1) 1mg Clonazepam vs. (G2) Placebo vs. (G3) Vibrations-stimulation	6	crossover	0	1) Schlaf-qualität 2) Bein-bewegungen 3) Dysäs-thesien der Beine	1) < 0,05 2) ns 3) < 0,05	1) G1 > G2 2) ns 3) G1 > G2 = G3	3b

Tergau [S101]	2001	Deutschland	Pilot-Studie, ohne Kontrolle	Patienten mit idiopathischer RLS	(G1) $\alpha$ -Dihydroergocryptin	16	keine Kontrollgruppen	1	1) alle Beschwerden 2) RLS Symptome 3) Schlafzeit 4) Einschlafdauer	1) =0,0001 2) < 0,05 3) = 0,011 4) = 0,025	1) G1 2) G1 3) G1 4) G1	4
Virgilio [S109]	2000	Schottland	open-label, ohne Kontrolle	Patienten mit RLS	(G1) Amantadin vs. Ausgangsbasis	21	keine Kontrollgruppen	5	1) RLS-Skala 2) subjektive RLS-Verbesserung	1) 0,001 2) 0,001	1) G1 2) G1	4
Wagner [S110]	1996	USA	prosp., random., doppelblind, crossover	Patienten mit RLS	(G1) Clonidin vs. (G2) Placebo	11	crossover	1	1) Beinbewegungen 2) motorische Unruhe 3) Tages-schläfrigkeit 4) REM-Schlaf 5) Einschlafdauer	1) < 0,021 2) < 0,001 3) = 0,014 4) = 0,001 5) = 0,006	1) G1 2) G1 3) G1 4) G2 5) G1	1b

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, et al.  
Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institutes of health.  
Sleep Med 2003;4:101–19.
- [2] Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L.  
Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study.  
Arch Intern Med 2005;165:1286–1292.
- [3] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials).  
The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration.  
Ann Intern Med. 2001 Apr 17;134(8):663-94.
- [4] Bassetti C, Gugger M.  
[Hypersomnia--etiology, clinic, diagnosis and therapy of excessive sleepiness]  
Ther Umsch. 2000 Jul;57(7):421-9.
- [5] Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF.  
Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement.  
JAMA. 1996 Aug 28;276(8):637-9.
- [6] Billiard M, Bentley  
Is insomnia best categorized as a symptom or a disease?  
Sleep Med. 2004 Jun;5 Suppl 1:S35-40.
- [7] Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P.  
Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review.  
BMJ. 2009 May 12;338:b1732.
- [8] Classen M., Diehl V., Kochsiek K.: Innere Medizin.  
Urban und Schwarzenberg Verlag 1994.
- [9] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions  
<http://www.cochrane-handbook.org/>  
Stand: 12.11.2008
- [10] Dauvilliers Y, Buguet A.  
Hypersomnia.  
Dialogues Clin Neurosci. 2005;7(4):347-56.
- [11] DerSimonian R, Laird N.  
Meta-analysis in clinical trials.  
Control Clin Trials. 1986 Sep;7(3):177-88.
- [12] Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbé KA.  
Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis.  
J Clin Epidemiol. 1992 Mar;45(3):255-65.

- [13] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Schulz H.: (Hrsg.) Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis.
- [14] Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Lacchetti C, Montori VM, Bhandari M, Guyatt GH.  
Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials.  
JAMA. 2001 Apr 18;285(15):2000-3.
- [15] Deville WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, Bezemer PD.:  
Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines.  
BMC Med Res Methodol, 2002. 2:9.
- [16] Diener MK, Blümle A, Szakallas V, Antes G, Seiler CM.  
[Randomized and nonrandomized controlled clinical trials in a German surgical journal]  
Chirurg. 2006 Sep;77(9):837-43. German.
- [17] Drake CL, Roehrs T, Roth T.  
Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview.  
Depress Anxiety. 2003;18(4):163-76.
- [18] Duden, Fremdwörterbuch, 6. Auflage, Mannheim; Wien; Zürich: Dudenverl., 1997. (Der Duden; Bd. 5)
- [19] Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, Bogg J, Dickson R, Walley T.  
Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation.  
Health Technol Assess. 2004 Jun;8(24):iii-x, 1-125.
- [20] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C.  
Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.  
BMJ. 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
- [21] Felson DT.  
Bias in meta-analytic research.  
J Clin Epidemiol. 1992 Aug;45(8):885-92.
- [22] Fischer J, Mayer G, Peter J H, Riemann D, Sitter H:  
Leitlinie „S2“ der DGSM, Nicht-erholsamer Schlaf,  
Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin,Wien 2002
- [23] Fleiss JL.  
The statistical basis of meta-analysis.  
Stat Methods Med Res. 1993;2(2):121-45.
- [24] Fulda S, Wetter TC.  
Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies.  
Brain. 2008 Apr;131(Pt 4):902-17. Epub 2007 Oct 11.
- [25] Grote L., Schneider H.: Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen.  
Thieme Verlag 1996.
- [26] Hailey D, Jacobs P, Mayers I, Mensinkai S.  
The current status of autotitrating continuous positive airway pressure systems in the management of obstructive sleep apnea.  
Can Respir J. 2005 Jul-Aug;12(5):271-6.
- [27] Hollis S, Campbell F.  
What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials.  
BMJ. 1999 Sep 11;319(7211):670-4.



- [28] Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, Schulz KF; CONSORT Group.  
CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration.  
PLoS Med. 2008 Jan 22;5(1):e20.
- [29] Jüni P, Altman DG, Egger M.  
Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials.  
BMJ. 2001 Jul 7;323(7303):42-6.
- [30] Last JM.  
A Dictionary of Epidemiology.  
2nd edn. New York: Oxford University Press; 1988: 13-14
- [31] Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M.  
Medical and socio-professional impact of insomnia.  
Sleep. 2002 Sep 15;25(6):625-9.
- [32] Léger D, Massuel MA, Metlaine A; SISYPHE Study Group.  
Professional correlates of insomnia.  
Sleep. 2006 Feb 1;29(2):171-8.
- [33] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D.  
The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.  
J Clin Epidemiol. 2009 Jul 23.
- [34] Light RJ, Pillemer DB.  
Quantitative procedures. In Summing up: The Science of Reviewing Research. Cambrig, MA: Haveard University Press; 1984.
- [35] Loomis AL, Harvey EN, Hobart G  
Electrical potentials of the human brain. J  
Exp Psychol 1936; 19: 249-279
- [36] Maier W, Möller HJ.  
[Meta-analyses. A tool for maximizing therapy study evidence?]  
Nervenarzt. 2007 Sep;78(9):1028-36.
- [37] May GS, DeMets DL, Friedman LM, Furberg C, Passamani E.  
The randomized clinical trial: bias in analysis.  
Circulation. 1981 Oct;64(4):669-73.
- [38] McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D.  
Randomised trials in surgery: problems and possible solutions.  
BMJ. 2002 Jun 15;324(7351):1448-51.
- [39] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the Quorum Group  
Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement.  
Lancet 1999; 354: 1896-900
- [40] Moher D, Jones A, Lepage L; CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials).  
Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation.  
JAMA. 2001 Apr 18;285(15):1992-5.

- [41] Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP.  
Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?  
Lancet. 1998 Aug 22;352(9128):609-13.
- [42] Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: Report of a joint Nordic project  
Systematic Review 2007
- [43] Ohayon MM, Lemoine P, Arnaud-Briant V, Dreyfus M.  
Prevalence and consequences of sleep disorders in a shift worker population.  
J Psychosom Res. 2002 Jul;53(1):577-83.
- [44] Ohayon MM, Roth T.  
What are the contributing factors for insomnia in the general population?  
J Psychosom Res. 2001 Dec;51(6):745-55.
- [45] Ohayon MM, Smirne S.  
Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy.  
Sleep Med. 2002 Mar;3(2):115-20.
- [46] Ozminkowski RJ, Wang S, Walsh JK.  
The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States.  
Sleep. 2007 Mar 1;30(3):263-73.
- [47] Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M.: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence  
<http://www.pdptoolkit.co.uk/Files/ebm/ceb/Doing%20ebm/levelsofevidencetable.htm>  
Stand: 18.05.2008
- [48] Poolman RW, Struijs PA, Krips R, Siersevelt IN, Marti RK, Farrokhyar F, Bhandari M.  
Reporting of outcomes in orthopaedic randomized trials: does blinding of outcome assessors matter?  
J Bone Joint Surg Am. 2007 Mar;89(3):550-8.
- [49] Rainer Klinke und Stefan Silbernagl.  
Lehrbuch der Physiologie, 4., korrigierte Aufl.  
Stuttgart ; New York : Thieme, 2003. - XIII, 842 S.
- [50] Randerath WJ.  
[Automatic positive airway pressure in titration and treatment of the obstructive sleep apnea syndrome]  
Pneumologie. 2007 Apr;61(4):228-32.
- [51] Rechtschaffen A, Kales A:  
A Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stage in human subjects, Washington, DC: Public Health Service 204. U.S. Government Printing Office, 1968
- [52] Robert Koch Institut  
[http://www.rki.de/cn\\_169/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schlafstoerung,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/schlafstoerung.pdf](http://www.rki.de/cn_169/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/schlafstoerung,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/schlafstoerung.pdf)  
Stand: 20.04.2008

- [53] Sauerland S, Seiler CM.  
Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine.  
World J Surg. 2005 May;29(5):582-7.
- [54] Schneider-Helmert D.  
Asymptomatic insomnia.  
Sleep Med. 2007 Mar;8(2):107-10. Epub 2007 Jan 18.
- [55] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG.  
Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials.  
JAMA. 1995 Feb 1;273(5):408-12.
- [56] Schulz KF, Grimes DA.  
Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical.  
Lancet. 2005 Apr 9-15;365(9467):1348-53.
- [57] Steinberg, Reinhard  
Schlafmedizin- Grundlagen und Praxis/Reinhard Steinberg.-  
1. Auflage- Bremen: UNI-MED, 2000 (UNI-MED SCIENCE)
- [58] Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB.:  
Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM.  
Elsevier Churchill Livingstone, 2005. 3rd edition.
- [59] Summers MO, Crisostomo MI, Stepanski EJ.  
Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia.  
Chest. 2006 Jul;130(1):276-86.
- [60] Walsh JK.  
Insights into the public health burden of insomnia.  
Sleep. 2006 Feb 1;29(2):142-3.
- [61] Walsh JK, Engelhardt CL.  
The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995.  
Sleep. 1999 May 1;22 Suppl 2:S386-93.
- [62] Walters AS.  
Toward a better definition of the restless legs syndrome and the International Restless Legs Syndrome Study Group.  
Mov Disord 1995;10:634–642.

## 9 Verzeichnis der Studien des systematischen Reviews und der Metaanalysen

- [S1] Adler CH, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlor L, Anderson WM, Hentz JG.  
Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial.  
Neurology. 2004 Apr 27;62(8):1405-7.
- [S2] Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D.  
Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome.  
Sleep. 2004 Aug 1;27(5):907-14.
- [S3] Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B.  
Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial.  
J Am Board Fam Med. 2006 Sep-Oct;19(5):487-93.
- [S4] Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, Fleetham J, White DP.  
Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis.  
Sleep. 2004 Mar 15;27(2):249-53.
- [S5] Bachour A, Hurmerinta K, Maasilta P.  
Mouth closing device (chinstrap) reduces mouth leak during nasal CPAP.  
Sleep Med. 2004 May;5(3):261-7.
- [S6] Ballester E, Badia JR, Hernández L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM.  
Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome.  
Am J Respir Crit Care Med. 1999 Feb;159(2):495-501.
- [S7] Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimó A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Lalaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agustí AG.  
Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial.  
Ann Intern Med. 2001 Jun 5;134(11):1015-23.
- [S8] Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykityn IJ, Kay A, Trinder J, Saunders NA, Douglas McEvoy R, Pierce RJ.  
A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea.  
Am J Respir Crit Care Med. 2002 Mar 15;165(6):773-80.
- [S9] Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, Pierce RJ.  
Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea.  
Am J Respir Crit Care Med. 2004 Sep 15;170(6):656-64.
- [S10] Benes H, Deissler A, Rodenbeck A, Engfer A, Kohnen R.  
Lisuride treatment of restless legs syndrome: first studies with monotherapy in de novo patients and in combination with levodopa in advanced disease.  
J Neural Transm. 2006 Jan;113(1):87-92.

- [S11] Bezerra ML, Martínez JV.  
Zolpidem in restless legs syndrome.  
Eur Neurol. 2002;48(3):180-1.
- [S12] Bittencourt LR, Lucchesi LM, Rueda AD, Garbuio SA, Palombini LO, Guilleminault C, Tufik S.  
Placebo and modafinil effect on sleepiness in obstructive sleep apnea.  
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Feb 15;32(2):552-9.
- [S13] Black JE, Hirshkowitz M.  
Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome.  
Sleep. 2005 Apr 1;28(4):464-71.
- [S14] Bliwise DL, Freeman A, Ingram CD, Rye DB, Chakravorty S, Watts RL.  
Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome.  
Sleep Med. 2005 Mar;6(2):141-7.
- [S15] Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY; TREAT RLS US Study Group.  
Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.  
Mayo Clin Proc. 2006 Jan;81(1):17-27.
- [S16] Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J.  
The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study  
Canadian Journal of Neurological Sciences 1986;13:245-247
- [S17] Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R.  
Treatment of restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study.  
Neurology 1988(38):1845-1848.
- [S18] Chakravorty I, Cayton RM, Szczepura A.  
Health utilities in evaluating intervention in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome.  
Eur Respir J. 2002 Nov;20(5):1233-8.
- [S19] Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Kohnen R, Winkelmann J, Selzer R, Oertel WH, Trenkwalder C.  
A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms.  
Neurology. 1999 Jan 15;52(2):285-90.
- [S20] Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR.  
A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome.  
Eur Neurol. 2000;43(2):70-5.
- [S21] DeMolles DA, Sparrow D, Gottlieb DJ, Friedman R.  
A pilot trial of a telecommunications system in sleep apnea management.  
Med Care. 2004 Aug;42(8):764-9.
- [S22] Dinges DF, Weaver TE.  
Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with nCPAP.  
Sleep Med. 2003 Sep;4(5):393-402.

- [S23] d'Ortho MP, Grillier-Lanoir V, Levy P, Goldenberg F, Corriger E, Harf A, Lofaso F.  
Constant vs. automatic continuous positive airway pressure therapy: home evaluation.  
Chest. 2000 Oct;118(4):1010-7.
- [S24] Earley CJ, Heckler D, Allen RP.  
The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran.  
Sleep Med 2004;5:231-235
- [S25] Earley CJ, Yaffee JB, Allen RP.  
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome.  
Neurology. 1998 Dec;51(6):1599-602.
- [S26] Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S.  
Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid.  
J Neurol. 2004 May;251(5):579-83.
- [S27] Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ.  
Randomized Placebo-controlled Crossover Trial of Continuous Positive Airway Pressure for Mild Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome.  
Am J Respir Crit Care Med. 1999 Feb;159(2):461-7.
- [S28] Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ.  
Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome.  
Lancet. 1994 Mar 5;343(8897):572-5.
- [S29] Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ.  
Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome.  
Thorax. 1997 Feb;52(2):114-9.
- [S30] Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ.  
Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome.  
Thorax. 1998 May;53(5):341-5.
- [S31] Engleman HM, McDonald JP, Graham D, Lello GE, Kingshott RN, Coleman EL, Mackay TW, Douglas NJ.  
Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint.  
Am J Respir Crit Care Med. 2002 Sep 15;166(6):855-9.
- [S32] Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ.  
Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome.  
Am J Respir Crit Care Med. 2001 Feb;163(2):344-8.
- [S33] Ficker JH, Clarenbach CF, Neukirchner C, Fuchs FS, Wiest GH, Schahin SP, Harsch IA, Hahn EG.  
Auto-CPAP therapy based on the forced oscillation technique.  
Biomed Tech (Berl). 2003 Mar;48(3):68-72.

- [S34] Fietze I, Glos M, Moebus I, Witt C, Penzel T, Baumann G.  
Automatic pressure titration with APAP is as effective as manual titration with CPAP in patients with obstructive sleep apnea.  
*Respiration*. 2007;74(3):279-86.
- [S35] Fitzpatrick MF, Alloway CE, Wakeford TM, MacLean AW, Munt PW, Day AG.  
Can patients with obstructive sleep apnea titrate their own continuous positive airway pressure?  
*Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):716-22.
- [S36] Galetke W, Anduleit N, Richter K, Stieglitz S, Randerath WJ.  
Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study.  
*Respiration*. 2008;75(2):163-9.
- [S37] Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G.  
Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study.  
*Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1573-9.
- [S38] Garcia-Borreguero D, Winkelman J, Adams A, Ellis A, Morris M, Lamb J, Layton G, Versavel M; Sumanitrole in RLS Study Group.  
Efficacy and tolerability of sumanitrole in restless legs syndrome: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study.  
*Sleep Med*. 2007 Mar;8(2):119-27.
- [S39] Gay PC, Herold DL, Olson EJ.  
A randomized, double-blind clinical trial comparing continuous positive airway pressure with a novel bilevel pressure system for treatment of obstructive sleep apnea syndrome.  
*Sleep*. 2003 Nov 1;26(7):864-9.
- [S40] Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J.  
Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome.  
*Neuropsychobiology* 2003;48 (2):82-86.
- [S41] Henke KG, Grady JJ, Kuna ST.  
Effect of nasal continuous positive airway pressure on neuropsychological function in sleep apnea-hypopnea syndrome. A randomized, placebo-controlled trial.  
*Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(4):911-7.
- [S42] Hertegonne KB, Rombaut B, Houtmeyers P, Van Maele G, Pevernagie DA.  
Titration efficacy of two auto-adjustable continuous positive airway pressure devices using different flow limitation-based algorithms.  
*Respiration*. 2008;75(1):48-54.
- [S43] Hertegonne KB, Volna J, Portier S, De Pauw R, Van Maele G, Pevernagie DA.  
Titration procedures for nasal CPAP: automatic CPAP or prediction formula? *Sleep Med*. 2008 Oct;9(7):732-8. Epub 2007 Oct 24.
- [S44] Hirshkowitz M, Black JE, Wesnes K, Niebler G, Arora S, Roth T.  
Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome.  
*Respir Med*. 2007 Mar;101(3):616-27.

- [S45] Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D.  
Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study.  
*Sleep*. 1998 Aug 1;21(5):501-5.
- [S46] Hudgel DW, Fung C.  
A long-term randomized, cross-over comparison of auto-titrating and standard nasal continuous airway pressure.  
*Sleep*. 2000 Aug 1;23(5):645-8.
- [S47] Hussain SF, Love L, Burt H, Fleetham JA.  
A randomized trial of auto-titrating CPAP and fixed CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea.  
*Respir Med*. 2004 Apr;98(4):330-3.
- [S48] Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR.  
Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial.  
*Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2100-5.
- [S49] Khanna R, Kline LR.  
A prospective 8 week trial of nasal interfaces vs. a novel oral interface (Oracle) for treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.  
*Sleep Med*. 2003 Jul;4(4):333-8.
- [S50] Konermann M, Sanner BM, Vyleta M, Laschewski F, Groetz J, Sturm A, Zidek W.  
Use of conventional and self-adjusting nasal continuous positive airway pressure for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study.  
*Chest*. 1998 Mar;113(3):714-8.
- [S51] Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, Lam DC, Yam LY, Lp MS.  
Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea.  
*Thorax*. 2007 Apr;62(4):354-9.
- [S52] Lauerma H, Markkula J.  
Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study.  
*J Clin Psychiatry*. 1999 Apr;60(4):241-4.
- [S53] Loredó JS, Ancoli-Israel S, Kim EJ, Lim WJ, Dimsdale JE.  
Effect of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on sleep quality in obstructive sleep apnea: a placebo-CPAP-controlled study.  
*Sleep*. 2006 Apr 1;29(4):564-71.
- [S54] Lundvall O, Abom PE, Holm R.  
Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study.  
*Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25(3):323-4.
- [S55] Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Fantini ML, Castronovo V, Ferini-Strambi L.  
First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements.  
*Sleep Med*. 2007 Aug;8(5):491-7.



- [S56] Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, Neill AM, Gander PH.  
Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis.  
Thorax. 2006 May;61(5):430-4.
- [S57] Marshall NS, Neill AM, Campbell AJ, Sheppard DS.  
Randomised controlled crossover trial of humidified continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnoea.  
Thorax. 2005 May;60(5):427-32.
- [S58] 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 Jan 1;167(1):20-3.
- [S59] Meurice JC, Marc I, Sériès F.  
Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome  
Am J Respir Crit Care Med. 1996 Feb;153(2):794-8.
- [S60] Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M.  
Gabapentin versus levodopa for the treatment of Restless Legs Syndrome in hemodialysis patients: an open-label study.  
Ren Fail 2004;26:393-397.
- [S61] Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, Mayos M, Gonzalez-Mangado N, Juncadella M, Navarro A, Barreira R, Capote F, Mayoralas LR, Peces-Barba G, Alonso J, Montserrat JM.  
Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome.  
Am J Respir Crit Care Med. 2001 Sep 15;164(6):939-43.
- [S62] Montagna P, de Bianchi LS, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E.  
Clonazepam and vibration in restless leg syndrome.  
Acta Neurol Scand 1984;69:428-430.
- [S63] Montplaisir J, Karrassch J, Haan J, Volc D.  
Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial.  
Mov Disord. 2006 Oct;21(10):1627-35.
- [S64] Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B.  
Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial.  
Neurology. 1999 Mar 23;52(5):938-43.
- [S65] Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, Badia JR, Carrasco E, De Pablo J, Ballester E.  
Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo.  
Am J Respir Crit Care Med. 2001 Aug 15;164(4):608-13.
- [S66] Mulgrew AT, Cheema R, Fleetham J, Ryan CF, Ayas NT.  
Efficacy and patient satisfaction with autoadjusting CPAP with variable expiratory pressure vs standard CPAP: a two-night randomized crossover trial.  
Sleep Breath. 2007 Mar;11(1):31-7.

- [S67] Nilius G, Happel A, Domanski U, Ruhle KH.  
Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance.  
Chest. 2006 Oct;130(4):1018-24.
- [S68] Nolan GM, Doherty LS, Mc Nicholas WT.  
Auto-adjusting versus fixed positive pressure therapy in mild to moderate obstructive sleep apnoea.  
Sleep. 2007 Feb 1;30(2):189-94.
- [S69] Nolan GM, Ryan S, O'connor TM, McNicholas WT.  
Comparison of three auto-adjusting positive pressure devices in patients with sleep apnoea.  
Eur Respir J. 2006 Jul;28(1):159-64.
- [S70] Nordlander NB.  
Therapy in restless legs syndrome.  
Acta Med Scand 1953;145(6):453-457
- [S71] Nosedá A, Kempenaers C, Kerkhofs M, Braun S, Linkowski P, Jann E.  
Constant vs auto-continuous positive airway pressure in patients with sleep apnea hypopnea syndrome and a high variability in pressure requirement.  
Chest. 2004 Jul;126(1):31-7.
- [S72] Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, Peglau I, Warmuth R, Happe S, Geisler P, Cassel W, Leroux M, Kohnen R, Stiasny-Kolster K.  
Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR).  
Neurology. 2006 Sep 26;67(6):1040-6.
- [S73] Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Saletu B, Trenkwalder C, Sommerville KW, Schollmayer E, Kohnen R, Stiasny-Kolster K; Rotigotine SP 709 Study Group.  
Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe.  
Sleep Med. 2008 Mar;9(3):228-39.
- [S74] Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, Schindler T, Koester J, Reess J; Pramipexole RLS Study Group.  
Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study).  
Mov Disord. 2007 Jan 15;22(2):213-9.
- [S75] O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN.  
Iron status and restless legs syndrome in the elderly.  
Age Ageing 1994;23(3):200-203.
- [S76] Ondo WG.  
Methadone for refractory restless legs syndrome.  
Mov Disord. 2005 Mar;20(3):345-8.
- [S77] Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK.  
Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea.  
Am J Respir Crit Care Med. 2001 Nov 1;164(9):1675-81.

- [S78] Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J.  
Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study.  
*Sleep Med.* 2006 Aug;7(5):407-17.
- [S79] Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT.  
Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis.  
*Arch Intern Med.* 2003 Mar 10;163(5):565-71.
- [S80] Pérez Bravo, A.  
Topiramate use as treatment in restless legs syndrome.  
*Actas Esp Psiquiatr* 2004;32(3):132-137
- [S81] Perimenis P, Karkoulas K, Konstantinopoulos A, Perimeni PP, Katsenis G, Athanasopoulos A, Spyropoulos K.  
Sildenafil versus continuous positive airway pressure for erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: a comparative study of their efficacy and safety and the patient's satisfaction with treatment.  
*Asian J Androl.* 2007 Mar;9(2):259-64.
- [S82] Pevernagie DA, Proot PM, Hertegonne KB, Neyens MC, Hoornaert KP, Pauwels RA.  
Efficacy of flow- vs impedance-guided autoadjustable continuous positive airway pressure: a randomized cross-over trial.  
*Chest.* 2004 Jul;126(1):25-30.
- [S83] Planès C, D'Ortho MP, Foucher A, Berkani M, Leroux K, Essalhi M, Delclaux C, Quera-Salva MA, Lofaso F.  
Efficacy and cost of home-initiated auto-nCPAP versus conventional nCPAP.  
*Sleep.* 2003 Mar 15;26(2):156-60.
- [S84] Polo O, Ylä-Sahra R, Hirvonen K, Karvinen J, Vahteristo M, Ellmén J.  
Entacapone prolongs the reduction of PLM by levodopa/carbidopa in restless legs syndrome.  
*Clin Neuropharmacol.* 2007 Nov-Dec;30(6):335-44.
- [S85] Randerath WJ, Galetke W, Rühle KH.  
Auto-adjusting CPAP based on impedance versus bilevel pressure in difficult-to-treat sleep apnea syndrome: a prospective randomized crossover study.  
*Med Sci Monit.* 2003 Aug;9(8):CR353-8.
- [S86] Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Rühle KH.  
An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome.  
*Chest.* 2002 Aug;122(2):569-75.
- [S87] Randerath WJ, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, and Rühle K-H  
Autoadjusting CPAP Therapy Based on Impedance Efficacy, Compliance and Acceptance  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 652-657.
- [S88] Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C.  
Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy.  
*Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Mar;157(3 Pt 1):858-65.

- [S89] Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, Wesnes KA, Niebler G, Arora S, Black J.  
Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults.  
*Clin Ther.* 2006 May;28(5):689-706.
- [S90] Senn O, Brack T, Matthews F, Russi EW, Bloch KE.  
Randomized short-term trial of two autoCPAP devices versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of sleep apnea.  
*Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 15;168(12):1506-11.
- [S91] Sériès F, Marc I.  
Efficacy of automatic continuous positive airway pressure therapy that uses an estimated required pressure in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome.  
*Ann Intern Med.* 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):588-95.
- [S92] Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehütte J, Tings T, Paulus W.  
Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain.  
*Acta Neurol Scand.* 2007 May;115(5):347-50.
- [S93] Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Ruther E, Stoppe G.  
Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome ( RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double -blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa.  
*J Neural Transm* 1997;104(4-5):461-468.
- [S94] Stammnitz A, Jerrentrup A, Penzel T, Peter JH, Vogelmeier C, Becker HF.  
Automatic CPAP titration with different self-setting devices in patients with obstructive sleep apnoea.  
*Eur Respir J.* 2004 Aug;24(2):273-8.
- [S95] Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, Hornyak M, Holinka B, Wessel K, Emser W, Leroux M, Kohnen R, Oertel WH.  
Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome.  
*Neurology.* 2004 Dec 28;63(12):2272-9.
- [S96] Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, Möller JC, Oertel WH; Rotigotine Sp 666 Study Group.  
Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study.  
*Mov Disord.* 2004 Dec;19(12):1432-8.
- [S97] Skinner MA, Kingshott RN, Jones DR, Homan SD, Taylor DR.  
Elevated posture for the management of obstructive sleep apnea.  
*Sleep Breath.* 2004 Dec;8(4):193-200.
- [S98] Skinner MA, Kingshott RN, Jones DR, Taylor DR.  
Lack of efficacy for a cervicomandibular support collar in the management of obstructive sleep apnea.  
*Chest.* 2004 Jan;125(1):118-26.
- [S99] Sloand JA, Shelly Mark A, feigin A, Bernstein P, Monk RD.  
A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome.  
*Am J Kidney Dis* 2004;43(4):663-670.

- [S100]Telstad W, Sørensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R.  
Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study.  
Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Feb 11;288(6415):444-6.
- [S101]Tergau F, Wischer S, Wolf C, Paulus W.  
Treatment of restless legs syndrome with the dopamine agonist alpha-dihydroergocryptine.  
Mov Disord. 2001 Jul;16(4):731-5.
- [S102]Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, and Berthon-Jones M  
Two months auto-adjusting versus conventional nCPAP for obstructive sleep apnoea syndrome  
Eur Respir J 2000 15: 990-995.
- [S103]Thorp ML, Morris CD, Bagby SP.  
A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients.  
Am J Kidney Dis 2001;38:104-108.
- [S104]Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, Saletu-Zyhlarz GM, Kohnen R; CALDIR Study Group.  
Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial.  
Mov Disord. 2007 Apr 15;22(5):696-703.
- [S105]Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, Saletu-Zyhlarz G, Telstad W, Ferini-Strambi L; Therapy with Ropinirole; Efficacy and Tolerability in RLS 1 Study Group.  
Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jan;75(1):92-7.
- [S106]Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, Swieca J, Polo O, Wetter TC, Ferini-Strambi L, de Groen H, Quail D, Brandenburg U; PEARLS Study Group.  
Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study.  
Neurology. 2004 Apr 27;62(8):1391-7.
- [S107]Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J.  
Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome.  
Mov Disord. 2006 Sep;21(9):1404-10.
- [S108]Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, Kazenwadel J, Krüger HP, Ramm S, Künzel M, et al.  
L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial.  
Sleep. 1995 Oct;18(8):681-8.
- [S109]Virgilio Gerald H. Evidente, MD, Charles H. Adler, MD, PhD, John N. Caviness, MD, Joseph G. Hentz, Katrina Gwinn-Hardy, MD  
Amantadine is beneficial in restless legs syndrome.  
Movement Disorders. 2000; 15(2):324 - 327

- [S110]Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S.  
Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome.  
Sleep. 1996 Jan;19(1):52-8.
- [S111]Walker SL, Fine A, Kryger MH.  
L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia.  
Sleep 1996;19(3):214-218.
- [S112]Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S.  
A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome.  
Ann Neurol. 1988 Sep;24(3):455-8.
- [S113]Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K; TREAT RLS 2 (Therapy with Ropinirole: Efficacy And Tolerability in RLS 2) Study Group.  
Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study.  
Mov Disord. 2004 Dec;19(12):1414-23.
- [S114]Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, Kavey N.  
Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo.  
Sleep. 1993 Jun;16(4):327-32.
- [S115]Wenzel M, Kerl J, Dellweg D, Barchfeld T, Wenzel G, Köhler D.  
[Expiratory pressure reduction (C-Flex Method) versus fix CPAP in the therapy for obstructive sleep apnoea]  
Pneumologie. 2007 Nov;61(11):692-5.
- [S116]Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C.  
A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome.  
Neurology. 1999 Mar 23;52(5):944-50.
- [S117]Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, Reess J.  
Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome.  
Neurology. 2006 Sep 26;67(6):1034-9.
- [S118]Woodson BT, Steward DL, Weaver EM, Javaheri S.  
A randomized trial of temperature-controlled radiofrequency, continuous positive airway pressure, and placebo for obstructive sleep apnea syndrome.  
Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Jun;128(6):848-61.

## 10 Abbildungen und Tabellen

### Abbildungen (Abb.):

- Einleitung
  - **Abb. 1** = S. 11 (Typisches Schlafprofil eines jungen Menschen [13])
- Ergebnis
  - **Abb. 2** = S. 36 (Flussdiagramm zum Auswahlverfahren der Studien zur Thematik der obstruktiven Schlafapnoe)
  - **Abb. 3** = S. 37 (Flussdiagramm zum Auswahlverfahren der Studien zur Therapie des RLS)
  - **Abb. 4** = S. 70 (Funnel plot des Endpunktes **AHI** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Abb. 5** = S. 74 (Funnel plot der **Nutzung pro Nacht** der Metaanalyse, die APAP vs. CPAP vergleicht)
  - **Abb. 6** = S. 76 (Funnel plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Abb. 7** = S. 85 (Funnel plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht)

### Tabellen:

- Einleitung
  - **Tabelle 1** = S. 9 (Charakteristika der Schlafstadien (Rechtschaffen & Kales, Tabelle 1968) [51])
  - **Tabelle 2** = S. 14 (Klassifikationssysteme der Insomnie [19])
- Methodik
  - **Tabelle 3** = S. 28f (Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001) [47])

- Ergebnis
  - **Tabelle 4** = S. 52f (Charakteristika der Metaanalysen, die Melatonin gegen Placebo untersuchen)
  - **Tabelle 5** = S. 69 (Forest plot des Endpunktes **AHI** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 6** = S. 71 (Forest plot des Endpunktes **Aufwach-Index** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 7** = S. 73 (Forest plot des Endpunktes **Nutzung pro Nacht** (= Compliance (Stunden pro Nacht)) der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 8** = S. 75 (Forest plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 9** = S. 77 (Forest plot des Endpunktes **minimale Sauerstoffsättigung** (min. sO<sub>2</sub>) der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 10** = S. 77 (Forest plot des Endpunktes **mittlere Sauerstoffsättigung** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 11** = S. 79 (Forest plot des Endpunktes **mittlerer Druck** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 12** = S. 80 (Forest plot des Endpunktes **Schlafzeit** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
  - **Tabelle 13** = S. 81 (Metaanalysen des Vergleichs APAP gegen CPAP)
  - **Tabelle 14** = S. 82 (Forest plot des **AHI** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht)
  - **Tabelle 15** = S. 84 (Forest plot des Endpunktes **ESS** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht)
  - **Tabelle 16** = S. 86 (Forest plot des Endpunktes **MSLT** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht)
  - **Tabelle 17** = S. 86 (Forest plot des Endpunktes **MLT** der Metaanalyse, die CPAP gegen Placebo/konservative Therapie vergleicht)



- **Tabelle 18** = S. 87 (Metaanalysen des Vergleichs CPAP gegen Placebo bzw. konservative Therapie)
- **Tabelle 19** = S. 88 (Forest plot der 1b Studien des Endpunktes **AHI** der Metaanalyse, die APAP gegen CPAP vergleicht)
- Diskussion
  - **Tabelle 20** = S. 100 (Verschiedene Biasquellen bei der Erstellung von Metaanalysen [21])

## 11 Abkürzungsverzeichnis

AHI	= <b>a</b> pnea <b>h</b> ypopnea <b>i</b> ndex
AI	= <b>a</b> rousal <b>i</b> ndex
APAP	= <b>a</b> utoadjustable( <b>a</b> uto-titrating) <b>p</b> ositive <b>a</b> irway <b>p</b> ressure
APAPfl	= <b>a</b> utoadjustable <b>p</b> ositive <b>a</b> irway <b>p</b> ressure <b>f</b> low <b>l</b> imitation
APAPfot	= <b>a</b> utoadjustable <b>p</b> ositive <b>a</b> irway <b>p</b> ressure <b>f</b> orced <b>o</b> scillation <b>t</b> echnique
ASRS	= <b>a</b> ugmentation <b>s</b> everity <b>r</b> ating- <b>s</b> cale
Bevorz.	= Bevorzugung
BMI	= <b>b</b> ody <b>m</b> ass <b>i</b> ndex
C-Flex	= CPAP-Modus mit erniedrigtem Ausatemdruck
CGI	= <b>c</b> linical <b>g</b> lobal <b>i</b> mpressions scale
CGI-C	= <b>c</b> linical <b>g</b> lobal <b>i</b> mpressions of <b>c</b> hange
CGI-I	= <b>c</b> linical <b>g</b> lobal <b>i</b> mpressions <b>i</b> mprovement (Vom Arzt durchgeführte 7-Punkte Skala zur Bewertung der Verbesserung bzw. Verschlechterung der Erkrankung des Patienten im Vergleich zur Ausgangsbasis)
CGI-S	= <b>c</b> linical <b>g</b> lobal <b>i</b> mpressions of <b>s</b> everity (Vom Arzt durchgeführte 7-Punkte-Skala zur Bewertung des Schweregrades der Erkrankung des Patienten zur Zeit der Bewertung)
CMSC	= <b>c</b> ervico <b>m</b> andibular <b>s</b> upport <b>c</b> ollar
CPAP	= <b>c</b> ontinuous <b>p</b> ositive <b>a</b> irway <b>p</b> ressure
CRT-NY	= <b>c</b> omplex <b>r</b> eaction <b>t</b> ime – <b>n</b> umber task
DSM-IV	= <b>d</b> iagnostic and <b>s</b> tatistical <b>m</b> anual of mental <b>d</b> isorders
EMG	= <b>E</b> lektro <b>m</b> yo <b>g</b> ramm
ES	= <b>e</b> ffect <b>s</b> izes
ESRD	= <b>e</b> nd- <b>s</b> tage <b>r</b> enal <b>d</b> isease
ESS	= <b>E</b> pworth <b>s</b> leepiness <b>s</b> cale
FOSQ	= <b>f</b> unctional <b>o</b> utcomes of <b>s</b> leep <b>q</b> uestionnaire
GDP	= <b>g</b> eriatric <b>d</b> e <b>p</b> ression scale
GRS	= <b>g</b> lobal <b>r</b> ating <b>s</b> cale
GSR	= <b>g</b> lobal rating <b>s</b> cale
HADS	= <b>h</b> ospital <b>a</b> nxiety and <b>d</b> e <b>p</b> ression <b>s</b> cale
ICSD	= <b>i</b> nternational <b>c</b> lassification of <b>s</b> leep <b>d</b> isorders
IRLS	= <b>i</b> nternational <b>r</b> estles <b>l</b> egs severity <b>s</b> cale (von der International RLS study group (IRLSSG) herausgebener Fragebogen mit 10 Punkten, in dem der Patient den Schweregrad seiner Erkrankung einstuft)
IRLSSG	= <b>i</b> nternational <b>r</b> estless <b>l</b> egs <b>s</b> yndrome <b>s</b> tudy <b>g</b> roup
KB	= <b>k</b> onservative <b>B</b> ehandlung
KI	= <b>K</b> onfidenz <b>i</b> ntervall
LMS	= <b>l</b> eg <b>m</b> ovment episodes while <b>a</b> sleep
MAI	= <b>m</b> icro <b>a</b> rousal <b>i</b> ndex
min. sO2	= minimale Sauerstoffsättigung
MOS	= <b>m</b> edical <b>o</b> utcomes <b>s</b> tudy
MSLT	= <b>m</b> ultiple <b>s</b> leep <b>l</b> atency <b>t</b> est
MWT	= <b>m</b> aintenance of <b>w</b> akefulness <b>t</b> est
NBL	= <b>n</b> ovel <b>b</b> ilevel
NMS	= <b>n</b> octurnal <b>m</b> yo <b>c</b> lonus <b>s</b> yndrome
NREM	= <b>n</b> o <b>r</b> apid <b>e</b> ye <b>m</b> ovement

ns.	= <b>n</b> icht <b>s</b> ignifikant
OSA	= <b>o</b> bstructive <b>s</b> leep <b>a</b> pnea
P95	= 95ste percent. des Drucks
PGI	= <b>p</b> atient <b>g</b> lobal <b>i</b> mpression scale (Vom Patienten durchgeführte 7-Punkte-Skala, in der die Patienten ihre Symptomatik von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“ einstufen)
PLM	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imp <b>m</b> ovement (Gesamtzahl der periodischen Bein u/o Arm-bewegungen)
PLM-I	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imb <b>m</b> ovements during time in bed- <b>i</b> ndex (Periodische Bein- oder Armbewegungen pro Stunde verbrachter Zeit im Bett)
PLMS	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imp <b>m</b> ovements during <b>s</b> leep (Random movements of the arms or legs that occur at regular intervals of time during sleep. Gesamtzahl periodischer Bein- oder Armbewegungen, die während der Schlafzeit auftreten.)
PLMS-A	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imp <b>m</b> ovements during <b>s</b> leep <b>a</b> rousal (Gesamtzahl der periodischen Bein- u/o Armbewegungen während des Schlafens, die mit Aufwachen verknüpft sind)
PLMS-AI	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imp <b>m</b> ovements during <b>s</b> leep- <b>a</b> rousal- <b>i</b> ndex (Anzahl von periodischen Bein- u/o Armbewegungen pro Stunde Schlafzeit, die mit Aufwachen verknüpft sind)
PLMS-I	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imp <b>m</b> ovements during <b>s</b> leep- <b>i</b> ndex (Periodische Bein oder Armbewegungen pro Stunde während der Gesamtschlafzeit)
PLMW	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imp <b>m</b> ovements <b>w</b> ake (Gesamtzahl der periodischen Bein- u/o Armbewegungen während des Wachseins)
PLMW-I	= <b>p</b> eriodic <b>l</b> imp <b>m</b> ovements <b>w</b> ake- <b>i</b> ndex (Gesamtzahl der periodischen Bein- u/o Armbewegungen während des Wachseins pro Stunde)
PMS	= <b>p</b> eriodic <b>m</b> ovements in <b>s</b> leep
PVT	= <b>p</b> sychomotor <b>v</b> igilance <b>t</b> ask
p-Wert	= Überschreitungswahrscheinlichkeit (Signifikanz-Test)
QALYs	= <b>q</b> uality- <b>a</b> adjusted <b>l</b> ife <b>y</b> ears
QoL	= <b>q</b> uality <b>o</b> f <b>l</b> ive
RCT	= <b>r</b> andomised <b>c</b> ontrolled <b>t</b> rial
RDI	= <b>r</b> espiratory <b>d</b> isturbance <b>i</b> ndex
random.	= <b>r</b> andomisiert
REM	= <b>r</b> apid <b>e</b> ye <b>m</b> ovement
RLS	= <b>r</b> estless <b>l</b> egs <b>s</b> yndrome
RR	= Blutdruck (nach Riva-Rocci)
rr*	= <b>r</b> egular <b>r</b> elease
RR-APAP	= <b>R</b> espironics <b>R</b> EMstar <b>A</b> uto™
RS-APAP	= <b>R</b> esMed <b>S</b> pirit™
SAHS	= <b>s</b> leep <b>a</b> pnoea/ <b>h</b> ypopnoea <b>s</b> yndrome
SASQ	= <b>s</b> leep <b>a</b> pnea <b>s</b> ymptom <b>q</b> uestionnaire
SD	= <b>s</b> tandard <b>d</b> eviation (Standardabweichung)
SDB	= <b>s</b> leep- <b>d</b> isordered <b>b</b> reathing
SE	= <b>s</b> tandard <b>e</b> rror
SEM	= <b>s</b> tandard <b>e</b> rror of the <b>m</b> ean
SF-36	= 36-item medical outcomes study questionnaire
SNORE25	= <b>s</b> ymptoms of <b>n</b> octurnal <b>o</b> bstruction and <b>r</b> elated <b>e</b> vents question-naire

SR = systematic review  
sr\* = sustained-release  
TLC-CPAP = telephone-linked communications for CPAP  
TCRFTA = temperature – controlled radiofrequency tissue ablation  
TIB = time in bed  
VAS = visual analogue scales  
vs. = versus

## **Akademische Lehrerinnen und Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Baumann, Bolm, Boudriot, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Dünne, Eilers, Feuser, Gerdes, Görg, Grau, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hasilik, Herrmann-Lingen, Hilt, Holst, Jungclas, Kalder, Kann, Kill, Kim-Berger, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lenz, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Olbert, Petz, Plant, Printz, Ramaswamy, Remschmidt, Renz, Richter, Röper, Rothmund, Seitz, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schrader, Steiniger, Stiletto, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Weiler, Wennemut, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin, Zielke, Ziring.

## Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die mir die Möglichkeit und Unterstützung gegeben haben, diese Dissertation zu schreiben.

Zuerst möchte ich sehr herzlich Herrn Priv.- Doz. Dr. H. Sitter, stellv. Direktor des Instituts für Chirurgische Forschung, für die sehr gute Betreuung und Ermöglichung der Arbeit danken. Besonders hervorzuheben sind die produktiven Gespräche, Anregungen und Diskussionen über die Arbeit.

Sehr dankbar bin ich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, immer an mich glaubten und mir zur Seite standen. Auch darf dabei das Korrekturlesen nicht unangemerkt bleiben.

Auch möchte ich meiner Freundin Nicola für die große Geduld, für den Ansporn und für das Korrekturlesen danken.

Als Letztes danke ich meiner Großmutter Margot Schember für die finanzielle Unterstützung, ohne die ich nicht so viel Zeit in die Arbeit hätte investieren können.