

DIAGNOSTIK OG BEHANDLING  
AF OBSTRUKTIV SØVNAPNØ  
- en medicinsk teknologivurdering

2006

## DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF OBSTRUKTIV SØVNAPNØ - EN MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING

Poul Jennum<sup>1</sup>, Jørgen Folkersen<sup>2</sup>, Jakob Andreasen<sup>3</sup>

1. Center for søvnforstyrrelser, Klinisk neurofysiologisk afdeling, Glostrup Amtssygehus, Glostrup
2. MTV-enheden, Hvidovre Hospital (i projektperioden)
3. COWI A/S

## Diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø – en medicinsk teknologivurdering

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: søvnapnø, MTV, diagnostik, behandling, OSAS

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf  
Version: 1,0  
Versionsdato: maj 2006

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, 2006

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S  
Layout: P.J. Schmidt Grafisk produktion

Elektronisk ISBN: 87-7676-312-9  
Elektronisk ISSN: 1601-586X

Denne rapport citeres således:

Jennum P, Folkersen J, Andreasen J

Diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø – en medicinsk teknologivurdering

Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2006; 6 (5)

København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006

---

**Serietitel:** Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

**Serieredaktion:** Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

**Serieredaktionssekretær:** Stig Ejdrup Andersen

---

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen  
Center for Evaluering og MTV  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Tlf. 72 22 74 00

E-mail: [cemtv@sst.dk](mailto:cemtv@sst.dk)  
Hjemmeside: [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

Rapporten kan downloades fra [www.sst.dk](http://www.sst.dk) eller fra [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk) under publikationer.

## Forord

Obstruktiv søvnapnø er en udbredt sygdom. I danske befolkningsundersøgelser er fundet, at ca. 10-15 % mænd og 5-8% kvinder i alderen 40-60 år har obstruktiv søvnapnø. En del af disse udviser ikke symptomer, mens symptomgivende søvnapnø findes hos ca. 4% af voksne mænd og ca. 2% af voksne kvinder.

Obstruktiv søvnapnø er stærkt forbundet med overvægt. Endvidere udviser patienter med obstruktiv søvnapnø og andre søvnrelaterede respirationsforstyrrelser en væsentlig overrepræsentation af en række sygdomme sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Der er sammenhæng mellem obstruktiv søvnapnø og folkesygdomme som eksempelvis hypertension, kardiovaskulær sygdom og diabetes, og obstruktiv søvnapnø er forbundet med øget morbiditet og mortalitet. Søvnnapnø er ofte knyttet til sociale problemer på grund af manglende udhvilethed, dagtræthed og søvnanfald. Dette kan have konsekvenser for familie – og arbejdsliv.

Nærværende MTV-rapport belyser dokumentationen for diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø. Rapporten vurderer desuden de organisatoriske og sundhedsøkonomiske konsekvenser af forskellige, primært diagnostiske, strategier.

Det er blandt rapportens konklusioner særligt værd at hæfte sig ved, at rapporten ud fra en samlet betragtning ikke anbefaler, hvad der rent lægefagligt anses for den diagnostiske guldstandard; nemlig personaleovervåget polysomnografi (måling på multiple fysiologiske parametre, inklusiv måling af søvnstadier) under indlæggelse. Polysomnografi er kostbar og personalekrævende, medens den næstbedste diagnostiske metode, ambulante partiel polygrafi (måling på udvalgte fysiologiske parametre – særligt respiration), er mindre kostbar, men tillader at langt flere patienter med simpel obstruktiv søvnapnø udredes for de samme ressourcer. Hos patienter med sværere samtidig sygdom vil der være behov for udredning med supplerende eller mere avancerede metoder i centre med særlig ekspertise. Det konkluderes i rapporten, at samfundet ved denne diagnostiske strategi får mere sundhed – målt som livskvalitet – for de samme penge.

Det er CEMTVs vurdering, at rapporten udgør et grundigt stykke MTV-arbejde, og at rapporten umiddelbart kan nyttiggøres i amterne og de kommende regioners planlægning af den diagnostiske og behandlingsmæssige indsats vedrørende obstruktiv søvnapnø.

Rapporten udgives i CEMTVs serie »Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter«. Puljeprojekter er enten helt eller delvist finansieret af CEMTV, men udføres uden for centrets regi. Før en rapport kan blive publiceret i serien, skal den gennemgå eksternt peer-review hos relevante, typisk nordiske, eksperter. Projektleder har angivet ikke at have konkurrerende interesser.

*Finn Børlum Kristensen, centerchef*

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Maj 2006*

# Indholdsfortegnelse

Forord	4
<b>1 Sammenfatning</b>	<b>7</b>
1.1 Teknologi	7
1.2 Organisation	7
1.3 Patienten	7
1.4 Økonomi	8
1.5 Syntese	8
<b>2 English summary</b>	<b>9</b>
<b>3 Introduktion og baggrund</b>	<b>11</b>
<b>4 Projektets formål</b>	<b>12</b>
4.1 Overordnet problemformulering	12
4.2 Mål med MTV-rapporten	12
<b>5 MTV-projektets rammer og afvikling</b>	<b>13</b>
5.1 Projektdeltagere og deres roller	13
5.2 Fysisk placering	13
5.3 Ordliste	13
5.4 Publikationer og generelle metoder	14
<b>Teknologi</b>	<b>15</b>
6.1 Indledning til teknologien	15
6.2 Design af litteraturstudium	15
6.3 Definition og afgrænsning af obstruktiv søvnapnø	16
6.3.1 Obstruktiv søvnapnø-hypopnø-syndrom	17
6.3.2 Central søvnapnø-hypopnø-syndrom (CSAHS)	18
6.3.3 Cheyne-Stokes respiration	18
6.3.4 Søvn hypoventilations-syndrom	19
6.3.5 Vurdering af søvnighed	19
6.4 Resultater – forekomst og konsekvenser af obstruktiv søvnapnø	20
6.4.1 Problemets omfang – obstruktiv søvnapnø-hyppighed	20
6.4.2 Konsekvenser af obstruktiv søvnapnø	20
6.5 Resultater – diagnostik	22
6.5.1 Hvilke symptomer bringer patienten til læge?	22
6.5.2 Diagnostiske metoder	23
6.5.3 Begrænsninger i de diagnostiske vurderinger	25
6.5.4 Kvalitet i de diagnostiske metoder	26
6.5.5 Delnatundersøgelse versus fuldnatsundersøgelse	27
6.5.6 Dagtidsundersøgelse versus fuld nats polysomnografi	27
6.5.7 Partiel polygrafi versus fuld nats polysomnografi	28
6.5.8 Ikke-søvntest	28
6.5.9 Diskussion af efficacy begrebet	29
6.5.10 Effectiveness	29
6.5.11 Diskussion af punkttestimaterne i ROC-diagrammerne	34
6.6 Resultater – behandling	35
6.6.1 Livsstil: vægttab, fysisk aktivitet og rygning	35
6.6.2 Orale skinner/tandskinner	36
6.6.3 Kirurgi. Adenotonsillectomi	36
6.6.4 Kirurgi. Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP)	37
6.6.5 CPAP	37
6.6.6 Auto-CPAP versus fastryk CPAP	38
6.6.7 Medicinsk behandling	42
6.7 Konklusion på teknologianalysen	42
6.8 Diskussion af teknologien	43

<b>7</b>	<b>Organisation</b>	<b>46</b>
7.1	Indledning	46
7.2	Metoder	46
7.3	Egne undersøgelser: Enquete undersøgelse af status for diagnostik og behandling i DK og udtræk fra LPR 1997-2005	50
7.4	Alternative organisatoriske scenarier	50
7.4.1	Diagnostiske scenarier	50
7.4.2	Scenarier til behandling med CPAP	51
7.5	Resultater. De alternative organisatoriske scenarier	51
7.5.1	Den lokale organisatoriske dimension	51
7.5.2	Den forvaltningsmæssige dimension	53
7.6	Konklusion på de organisatoriske analyser	56
7.7	Diskussion	56
<b>8</b>	<b>Patienten</b>	<b>57</b>
8.1	Introduktion	57
8.2	Metoder og resultater	57
8.3	Egne undersøgelse	57
8.3.1	Undersøgelse af livskvalitet før og efter etablering af CPAP	57
8.3.2	Undersøgelse af morbiditet før og efter etablering af CPAP-behandling hos moderat-svær obstruktiv søvnapnø	58
8.4	Diskussion af patientdimensionen	59
<b>9</b>	<b>Økonomi</b>	<b>61</b>
9.1	Indledning	61
9.2	Foreslåede organisationsalternativer	61
9.3	Metoder	62
9.3.1	Materiale	62
9.3.2	Analyse forudsætninger	62
9.4	Omkostninger	63
9.4.1	Direkte omkostninger	63
9.4.2	Indirekte omkostninger	65
9.5	Effekter	66
9.6	Omkostningseffektivitet	67
9.6.1	Cost-utility analyse	67
9.6.2	Konsekvenser af alternativerne for 100 nye patienter	68
9.6.3	Analyse af ændringen i sundhedsomkostninger ved obstruktiv søvnapnø	69
9.7	Følsomhedsanalyse	69
9.7.1	Komplians og ambulante obstruktiv søvnapnø takst	69
9.7.2	Livskvalitet	70
9.7.3	Sundheds-ressource forbrug	70
9.8	Diskussion af økonomiretultater	71
9.9	Sundhedsøkonomiske konklusioner	72
<b>10</b>	<b>Syntese</b>	<b>74</b>
	<b>Bilag</b>	<b>76</b>
10.1	Bilag 1 – International klassifikation af søvnsygdomme (International Classification of Sleep Disorders, 2005) dansk version	76
10.2	Bilag 2 – Modelforudsætninger omkring diagnostisk kvalitet og sundhedsomkostninger	79
10.3	Bilag 3 – Metodeafsnit til litteraturred	82
<b>11</b>	<b>Referencer</b>	<b>84</b>

# 1 Sammenfatning

## 1.1 Teknologi

Obstruktiv søvnapnø er sygdom, der skyldes vejrtrækningspauser under søvn på grund af tillukning af øvre luftveje. Søvnnapnø er en forholdsvist ny erkendt og hyppigt forekommende sygdom. Sygdommen er forbundet med overvægt, forekomst af hjerte-kar-sygdomme, nervesygdomme og lungelidelser. Patientgruppen er karakteriseret ved høj sygelighed, sociale problemer og risiko for trafikulykker. Den mest effektive behandling af søvnapnø er mekanisk hjælpeudstyr, der assisterer vejrtrækningen om natten. Dette gøres ved, at udstyret tilvejebringer et positivt lufttryk i de øvre luftveje (continuous positive airway pressure – CPAP), som forhindrer tillukning af disse.

Der er nationalt og internationalt uenighed om den mest optimale måde at diagnosticere sygdommen. Den lægefagligt set bedste diagnosticeringsmetode (indlagt personaleovervåget polysomnografi) er kostbar og personalekrævende, medens den næstbedste diagnosticeringsmetode (ambulant partiel polygrafi) er mindre kostbar, men tillader at langt flere patienter udredes for de samme ressourcer. Den aktuelle rapport fokuserer på obstruktiv søvnapnø uden svær co-morbiditet.

## 1.2 Organisation

Udredning og behandling af obstruktiv søvnapnø foregår i Danmark på klinikker og hospitalsafdelinger. Størstedelen af udredningerne foregår med ambulante mindre ideale diagnostiske metoder, medens resten udføres med den bedste og dyreste diagnostiske metode. Der er i nærværende MTV-rapport udfærdiget en beslutningsmodel, som gennemanalyserer 3 forskellige scenarier for udredning og behandling af obstruktiv søvnapnø, som tager udgangspunkt i de hyppigst forekommende patientforløb i Danmark. Scenarierne adskiller sig kun fra hinanden ved den indledende diagnostiske udredningsmetode, idet behandlingen er den samme i alle scenarierne. De organisatoriske konsekvenser af at vælge hvert af de 3 scenarier er analyseret. Den dyreste diagnostiske metode – superviseret polysomnografi – kræver indlæggelse på specialafdeling i 1-2 dage, samt personale som overvåger patienten, målingerne og udstyret. Polysomnografi kan også udføres ambulant. De to mindre omkostningskrævende diagnostiske metoder, partiel polygrafi og oximetri, gennemføres ambulant i hjemmet. Det anbefales at anvende partiel polygrafi, der er mindre omkostningskrævende, da der herved frigøres personale og økonomiske ressourcer, som muliggør at langt flere patienter kan udredes og behandles. Det gøres på grund af patientetiske overvejelser, som afvejer ulemperne for patienterne forårsaget af fejldiagnostisering, med de fordele der er ved, at flere patienter behandles. Oximetri har for ringe sensitivitet til at kunne anbefales som led i diagnostik af obstruktiv søvnapnø. Superviseret polysomnografi anbefales at være forbeholdt patienter med andre svære natlige søvnrelaterede respirationsforstyrrelser, andre søvnsygdomme eller hos patienter med svær anden sygdom, der kræver observation, handikappede mv.

## 1.3 Patienten

Patienternes subjektive oplevelse af den anbefalede behandlingsmetode er undersøgt vha. livskvalitetsmålinger før og efter behandling. Disse viser en markant og varig øget livskvalitet som resultat af behandlingen. Dette bekræftes i langtidsundersøgelser, idet patienter behandlet med CPAP med moderat-svær obstruktiv søvnapnø har en varig forbedring af livskvalitet og nedsat sygelighed.

## 1.4 Økonomi

Ved hjælp af sundhedsøkonomiske beregninger er de alternative organisatoriske scenarier sammenlignet. Analysen viser, at de to scenarier, som anvender ambulante diagnostik, er mere omkostningseffektive end det scenarium, som anvender indlagt diagnostik. De to scenarier, som anvender ambulante diagnostik, koster det samme beregnet som driftsomkostninger per udredt patient, men omkostningseffektiviteten er større for den af de to diagnostiske metoder, som har den laveste fejldiagnostik, det vil sige partiel polygrafi, mens ambulante oximetri har højere fejldiagnostik.

Patienterne, som lider af obstruktiv søvnapnø, har en betydeligt højere sygelighed end en tilsvarende alderskorrigeret kontrolgruppe af patienter. Dette dokumenteres ud fra et dansk registerstudium af kontakter til sundhedsvæsenet. De patienter, som gennemfører et normalt patientforløb med diagnostik og behandling af søvnapnø, oplever færre kontakter til sundhedsvæsenet i årene efter behandlingsstart, samt en årlig besparelse på de samlede sundhedsomkostninger omfattende såvel primær- som sekundær sektoren. Dette skyldes overvejende fald i hjerte-kar-inklusive cerebrovaskulære sygdomme.

## 1.5 Syntese

Nærværende MTV-rapport anbefaler partiel polygrafi (det vil sige måling af færre robuste parametre) som diagnostisk udredningsmetode for patienter, der henvises med mistanke om obstruktiv søvnapnø, og som ikke har væsentlig anden co-morbiditet. Partiel polygrafi er lægefagligt set den næstbedste diagnostiske metode, men valget af denne metode betyder at flere patienter kan komme i behandling. Ud fra en overordnet samfundsmæssig betragtning medfører valget af denne metode, at samfundet får mere sundhed – målt som livskvalitet – for de samme penge. Metoden vil kunne anvendes overfor den gruppe af patienter, som har almindelig obstruktiv søvnapnø uden anden morbiditet (sværere neurologisk, lunge- eller hjerte-medicinske problemer). Hos patienter med sværere sygdom, hvor udredningen ikke afklarer patientens sygdom, hvor standardbehandlingen er utilstrækkelig, eller hvor der foreligger mistanke om anden søvnsygdom, vil der imidlertid være behov for videre udredning med supplerende eller mere avancerede metoder. Disse bør udredes i centre med særlig ekspertise.



## 2 English summary

Obstructive obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by intermittent respiratory arrests during sleep with disturb sleep pattern and is associated with daytime symptoms, reduced quality of life, social- and traffic consequences, cardiovascular, pulmonary and neurological complications. Obstructive sleep apnoea is common, under diagnosed and treated in Denmark. The diagnostic quality varies significantly. Obstructive sleep apnoea is hereby related to social and health economical consequences.

This health technology assessment (HTA) focuses on obstructive sleep apnea without severe comorbidity. The HTA includes a systematic review of the literature and different studies including: 1) a controlled study of the difference between fixed pressure continuous positive airway pressure (CPAP) and auto-adjusted CPAP, 2) a study of the influence of CPAP on quality of life, 3) a study of the morbidity before and after CPAP treatment, and 4) a questionnaire study of the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in Denmark involving all relevant clinics and hospitals. Furthermore a health economical analysis of diagnosis and treatment has been performed.

Obstructive sleep apnoea is diagnosed by different methods. In-hospital supervised polysomnography is the gold-standard and probably present the best diagnostic sensitivity and specificity, partial respiratory polygraphy present a moderate-good diagnostic sensitivity and specificity, whereas the sensitivity and specificity of oximetri is poor.

The best documented treatment is CPAP. Auto-adjusted CPAP is as effective as fixed pressure CPAP. Auto-adjusted CPAP may involve some advantages as compared to fixed pressure CPAP: manual titration is eliminated and follow-up adjustments and controls are probably reduced. Other treatment modalities include dental devices, which however is less effective than CPAP. Weight reduction and increased physical activity is potential of benefit, but no controlled studies have addressed this aspect. There is limited evidence that soft palate reducing surgery is effective in treating obstructive sleep apnea. The procedure is associated with increased morbidity and complications and is not recommended as a primary treatment for obstructive sleep apnea. Currently no medical treatment is effective for the treatment of obstructive sleep apnea.

CPAP treatments in patients with obstructive sleep apnoea increase quality of life and reduce morbidity. Treatment is cost effective due to the reduction in morbidity. A further positive effect of CPAP treatment is expected if social and traffic consequences are also included.

In order to evaluate organization aspect, three scenarios for the diagnosis of obstructive sleep apnea are evaluated: 1) in-hospital supervised polysomnography, 2) ambulatory partial respiratory polygraphy and 3) ambulatory oximetri. In the analysis the cost, the sensitivities and specificities of each diagnostic procedure, the numbers of obstructive sleep apnea patients identified by the screening procedure, potential effect on morbidity of CPAP treatment, CPAP-compliance and follow-up were included in the analysis.

This analysis showed that in-hospital supervised polysomnography was the most expensive methods. The costs for ambulatory respiratory polygraphy and oximetri were similar. Despite partial respiratory present lower diagnostic yield than in-hospital supervised polysomnography in the diagnosis of uncomplicated obstructive sleep apnea, implementation of respiratory polygraphy will imply that more patients can be diagnosed and treated, than if supervised polysomnography is used, for the same economical resources. The disadvantages are that some patients are misdiagnosed and not treated. Respiratory polygraphy and oximetri only evaluate sleep apnea and other sleep disorders are not diagnosed by these methods, which however need a polysomnography. Ambulatory oximetri offers no diagnostic or health economical advantages and cannot be recommended for the primary diagnosis. The enquete study showed that obostructive sleep apnoea is severily underdiagnosed and

under treated. In practice it is not possible to establish a sufficient number of polysomnography beds for the diagnosis of uncomplicated obstructive sleep apnea, which will need a significant number of beds and staff. Therefore, seen from a patient-ethical point of view, ambulatory partial polygraphy and auto-adjusted CPAP is preferable in the diagnose and treatment of uncomplicated obstructive sleep apnea. A health related economical analysis indicates that diagnosing and CPAP treatment of obstructive sleep apnea is cost-effective, even if only morbidity-data are included. Future health related economical analysis should include social, professional and traffic aspects.

It is important to focus on the quality of submissions, visitation and other evaluation of patients with obstructive sleep apnea. Patients with uncomplicated obstructive sleep apnea may be treated in accredited hospital departments and clinics with special competence and training. CPAP is a chronic treatment and relevant organization of follow-up should be present. A significant proportion of patients with obstructive sleep apnea presents major co-morbidity like neurological, cardiac or pulmonary diseases or suffers from other sleep related breathing disorder. Patients with other sleep disorders like narcolepsy, motor or behaviour disorders during sleep or nocturnal seizures may share some similar symptoms to sleep apnea. These patients need a much more extensive evaluation on full accredited sleep laboratories with extensive diagnostic and treatment procedures, presence of relevant neurological and medical specialities with relevant education of medical and non-medical staff. Seen from an organization point of view a limited number of such high-level clinics should be established in hospital with relevant specialities and co-diagnostic resources.

### 3 Introduktion og baggrund

Obstruktiv søvnapnø blev første gang beskrevet i 1965. Den mest kendte effektive behandling – continuous positive airway pressure (CPAP) – introduceredes i 1981. Siden har der været stigende fokus på søvnrelaterede respirationsforstyrrelser (engelsk: sleep disordered breathing – SDB) herunder obstruktiv søvnapnø (OSA), der udgør størsteparten af disse. SDB karakteriseres ved nedsat vejrtrækning under søvn enten på grundlag af hæmmet passage (obstruktion) i den øvre luftvej, eller manglende aktivering af vejrtrækningen fra hjernen. Der er tale om sygdomme, der medfører reduceret livskvalitet, øget sygelighed og dødelighed samt væsentlige sociale, økonomiske og erhvervmæssige konsekvenser. Søvnrelaterede respirationsforstyrrelser forekommer ofte i forbindelse med hjerte-lunge-, nerve-muskel-neurologiske sygdomme samt sygdomme i luftvejsapparatet. Obstruktiv søvnapnø overses ofte, da de forekommer om natten, hvor patienten sover. Mulighederne for diagnostik og behandling igennem de senere år er væsentligt øgede på grund af den teknologiske udvikling.

Der er således tale om en forholdsvis nyerkendt sygdom, hvorom det blandt andet gælder:

- Diagnostik og behandling i hastig udvikling
- Uensartet diagnostik og behandling i Danmark
- Uensartede ressourcer
- Omkostningskrævende
- Manglende politisk bevågenhed på grund af manglende kendskab til: sygdommens alvorlighed (ulykker, sygelighed), konsekvenser for samfundet (økonomi, livskvalitet), effekt af behandling og pris for behandling

Nærværende MTV-rapport giver en oversigt over søvnrelaterede respirationsforstyrrelser med hovedvægt på obstruktiv søvnapnø, herunder symptomer, konsekvenser, diagnostik, sundhedsøkonomi og behandlingsmuligheder samt status for diagnostik og behandling i Danmark.

## 4 Projektets formål

### 4.1 Overordnet problemformulering

Obstruktiv søvnapnø er en forholdsvis nyerkendt sygdom, som er hyppig, underdiagnostiseret og underbehandlet med konsekvenser for livskvalitet, sociale forhold, trafik, morbiditet og mortalitet. Udredning og diagnostik kan gennemføres ved indlæggelse eller ambulat. Indtil 2002 var ventetiden meget lang i størrelsesordenen af flere år og antallet af patienter, der blev undersøgt og behandlet, var meget beskedent. Herefter blev der sat fokus på denne sygdom på grund af ventetidsgarantien. Efter denne periode er der etableret diagnostiske og terapeutiske muligheder i flere amter, men da obstruktiv søvnapnø og andre søvnsygdomme er meget hyppigt forekommende, er der fortsat et stort antal udiagnosticerede og ubehandlede patienter. Herudover er det et problem, at en række andre søvnsygdomme ikke har fuldt udbyggede diagnostiske og behandlingsmæssige muligheder.

Hovedproblemformuleringen i nærværende MTV-projekt kan derfor specificeres som:

**Hvad er forudsætningerne og konsekvenserne af at udrede og behandle obstruktiv søvnapnø med CPAP, samt at udvide behandlingskapaciteten af obstruktiv søvnapnø?**

### 4.2 Mål med MTV-rapporten

Der ønskes tilvejebragt et beslutningsgrundlag, som opfylder følgende delmål:

1. At tilvejebringe 'best available evidence' med henblik på at etablere og praktisere 'evidence based medicine' indenfor diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø, herunder:
  - 1.1. Effektivitet af diagnostiske procedurer.
  - 1.2. Effekt af behandlingen/behandlingsalternativer.
2. At beskrive den nuværende organisering af diagnostik og behandling i DK.
3. At undersøge de sundhedsmæssige konsekvenser af obstruktiv søvnapnø.
4. At vurdere de tekniske alternativer for at få flere patienter i behandling.
5. At vurdere de organisatoriske alternativer for at få flere patienter i behandling.
6. At udarbejde konsekvens-analyse af de nævnte organisatoriske scenarier, hvis mål er at få diagnosticeret og behandlet flere patienter.

#### **Underhypoteser**

**Underhypotese A.** En mere enkel og rationel diagnostik og behandling kan give en bedre ressourceudnyttelse af eksisterende ressourcer uden at gå på væsentlig kompromis med kvaliteten.

**Metode:** Via identifikation af faktorer der påvirker ressourceudnyttelsen, opstilling af organisatoriske scenarier efterfulgt af modelberegninger, ønskes det analyseret, om nye diagnostiske og behandlingsmæssige metoder kan anvendes til en forenklet og mere rationel diagnostik og behandling.

**Underhypotese B.** Intervention mod obstruktiv søvnapnø er mindre ressourcekrævende og giver højere livskvalitet, end at undlade udredning og behandling.

**Metode:** Estimere den økonomiske effekt af at behandle en kohorte for obstruktiv søvnapnø, mod ikke at behandle samme kohorte.

## 5 MTV-projektets rammer og afvikling

### 5.1 Projektdeltagere og deres roller

#### Projektleder

Poul Jennum, overlæge, dr.med., Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk neurofysiologisk afdeling, Amtssygehuset i Glostrup, 2600 Glostrup.  
Korrespondance: poje@glostruphosp.kbhamt.dk

#### Øvrige projektdeltagere

Jakob Andreasen, cand. oecon., konsulent, COWI A/S  
Jørgen Folkersen, cand. med., ledende MTV-konsulent, dr. med., MTV-enheden, Hvidovre hospital

#### Referencegruppe

Jørgen Alving, overlæge, Neurofysiologisk afdeling, Kolonien Filadelfia, Dianalund  
Ole Nørregaard, overlæge, Respirationscenter vest, Århus Kommunehospital, Århus  
Niels Rasmussen, overlæge, Øre-næse-hals kirurgisk klinik, Rigshospitalet, København  
Jesper Qvist, overlæge, Respirationscenter øst, Rigshospitalet, København

### 5.2 Fysisk placering

Undersøgelserne er udført ved Dansk Center for Søvnmedicin, Klinisk neurofysiologisk afdeling, Amtssygehuset i Glostrup, 2600 Glostrup

### 5.3 Ordliste

**AI** – apnø indeks, dvs. antal apnøer per time.

**AHI** – apnø/hypopnø indeks, dvs. antal apnøer og hypopnøer per times søvn.

Apnø ophør med vejrtrækning af varighed  $\geq 10$  sekunder.

**ASV** – adaptive servo ventilation – feedback adjusted positive airway pressure (se PAP).

**APAP** – Auto-adjusted Positive Airway Pressure her benævnt auto-CPAP, en teknik hvor der sker en tryktilpasning til patientens behov.

**BiPAP** – bi-level positive airway pressure – også kaldet VPAP=Variable Positive Airway Pressure. Karakteriseret ved et differentieret inspiratorisk og ekspiratorisk tryk (se PAP).

**Blandet apnø** – søvnapnø med central og obstruktiv komponent.

**Cheyne Stokes respiration** – crescendo-decrescendo respirationsmønster – vekslende respirationsmønster omfattende respirationsamplitude og frekvens med abnorm mønster i vejrtrækningen karakteriseret med alternerende perioder med apnø og dyb hurtig vejrtrækning.

**Central søvnapnø** – periodisk og partiel eller komplet ophør af ventilationen på baggrund af ophævet central-nervøs aktivering vejrtrækning af varighed  $\geq 10$  sekunder.

**CPAP** – continuous positive airway pressure – kontinuert positivt luftvejsovertryk (se PAP).

**Oxygen desaturation index (ODI)** – antal fald i iltmætningen per time.

**HRQoL** – Health related Quality of Life.

**Hypocapnia** – reduktion af karbondioxid indhold i blodet (mindre end 35mmHg).

**Hypopnoea** – reduktion af luftstrømning i øvre luftvej af varighed mere end 10 sekunder.

**Hypoxemia** – reduktion i iltindhold i blodet ( $pO_2 < 60$  mmHg, eller  $SaO_2 < 90\%$ ).

**ICSD** – International Classification of Sleep Disorders, se bilag 1.

**Obstruktiv apnø** – apnø betinget af obstruktion af den øvre luftvej.

**Oximetri** – bestemmelse af iltmætningen i blodet, bestemmes ved gennemlysning af hud, i fx finger eller øre, med specifikke lysspektrum.

**PAP** – positive airway pressure – ikke-invasiv metode hvor der appliceres et overtryk på en næse-, ansigts- eller intraoral maske.

**QALY** – Quality Adjusted Life Years.

**SaO<sub>2</sub>** – oxygen saturation – iltindhold i blodet, bestemmes i procent af den maksimale teoretiske total-binding.

**SF-36** – er et livskvalitetsskema med i alt 36 spørgsmål.

**VPAP** – se BiPAP.

**15D** – et spørgeskema med 15 dimensioner for livskvalitet.

## 5.4 Publikationer og generelle metoder

Det var projektets oprindelige formål, at identificere hvorvidt en ny teknologi (auto-CPAP) havde fordele i forhold til den kendte teknologi (fasttryk-CPAP). Imidlertid faldt omkostningen på auto-CPAP markant, kort efter igangsætning af projektet, til en pris næsten svarende til fasttryk-CPAP. Der blev derfor indgået aftale med Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering om at ændre fokus for den nærværende MTV-rapport. Det nye fokus blev at undersøge forudsætninger for og konsekvenser ved at øge antallet af udredte og behandlede patienter. Den oprindelige projektplan havde et snævert analytisk fokus og var kendetegnet ved mangel på data i den internationale videnskabelige litteratur. Det var således planen, at projektet selv skulle generere hovedparten af de nødvendige kliniske og økonomiske data. Ændringen af projektplanen medførte en betydeligt bredere klinisk problemstilling, som imidlertid skulle holdes indenfor de samme økonomiske rammer som det oprindelige projekt. Der har derfor ikke været finansiering til at gennemføre en stor, bred, systematisk international litteraturgennemgang svarende til den nye problemformulering. Strategien har i stedet været at identificere allerede gennemførte systematiske litteraturundersøgelser og referere til disse. Nærværende MTV-rapport hviler derfor på en kombination af data ekstraheret fra allerede gennemførte systematiske reviews og metaanalyser, samt på en række kliniske projekter, som er finansieret fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Sundhedsstyrelsen. Studierne er gennemført på Amtssygehuset i Glostrup. Disse omfatter:

1. Undersøgelse af fasttryk-CPAP versus auto-CPAP.
2. Undersøgelse af morbiditet før og efter etablering af CPAP-behandling hos moderat-svær obstruktiv søvnapnø.
3. Undersøgelse af livskvalitet før og efter etablering af CPAP.
4. Undersøgelse af status for udredning og behandling af obstruktiv søvnapnø i Danmark.
5. Sundhedsøkonomisk analyse af diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø.

I det omfang litteraturen ikke har kunnet besvare de stillede spørgsmål, er der suppleret med udsagn fra danske eksperter, idet resultater og konklusioner har været præsenteret i et referencegruppe udvalgt blandt danske eksperter på området. Sideløbende med nærværende projekt er der opstartet en stor nordisk MTV omhandlende obstruktiv søvnapnø. En af hovedopgaverne for dette projekt er at gennemføre en tilbunds gående og bred systematisk litteraturanalyse. I nærværende rapport er det valgt at fokusere på de sundhedsøkonomiske og kliniske konsekvenser af forskellige alternativer til udredning og behandling af obstruktiv søvnapnø i Danmark. I regi af det nordiske projekt er der tillige gennemført en nordisk enquete af de organisatoriske forhold. Nærværende MTV-rapport bringer uddrag af danske data fra denne analyse.

## 6 Teknologi

### 6.1 Indledning til teknologien

Formålet med nærværende teknologianalyse er at afklare det evidensmæssige fundament samt de kliniske konsekvenser af indførelse af diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø. Teknologianalysen består af følgende elementer:

1. Et litteraturstudium inddelt i 3 dele:
  - a. Forekomst og konsekvenser af obstruktiv søvnapnø (overvejende epidemiologiske data)
  - b. Diagnostik af obstruktiv søvnapnø
  - c. Behandling af obstruktiv søvnapnø
2. Resultater af egen undersøgelse

Litteraturstudiet er gennemført som beskrevet nedenfor. Særligt for litteraturstudiet omkring diagnostik har det været nødvendigt at efterbearbejde den store mængde af data, der var tilgængelige i 2 meget omfattende systematiske litteraturstudier.

### 6.2 Design af litteraturstudium

Et litteraturstudium gennemføres normalt ved at lave en systematisk litteraturanalyse i henhold til international praksis. Det har imidlertid ikke været formålet med nærværende MTV-projekt at gennemføre en systematisk litteraturgennemgang på området. En sådan analyse vil i nær fremtid blive publiceret særskilt i regi af de nordiske MTV-institutter. Nærværende litteraturgennemgang er gennemført ved at identificere allerede gennemførte systematiske litteraturgennemgange og anden sekundærlitteratur samt ekstrahere væsentlige konklusioner herfra.

Detaljer omkring konkrete søgeprofiler og databaser er givet i bilagene. Nyere enkeltartikler, som ikke er kritisk vurderet i systematiske litteraturundersøgelser, er blevet evidensklassificeret ifølge Centre of Evidence Based Medicine i Oxford. Generelt er konklusioner og eventuelle anbefalinger blevet graderet i forhold til den eksisterende evidens.

Resultaterne fra metaanalyser og systematiske reviews, samt udvalgte enkeltarbejder, refereres og vurderes ud fra relevans og generaliserbarhed. Omfanget af litteratur vedrørende obstruktiv søvnapnø er omfattende. Forfatterne har prioriteret den eksisterende litteratur på en sådan måde, at artikler, der allerede er gennemgået kritisk i vidensbaserede reviews (fx Cochrane), vil blive medtaget via data fra disse review og ikke ved særskilt vurdering. Epidemiologiske data, fx vedrørende forekomst og association, vil ofte ikke være publiceret i randomiserede undersøgelser, men snarere som forløbsundersøgelser, case-series etc. Disse er medtaget i det omfang, de besvarer de analytiske spørgsmål i nærværende rapport.

#### **Evidensklassificering og sammenfatning af evidens**

I det omfang der er gennemført evidensklassifikation, er der anvendt guidelines fra Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford. Klassificeringen angives i en parentes efter de relevante referencer. Man har valgt ikke at anvende underinddelingen, men udelukkende hovedgrupperne. Det begrundes i: 1) forskellighed i de udførte undersøgelser, og 2) at der er skønnet, at det næppe vil have væsentlig betydning for konklusionerne i den aktuelle rapport. Nedennævnte liste angiver klassificeringsmåde for *kliniske studier af behandlingseffekt*:

- I. Systematiske review af randomiserede studier (metaanalyse) og randomiserede kontrollerede studier.



- II. Systematiske review af godt kontrollerede kohorte studier og kontrollerede kohorteundersøgelser.
- III. Systematiske review af *case-control studier* og *case-control studier*.
- IV. Case-series, kasuistikker.
- V. Ekspertvurderinger.

For videnskabelige artikler som undersøger kvaliteten af *diagnostiske procedurer* anvendes en anderledes men ækvivalent klassificeringsmåde:

- I. Systematiske review af niveau I studier (metaanalyse) som udviser homogene resultater, hvor kravet til niveau I studie er en samtidig og blindet sammenligning imellem en pålidelig referencemetode og den undersøgte nye metode.
- II. Blindet sammenligning imellem 2 metoder med anvendelse af pålidelig referencemetode, men analyserne er ikke foretaget samtidigt eller konsekutivt.
- III. Blindet sammenligning imellem 2 metoder, men pålidelig referencemetode er ikke inkluderet.
- IV. Den gennemførte undersøgelse, eller sammenligning, var ikke af tilfredsstillende standard, mht fx studiepopulation, blinding, etc.
- V. Ekspertvurderinger.

Evidensen for væsentlige videnskabelige spørgsmål sammenfattes på følgende måde, som angives i parentes efter hvert videnskabeligt postulat med følgende gradinddeling:

- A. Videnskabeligt postulat underbygget med stærk evidens, dvs. overensstemmende niveau I studier.
- B. Videnskabeligt postulat underbygget med moderat evidens, dvs. konklusioner fra niveau II-III studier.
- C. Videnskabeligt postulat baseret på svag evidens, dvs. konklusioner fra niveau IV studier.
- D. Videnskabeligt postulat baseret på minimal evidens.

### 6.3 Definition og afgrænsning af obstruktiv søvnapnø

Området vedrørende søvnrelaterede respirationsforstyrrelser (engelsk: sleep disordered breathing – SDB) har været genstand for forskellige syndromdefinitioner i litteraturen. Der forekommer derfor et betydeligt antal og variationer i definitioner og begreber indenfor området. Som konsekvens heraf har man valgt at anvende nogle af de seneste studier og konsensusrapporter vedrørende definition af søvnrelaterede respirationsforstyrrelse, vel vidende at området fortsat er under diskussion.

Søvnrelaterede respirationsforstyrrelser kan defineres som tilstande med nedsat vejtrækning under søvn. Dette kan medføre ændringer blodets indhold af ilt og kuldioxid, i hjerte-karforhold mv.

Søvnrelaterede respirationsforstyrrelser forekommer i form af apnø (vejtrækningsstop) eller hypopnø (nedsat vejtrækning) (1). Nedenfor angives betegnelserne og definitionerne for voksne. Apnødefinitionerne er anderledes hos børn (2). Spædbørn og børn er ikke fokus for denne MTV.

*Som udgangspunkt defineres alle respirationsabnormiteter af varighed mindst 10 sekunder.* Ved apnø forstås ophør af ventilationen<sup>1</sup>. Ved hypopnø forstås nedsættelse af ventilationen. Der beskrives følgende apnø- og hypopnøtyper (3):

- Den obstruktive apnø (der betinges af sammenfald i den øvre luftvej under inspirationen, og som medfører fortsatte thoraco-abdominale bevægelser).

<sup>1</sup> Da der ofte er små variationer i sensorerne, der bestemmer det nasale og orale luftgennemstrømning selv under totale vejtrækningspauser, sætter man for praktiske formål ofte detektionsgrænsen for apnø som et fald i ventilationen på mindst 90% sammenholdt med den forudgående ventilation af varighed længere end 10 sekunder. Det er i praksis nødvendigt for automatisk analyse af respirationssignalerne. Man vælger derfor at inkludere disse patienter i de øvrige patienter i denne analyse.



- Den centrale apnø (der betinges af nedsat central-nervøs aktivering af respirationsapparatet og dermed fravær af respirationsbevægelser) og som undertype heraf den centrale periodiske respirationsforstyrrelse (Cheyne-Stokes respiration).
- Den blandede apnø, der har såvel centrale som obstruktive komponenter.
- Hypopnø, der defineres som intermitterende, varierende og periodiske fald i ventilationen. Der er i litteraturen anvendt forskellige definitioner, hvilket gør begrebsdannelsen upræcis. Hyppigst anvendes fald i ventilationen på >50% med eller uden fald i iltmætningen på >3%.

Ofte forekommer såvel apnøer som hypopnøer hos samme patient, da der ofte er en gradvis overgang imellem disse, dels under samme respirationsepisode, og dels vekslende mellem hver episode. Apnø-hypopnø repræsenterer begge en reduktion af luftgennemstrømning i øvre luftvej<sup>2</sup>.

Yderligere beskrives UARS (upper airway resistance syndrome), der karakteriseres ved intermitterende øget respiratorisk modstand i den øvre luftvej og RERA (respiratory effort-related arousals (5, 6), der karakteriseres ved partiel øvre luftvejsokklusion medførende kortvarig vækning fra søvn (arousal, der bestemmes ved samtidig måling af søvn med eeg, eog eller submentalt emg dvs. muskelaktivitet fra hagemuskulaturen)<sup>3</sup>. Disse tilstande er variationer af hypopnø-apnø, idet man her respektive anvender de søvnapnø-hypopnø relaterede trykvariationer typisk bestemt ved intraesofagal måling eller vækninger som effektmål for en øvre luftvejsobstruktion. Der foreligger dog ikke sikker dokumentation for, at disse tilstande klinisk afviger fra samlebetegnelse obstruktiv apnø-hypopnø-syndrom.

Der er således flere kliniske tilstande, der adskiller sig ved den dominerende vejrtrækningsabnormitet og de kliniske symptomer og fund. American Academy of Sleep Medicine har foreslået nedenstående inddeling (7), der danner baggrund for den nylige International Classification of Sleep disorders version 2 med ICD-10 koder (bilag 1), og som også danner baggrund den denne MTV:

1. Obstruktiv søvnapnø-hypopnø-syndrom
2. Central søvnapnø syndrom
3. Cheyne-Stokes respiration
4. Søvn hypoventilations-syndrom

Idet *obstruktiv søvnapnø syndrom* sammenfatter alle tilstande betinget af komplet eller inkomplet okklusion af øvre luftvej under søvn: obstruktiv søvnapnø, hypopnø-syndromerne, UARS og RERA. *Søvn hypoventilationssyndromet* inkluderer hypoventilation betinget af overvægt (Pickwick), lunge-medicinsk eller neurologisk sygdom.

### 6.3.1 Obstruktiv søvnapnø-hypopnø-syndrom

Kriterier: (1 og/eller 2) og 3

1. Dagtids-søvnighed<sup>4</sup> (engelsk: excessive daytime sleepiness)
2. To eller flere: respirationsforstyrrelser under søvn, gentagne vækninger fra søvn, utilstrækkelig søvn, dagtræthed<sup>5</sup>, koncentrationsbesvær
3. Natmonitorering demonstrerer mindst 5 apnøer, hypopnøer eller polysomnografi dokumenterede respiratory effort related arousals (RERAs) per times søvn.

<sup>2</sup> Baggrunden for at man vælger at sammenfatte apnø og hypopnø i en gruppe, skyldes at der er en glidende overgang fra partiel til total luftvejsokklusion, såvel hos den enkelte patient som imellem patientgrupper. Man har såvel i det citerede (4), som i andre arbejder såvel som i klinisk praksis pragmatisk valgt at sammenfatte det i en gruppe og angiver typisk det samlede apnø-hypopnø antal, index mv.

<sup>3</sup> Definition af RERA baseres på et tidligere arbejde, hvor det vistes, at delvise okklusion uden sikre fald i amplituden af respirationssensoren kan medfører partielle vækninger og tilsvarende symptomer som OSAS. Undersøgelsen stiller krav om, at der suppleres med trykmåling i esofagus, hvilket er vanskeligt gennemførlig i almindelig klinisk praksis og omkostningsbelastende. Der findes ikke entydige og veldefinerede standarder, hvad angår definition og kriterier for trykvariationen og antal perioder med trykændring, deres relation til øvrige fysiologiske mål såsom søvnstadier og respirationsmønster, hvilket vanskeliggør vurderingen.

<sup>4</sup> Søvnighed refererer til det symptom, at en person uønsket falder i søvn i monotone/socialt uacceptable situationer.

<sup>5</sup> Træthed medinddragende fatigue=træthedsbarhed.

Sværheden af søvnighed beskrives i følgende termer:

- Mild: Uønsket søvnighed i situationer, der stiller krav om ringe opmærksomhed.
- Moderat: Uønsket søvnighed i situationer, der stiller krav om nogen opmærksomhed.
- Svær: Uønsket søvnighed, der stiller krav om aktiv opmærksomhed.

Søvnapnø-hypopnø-sværheden beskrives arbitrært som:

- Mild:  $5 \leq \text{AHI} < 15/\text{time}$
- Moderat:  $15 \leq \text{AHI} < 30/\text{time}$
- Svær:  $\text{AHI} \geq 30/\text{time}$ .

Associerede egenskaber omfatter: snorken, overvægt, systemisk hypertension, pulmonal hypertension, søvnfragmentering, søvnrelaterede hjertearytmier, natlig angina og gastroesofegal reflux, forstyrret livskvalitet, søvnbesvær (insomni).

Predisponerende faktorer omfatter: overvægt, kraniofaciale malformationer, øget væv i øvre luftvej inklusiv hypertrofiske tonsiller, nasal obstruktion, endokrine forstyrrelser (hypothyroidisme, akromegali), familiær disposition.

### 6.3.2 Central søvnapnø-hypopnø-syndrom (CSAHS)

Kriterier: 1+2+3

1. Mindst en af følgende, der ikke er forklaret ved anden sygdom: Dagtids-søvnighed (engelsk: excessive daytime sleepiness) eller natlige opvågninger.
2. Natmonitorering demonstrerer mindst 5 centrale apnøer eller hypopnøer per times søvn<sup>6</sup>.
3. Normocapni i vågen tilstand når  $\text{PaCO}_2 < 45$  torr – svarende til 6 kPa<sup>7</sup>.

Sværhedskriterie: der er ikke foreslået specifikke krav.

Predisponerende faktorer: hjernesygdom – især apopleksi, især lokaliseret til hjernestammen, ofte ukendt årsag.

Associerede fund: søvnfragmentering, søvnighed, insomni.

Prædisponerende faktorer: øget ventilatorisk respons på  $\text{PCO}_2$  der fører til hyperventilation, lav arteriel  $\text{PCO}_2$ . Baggrunden herfor er ukendt.

### 6.3.3 Cheyne-Stokes respiration

Kriterier: A og B

- A. Tilstedeværelse af svær hjerte- eller hjernesygdom.
- B. Respiratorisk monitorering demonstrerer: cyklisk crescendo respiration af varighed op til 60 sekunder i perioder på mindst 10 minutter.

Sværhedskriterier: foreligger ikke, er associeret til primærsygdom.

Associerede fund: forandringer i hjerterefrekvens, blodtryk, perifer og cerebrale blodgennemstrømning, kortvarig vækning i forbindelse med respirationscyklus, søvnfragmentering, udtalt somnolens (og bevidsthedsforstyrrelse), øget ventilatorisk respons på  $\text{CO}_2$ , lavt eller normal  $\text{PaCO}_2$ .

Prædisponerende faktorer: oftest svær hjerteinsufficiens, undertiden hjernesygdom især hjernestammelæsion<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> Det er foreslået, men ikke noget krav, at der foretages esofagus trykmåling for at dokumentere respirationssynkron trykvariationer, for at udelukke obstruktiv komponent.

<sup>7</sup> Der foreligger ikke absolut krav om natlig  $\text{PaCO}_2$ -måling.

<sup>8</sup> Ved hjernestammelæsion kan fremkomme et central betinget abnormt respirationsmønster, der klinisk ligner Cheyne-Stokes respiration, men som er centralt udløst. Der er således et grænseområde mellem central apnø/hypopnø og Cheyne-Stokes respiration, der undertiden kan være vanskelig at afgrænse.

### 6.3.4 Søvn hypoventilations-syndrom

Kriterier: A+B

- A. En eller flere af følgende:
  - a. Cor pulmonale
  - b. Pulmonal hypertension
  - c. Dagtidssøvnighed
  - d. Øget blodprocent-polycytæmi
- B. Nattidsmonitorering viser:
  - a. Øgning i PaCO<sub>2</sub> under søvn >10 kPa fra vågen værdi
  - b. Oxygen desaturation under søvn, der ikke forklares ved apnø eller hypopnø

Sværhedskriterier:

- a. SaO<sub>2</sub> < 85% i mere end 50% af søvnperioden
- b. Samtidig cor pulmale eller hjerterarytmi

Associerede fund: hjereteinsufficiens, systemisk hypertension, søvnrelaterede hjerterytmeforstyrrelser, nedsat livskvalitet, central apnø.

Prædisponerende faktorer: massiv overvægt (BMI > 35 kg/kvm), bryst-væg restriktiv sygdom, neuromuskulær sygdom, hjernestamme- eller rygmarvssygdom, idiopatisk central alveolær hypoventilation, kronisk obstruktiv lungesygdom, hypothyreodisme.

### 6.3.5 Vurdering af søvnighed

Kun en mindre del af patienter med natlige respirationspauser klager over dagtidssymptomer. Det er fortsat uafklaret, hvordan disse tilstande skal karakteriseres, og hvorfor der forekommer vekslende sammenhæng mellem graden af objektive fund og patientens symptomer. Der findes forskellige metoder for vurdering af selvrapporteret dagtidshypersomni, fx:

- Subjektivt rapporterede skalaer:
  - Stanford sleepiness scale (SSS) der oprindeligt udvikledes til at vurdere forskellige typer hypersomni. Skalaen har ikke vundet væsentlig indpas i vurdering af obstruktiv søvnapnø.
  - Epworth Sleepiness Scale (ESS) der er meget udbredt i vurdering af obstruktiv søvnapnø.
- Dagtidshypersomni kan også vurderes ved tilbøjelighed til at falde i søvn ved gentagne eeg-test:
  - Multipel Søvn Latens Test (MSLT) der ved flere, typisk 4-5, test igennem en dag bestemmer den spontane søvnlatens.
  - Multiple Wakefulness Test der ved flere test bestemmer evnen til at holde sig vågen.
  - Mål for koncentrationsevne, fx køresimulation, reaktionstidsundersøgelser etc.

Undersøgelser af validiteten af ovenstående procedurer viser forskelligartede resultater.

Der er foretaget vurderinger af sammenhængen mellem ESS, MSLT, MWT og sværheden af obstruktiv søvnapnø (8):

- ESS versus MSLT
- ESS versus MWT
- ESS versus sværhed af apnø
- MSLT/MWT versus sværhed af apnø

Sammenfattende er der forholdsvis ringe sammenhæng mellem subjektive og objektive mål for søvnighed og sværhed af apnø-hypopnø. Der findes ikke nogen entydig forklaring herpå, men følgende forhold kan være mulige forklaringer:

- De subjektive skalaer afspejler ikke fuldt ud patientens søvnighed/træthed og tilbøjelighed til søvnanfald.

- De objektive mål er ikke fuldt repræsentative for patientens klager.
- Obstruktiv søvnapnø medfører ikke søvnforstyrrelse hos alle. For eksempel udvikler ikke alle patienter søvnanfald om dagen eller søvnapnormiteter vurderet ved MSLT/MWT.
- Subjektive skalaer og objektive målemetoder (MWT og MSLT) afspejler hver for sig forskellige subjektive og fysiologiske forhold.

## 6.4 Resultater – forekomst og konsekvenser af obstruktiv søvnapnø

### 6.4.1 Problemets omfang – obstruktiv søvnapnø-hyppighed

Snorken og obstruktiv søvnapnø er meget hyppigt forekommende, er hyppigere blandt mænd i forhold til kvinder og prævalensen stiger indtil 50-60 års alderen. I befolkningsundersøgelser er fundet, at op mod henholdsvis 40% af mænd og 30% af kvinder snorker, 10-15% af mænd og 5-8% af kvinder i alderen 40-60 år har obstruktiv søvnapnø (9-17). Da kun nogle af disse klager over søvnighed om dagen, betyder dette, at andelen af mennesker med symptomgivende obstruktiv søvnapnø, det vil sige obstruktiv søvnapnø syndrom, er mindre. I en amerikansk undersøgelse fandtes der en forekomst for  $AHI > 5$  på 9% og 24% for kvinder og mænd, kombinationen af dagtidsovsnighed (excessive daytime sleepiness) og  $AHI > 5$  forekom hos 2% af kvinderne og 4% af mændene (18). Forekomsten af obstruktiv søvnapnø og obstruktiv søvnapnø syndrom er også undersøgt i Danmark, hvor der er fundet tilsvarende hyppigheder (19). Dette indebærer at i en uselekteret befolkningsgruppe, hvor der findes obstruktiv søvnapnø ved screening, har cirka hver 5.-6. person symptomer i form af dagtidshypersomni. Herudover forekommer obstruktiv søvnapnø hyppigt også hos børn (20).

Antallet af udiagnosticerede patienter med obstruktiv søvnapnø er stort. I en amerikansk undersøgelse har man søgt at estimere antallet af udiagnosticerede patienter. Andelen af udiagnosticerede patienter fandtes at være 82% af mændene og 92% af kvinderne (21). Da obstruktiv søvnapnø har været kendt og behandlet i mere end 20 år i USA, er det sandsynligt, at antallet af udiagnosticerede patienter er af mindst samme størrelsesorden eller større i Danmark sammenlignet med USA.

Obstruktiv søvnapnø og andre søvnrelaterede respirationsforstyrrelser udviser betydelig overrepræsentation ved andre række sygdomme sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Således forekommer natlige vejrtrækningsforstyrrelser op mod 80% af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (22-27). Obstruktiv er stærkt forbundet med overvægt. Der er sammenhæng mellem sværhed af obstruktiv søvnapnø vurderet ved AHI og hypertension korrigeret for andre risikofaktorer (28-33). Obstruktiv søvnapnø syndrom forekommer hyppigt hos patienter med iskæmisk hjertesygdom (34-48), hjerteinkompensation (49-55), cerebral apopleksi (56-63), diabetes (64-67) og neurodegenerative sygdomme (68-73).

### Konklusion

Obstruktiv søvnapnø er en hyppig forekommende sygdom, hvor sygdomsforekomsten stiger med alderen, hyppigere hos mænd end kvinder, med særlig høj forekomst hos overvægtige, patienter med neurologiske, kardio-vaskulære og lungemedicinske sygdomme. Nogle patienter med obstruktiv søvnapnø har kun beskedne symptomer. Det er uvist hvordan man skal håndtere denne gruppe.

### 6.4.2 Konsekvenser af obstruktiv søvnapnø

Konsekvenser af obstruktiv søvnapnø omfatter ændringer i søvnmønster, kognitive, sociale, hæmodynamiske og hormonelle konsekvenser samt øget morbiditet og mortalitet.

Patienter med obstruktiv søvnapnø syndrom har ændringer i det normale søvnmønster i form af talrige kortere og længere opvågninger, det vil sige fragmentering af det normale søvnmønster med reduktion af den dybe NREM-stadie-III-IV-søvn samt REM-søvn. Som konsekvens heraf opstår symptomer om dagen i form af manglende udhvilethed, dagtræthed og søvnanfald (74-77). Familie- og arbejdsliv kan herved afficeres (78-80).

Patienter med obstruktiv søvnapnø syndrom har øget trafikrisiko med betydelig øget risiko for ulykker på grund af risikoen for søvnanfald med en relativ risiko på 3-6 i forhold til normalbefolkningen. Der er en betydelig tilbøjelighed til at underrapportere obstruktiv søvnapnø, hos patienter der har været involveret i ulykker. CPAP-behandling reducerer trafikrisikoen ved obstruktiv søvnapnø (81-94).

Obstruktiv søvnapnø syndrom kan medføre lettere kognitive klager i form af koncentrations- og hukommelsesbesvær (95-98) og udviser en let association til især morgenhovedpine. Selvom obstruktiv søvnapnø ofte rapporteres ved demenstilstande, foreligger der ikke evidens for, at obstruktiv søvnapnø syndrom i sig selv medfører demens.

Der er øget forekomst af obstruktiv søvnapnø, hos patienter der er i behandling for depression og med blodtryksreducerende medicin, hvilket formentlig afspejler relationen mellem obstruktiv søvnapnø, kognitive klager herunder depression og kardiovaskulær-sygdom (99).

Apnøen medfører intrathorakale trykændringer som resulterer i intraøsofageal undertryk, der disponerer til syreopløb fra mavesækken, hvilket kan medføre smerter og synkebesvær (100-109).

Hos patienter med obstruktiv søvnapnø ses ændringer af en række hormonelle forhold omfattende nedsat natlig væksthormonproduktion, ændret autonom aktivitet, atrial natriuretisk hormon, renin-angiotensin m.v (110-120). Patienter med obstruktiv søvnapnø er ofte overvægtige. Associationen er særlig udtalt for overvægtige med intraabdominalt fedtfordeling (121). Der er en stærk korrelation mellem obstruktiv søvnapnø syndrom og diabetes. Således har patienter med obstruktiv søvnapnø abnormt insulin-respons. Obstruktiv søvnapnø forekommer hyppigere hos patienter med diabetes, og obstruktiv søvnapnø synes at være risikofaktor for udvikling af diabetes type II (122-128, 143). Patienter med obstruktiv søvnapnø har polyuri og nykturi, der reduceres efter CPAP (129, 130). Mekanismerne herfor er ufuldstændigt afklarede. Den specifikke årsagssammenhæng er ikke afklaret, eks. medvirker hjerte-kar-sygdom og diabetes til tilstedeværelse af søvnapnø. Er søvnapnø en medvirkende faktor til disse sygdomme, eller skyldes samvariationen en fælles bagvedliggende faktor?.

Under apnøen forekommer betydelige ændringer i hjerterefrekvens samt i den systemiske, intrakranielle og pulmonale hæmodynamik. Herudover forekommer hjerte-kar forandringer i tilslutning til apnøerne (brady-taky-kardi, premature ventrikulære ekstrasystoler, atrioventrikulært blok, svær bradykardi, kortvarig asystoli og takyarrytmier) (131-138). Der er association mellem snorken, obstruktiv søvnapnø og hypertension (139-145), akut myocardi-infarkt (146-150) og apopleksi (151, 152). Tilstedeværelse af søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser hos patienter med apopleksi er forbundet med ringere funktionelt forløb med forringet status, rehabilitering og nedsat overlevelse (153-156). Det har været diskuteret, om der er tale om en ætiologisk sammenhæng, en kombineret effekt eller om det kan forklares på baggrund af fælles bagvedliggende risikofaktorer, fx overvægt. Obstruktiv søvnapnø syndrom er en risikofaktor for hjerte-kar- inklusiv cerebrovaskulær (apopleksi) morbiditet og mortalitet med en relativ risiko på 2-3 (157-163). Det er således fortsat diskuteret, hvorvidt der er tale om en kausal sammenhæng, eller om den delvist forklares ved konfundering. Det er et grundlæggende problem, at der ikke foreligger kontrollerede prospektive undersøgelser fx med CPAP versus placebo-behandling. Men det er tvivlsomt om disse vil blive udført, da det generelt anses for værende uetisk fordi: 1) sygdommen menes at være en væsentlig risikofaktor for morbiditet og mortalitet, 2) der foreligger en behandling, der reducerer patientens symptomer og forbedrer og normaliserer en række abnorme kardio-, cerebrovaskulære og hormonelle forhold. Tidligere undersøgelser, der har sammenholdt ubehandlet og behandlede patienter, der enten har fået foretaget trakeotomi eller CPAP, viste nedsat dødelighed og sygelighed i den behandlede gruppe sammenholdt med den ubehandlede gruppe, men undersøgelserne er ikke randomiserede og grupperne var ikke fuldt sammenlignelige (164).

Konsekvenserne af SDB ved degenerative neurologiske sygdomme er ufuldstændigt afklarede. Imidlertid foreligger der en række observationer, der antyder at tilstedeværelse af søvnrelaterede vejrtræk-



ningsforstyrrelser medfører øget morbiditet og mortalitet hos patienter med neurodegenerative sygdomme. For eksempel har patienter med den alvorlige neurologiske sygdom amyotrofisk lateral sklerose, som samtidig har søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, kortere overlevelse sammenlignet med patienter uden søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser. Behandling med non-invasiv ventilation synes at øge overlevelsen og patientens kognitive funktion (IV) (165-171). Tilsvarende observationer er gjort for patienter med multipel system atrofi (MSA) (172-174). Patienter med andre neurologiske sygdomme som apopleksi, rygmarsvlæsioner, svær perifer neuropati og muskelsygdomme har også søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, der kan behandles med NIPPV (175-179). Behandling af patienter med sværere især degenerative neurologiske sygdomme med søvnrelaterede respirationsforstyrrelser inklusiv obstruktiv søvnapnø, med CPAP eller NIPPV, er imidlertid vanskeligere på grund af sygdommens natur, morbiditet, mortalitet, accept, kompliance mv., og stiller større krav til diagnostik, personaleressourcer, uddannelse og teknisk support. Yderligere foreligger der et væsentlig patient-etisk aspekt i håndtering af denne patientgruppe.

### Konklusion

Epidemiologiske og patofysiologiske undersøgelser har vist, at obstruktiv søvnapnø medfører søvnrelaterede, familiemæssige, kognitive problemer og hyppigt associeret med cerebro- og kardiovaskulære morbiditet. Obstruktiv søvnapnø er samtidig forbundet med andre hjerte-kar risikomarkører, som fx overvægt, diabetes, hypertension og reduceret motion, hvorfor der i et vist omfang kan være tale om indflydelse via konfoundere på den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet. På trods heraf, antyder flere undersøgelser, at obstruktiv søvnapnø syndrom og søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser medfører en selvstændig øget risiko, hvorfor denne bør håndteres på lige fod med andre kendte kardio-vaskulære risikofaktorer.

## 6.5 Resultater – diagnostik

### 6.5.1 Hvilke symptomer bringer patienten til læge?

De hyppigste rapporterede symptomer på obstruktiv søvnapnø er natlig snorken kombineret med dagtræthed og søvnanfald. I mindre grad henvises patienten på grund af andre symptomer, der kan omfatte kognitive klager, nyktyri, insomni, ekg-forandringer mv. (180, 181). Selvrapporert snorken har moderat diagnostisk sensitivitet, men specificiteten er ikke tilstrækkelig til identifikation af obstruktiv søvnapnø syndrom. Ved systematisk gennemgang af de enkelte symptomer er det fundet (182, 183):

- *Snorken og observerede apnøer* er moderat-stærkt associeret med obstruktiv søvnapnø.
- *Dagtræthed og søvnanfald*
  1. Af de patienter der henvises til søvnlaboratorier, er der en høj forekomst af obstruktiv søvnapnø hos patienter med EDS.
  2. Der er en svag korrelation mellem EDS og arousals (antal kortvarige opvågninger), AHI, AI\*, oxygen desaturationer hos patienter med obstruktiv søvnapnø.
  3. CPAP-behandling reducerer EDS hos patienter med obstruktiv søvnapnø syndrom.
  4. EDS vurderet ved MSLT korrelerer bedre med arousals end antal desaturationer, om end dette er omdiskuteret.
  5. Epworth Sleepiness Scale (ESS) – et standard spørgeskema vedrørende en række spørgsmål omfattende tilbøjelighed til at falde i søvn – kan kun i et omfang medvirke til at adskille søvnige patienter fra normale personer eller personer, der primært klager over insomni.
- *Overvægt* er en risikofaktor for obstruktiv søvnapnø, og søvnapnø-patienter er hyppigt overvægtige. Imidlertid er isoleret overvægt ikke en tilstrækkelig indikator for obstruktiv søvnapnø medmindre der også foreligger andre symptomer (søvnighed og/eller snorken). Overvægt afgiver isoleret set ikke selvstændig indikation for undersøgelse for obstruktiv søvnapnø, medmindre der foreligger andre forhold der rejser mistanke herom. Nyere undersøgelser indikerer derimod, at tilstedeværelse af central adipositas er stærk associeret med obstruktiv søvnapnø (184). Hos denne patientgruppe bør man således være opmærksom på tilstedeværelse af obstruktiv søvnapnø.

- Andre symptomer såsom *nykturi, gastroesofagal reflux, kognitive klager, hovedpine og depression* er ofte til stede ved obstruktiv søvnapnø, men er ikke specifikt herfor.

Som tidligere anført har epidemiologiske undersøgelser vist, at der forekommer mange personer i befolkningen med obstruktiv søvnapnø uden væsentlige symptomer såsom EDS eller andre indikatorer for obstruktiv søvnapnø.

### Konklusion

Selvrapporteret eller *ægtefællerapporteret* snorken, vejrtrækningspauser eller søvnighed er de symptomer, der hyppigst medfører mistanke om obstruktiv søvnapnø. Disse symptomer er imidlertid ikke specifikke med henblik på at identificere patienter med obstruktiv søvnapnø syndrom, da de også forekommer hos patienter med anden sygdom uden obstruktiv søvnapnø syndrom.

### 6.5.2 Diagnostiske metoder

Historisk har der været en forskel i udredning af obstruktiv søvnapnø, idet man i USA hyppigere har anvendt den mere omfattende polysomnografi oftest udført under indlæggelse. I Europa har udviklingen været lidt anderledes. En væsentlig forskel imellem disse kontinenter er blandt andet forklaret ved økonomiske og forsikringsmæssige forhold, idet man i USA i højere grad har haft dækning ved indlagte undersøgelser i modsætning til det Europæiske sundhedssystem. Dette kan delvist begrundes i de sundhedsøkonomiske forhold. I Frankrig og Italien har man fastholdt polysomnografi (PSG) under indlæggelse, mens der i Skandinavien og i et vist omfang i Tyskland er søgt et mere ambulante udredningsforløb med udvalgte, fysiologisk fokuserede målinger (cardiorespiratorisk måling – eller partiel polygrafi) for at reducere udredningsomkostningerne og i et vist omfang øge antallet af udførte undersøgelser (185).

Polysomnografi gennemføres ofte med monitorering på sygehus/klinik over typisk 2 dage superviseret af personale. Dette regnes generelt som den gyldne standard, da man registrerer tilstedeværelsen af søvn samtidig med begrænsede fysiologiske mål (186-193). For at reducere omkostningerne har man som alternativ foreslået enkelt-nat undersøgelse og/eller 'split-night'-studier (194-200) og mere fokuserede fysiologiske undersøgelser (201-203). Denne mangel på konsensus kan også være fremmet af det forhold, at flere lægelige specialer deler patientgrundlaget, udredningen og behandlingen af obstruktiv søvnapnø. Yderligere er søvnforskning, diagnostik og behandling vokset ud fra flere specialer i forskellige lande.

Der er udviklet flere metoder til diagnosticering af søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser. De adskiller sig, ved antallet og arten af de fysiologiske parametre som måles, og under hvilke forhold de registreres (ambulant versus indlagt – med eller uden observation) (204).

Metoderne kan inddeles i:

- **Polysomnografi:** ved denne metode bestemmes søvnstadier med elektroencefalografi (eeg), elektrooculografi (eog), muskelaktivitet fra en ansigts-halsmuskel (submental-emg) med henblik på søvnstadieinddeling, kombineret med andre fysiologiske målinger fx hjerteaktivitet – elektrokardiografi (ekg), respiratoriske mål (bestemmelse af luftgennemstrømning i luftvejen målt på næsebor eller udenfor munden, vejrtrækningsbevægelser, transkutan ilt) muskelaktivitet fra benene (bestemmelse af benbevægelser ved muskelafledning over forsidenmuskulaturen på underbenet (tibialis-emg) med henblik på identifikation af periodiske benbevægelser) mv. Målingerne kan foretages under indlæggelse med og uden samtidig observation, eventuelt suppleret med video-monitorering eller ambulante med bærbart udstyr.
- **Partiel polygrafi også benævnt cardiorespiratorisk måling (CRM):** ved denne metode bestemmes primært respiratoriske mål (luftgennemstrømning i luftvejen målt på næsebor eller udenfor munden, vejrtrækningsbevægelser, transkutan ilt) samt eventuelle hjerte-kar-mål, typisk pulsfrekvens eventuelt ekg.
- **Måling af enkelte fysiologiske parametre:** ved denne metode bestemmes typisk alene transkutan ilt saturation, eventuelt også afledte parametre i form af pulsbestemmelse.

Andre fysiologiske målinger er fx aktivitets-, eller temperaturmålinger, men disse har begrænset betydning for bestemmelse af søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, og vil ikke blive vurderet i denne rapport.

I henhold til American Academy of Sleep Medicine og andre organisationer (205-209) kan udredningen inddeles i følgende niveauer:

1. Polysomnografi under overvågning
2. Polysomnografi uden samtidig overvågning
3. Partiel polygrafi uden samtidig overvågning
4. Bestemmelse af isolerede fysiologiske parametre uden overvågning, typisk en eller to kardiorespiratoriske bioparametre (eksempel: oximetri ± oral luftgennemstrømning).

Niveau 1 betragtes traditionelt som den gyldne standard. Undersøgelsen foretages på indlagte patienter. Patienter monteres, oftest om aftenen, og lægges i en seng i et roligt, tempereret miljø. Der sikres standardiserede omstændigheder vedrørende lys, sengetid mv. Undersøgelsen observeres af uddannet personale under hele perioden. Undertiden suppleres med video-optagelse ved mistanke om anfald-lignende fænomener, supplerende eeg-kanaler ved mistanke om epilepsi, supplerende målinger ved mistanke om andre sygdomstilstande, fx carbondioxid ved mistanke om andre former for respiratorisk insufficiens, pH- og trykmåling i esofagus ved mistanke om gastroesofagal reflux mv.

Niveau 2-4 foretages ambulant, det vil sige i et vanligt sengemiljø. Typisk udleveres udstyret om eftermiddagen, personen får monteret udstyret (specielt hvis der er tale om polysomnografi, niveau 2) eller påmonterer udstyret selv før sengetid (niveau 3-4). Efter optagelsen afleveres udstyret om morgenen, aflæses og analyseres. De forskellige niveauer er opsummeret i nedenstående tabel.

**TABEL 6.5.2.1**  
Sammenligning mellem forskellige diagnostiske udredningsniveauer

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Måling	Søvnstadier Vejrtrækning Iltmætning Hjerterytme	Søvnstadier Vejrtrækning Iltmætning Hjerterytme	Vejrtrækning Iltmætning Hjerterytme	Iltmætning
Målested	Hospital, klinik	Ambulant, eget hjem	Ambulant, eget hjem	Ambulant, eget hjem
Fordele	Mulighed for observation og intervention	Naturligt sengemiljø	Naturligt sengemiljø Simpel	Naturligt sengemiljø Simpel
Ulemper	Fremmed sengemiljø Omkostning og personalekrævende	Manglende observation	Manglende observation Ingen søvnregistrering	Manglende observation Ingen respirations- eller søvnregistrering

Udover de nævnte forhold er der en række faktorer, der har betydning for resultatet af undersøgelsen:

1. Søvnkvalitet indlagt versus ambulant
2. Forstyrrelse af søvnen på grund af udstyret
3. Mulighed for observation
4. Mulighed for intervention

Punkt 1 og 2 har indflydelse på den såkaldte første natteffekt. Denne defineres som *ændring i det normale søvnmønster betinget af ændringer i sengemiljø og måleomstændigheder*. På trods af at udstyret igennem de senere år er forbedret (mindre udstyr, forbedret sensorer til bestemmelse af fysiologiske variable, lagerkapacitet og patientvenlighed), vil udstyret interferere med patientens bevægelser og have betydning for søvnkvaliteten. Der er dels en nat til nat variation, dels tilstedeværelse af første natteffekt, der har indflydelse på søvnkvalitet og tilstedeværelse af obstruktiv søvnapnø (210-213). Flere undersøgelser har peget på, at der ikke er signifikant ringere søvnkvalitet ved ambulante undersøgelser (214, 215). Første natteffekten kan reduceres ved at øge antallet af nat-observationer,



typisk til 2-3 per patient. Dette kan mange patienter ikke acceptere. Dertil kommer, at disse langvarige undersøgelser er omkostningsbelastende og reducerer undersøgelses-kapaciteten tilsvarende. Det er derfor klinisk praksis at anvende screening ved hjælp af en enkelt observation, der kan gentages hvis målingen er insufficient (ringe teknisk kvalitet, ringe søvnkvalitet).

Punkt 3 og 4 har også indflydelse på muligheden for observation af patienten. Dette kan være relevant ved mistanke om sværere respirationsforstyrrelser, patienter med svære nerve-muskelsygdomme, sværere degenerative hjernesygdomme, sværere hjerterytmeforstyrrelser og lungesygdomme, ved natlige anfald samt ved etablering af visse behandlinger som led i start på ikke-invasiv ventilation. Yderligere kan det være relevant i situationer hos personer, der ikke selv kan medvirke til undersøgelsen på grund af alder (børn) eller mentale forstyrrelser (demens, hjerneskade, lammelse mv.).

Med henblik på vurdering af de anvendte metoder til diagnosticering af obstruktiv søvnapnø kan man inddele metoderne, sammenholdt med indlagt polysomnografi, i følgende grupper:

- Delnats- versus fuldnatsundersøgelse
- Dagtid versus nat polysomnografi
- Polysomnografi indlagt versus polysomnografi ambulant
- Partiel polygrafi versus polysomnografi:
  - Partiel polygrafi sammenlignet med polysomnografi, indlagt
  - Partiel polygrafi ambulant sammenlignet med polysomnografi
  - Oximetri sammenlignet med polysomnografi
- Ikke-søvntests
  - Flow-volumen loop
  - Klinisk undersøgelse
  - Laboratorieundersøgelser

### 6.5.3 Begrænsninger i de diagnostiske vurderinger

Et principielt problem, som også er diskuteret andetsteds i nærværende rapport, er, om indlagt observeret polysomnografi giver de mest korrekte resultater, og om polysomnografi kan fungere som den gyldne standard? Ved såvel indlagt som ambulant polysomnografi er der tolkningsproblemer såsom:

- foreligger der en entydig tolkning af søvnstadierne?
- foreligger der en entydig definition af de respiratoriske parametre, fx apnø (hvordan afgrænses ophør, eller medtages reduktion på 80% eller 90% af ventilationen) og hypopnø (30% eller 50% reduktion,  $\pm$  samtidig desaturation og sværheden af denne)?
- hvilke respiratoriske mål anvendes, eks. AHI, AI, længden af apnøer og hypopnøer, antal og grad af desaturationer, og hvilke kombinationer af disse anvendes til afgrænsning af tilstanden?
- skal der medregnes tilfælde, hvor der er samtidig aktivering af søvnstadier vurderet ved elektroencefalografi (eeg), fx vurdering af arousals, og hvilken definition anvendes?
- hvilken tærskel bør anvendes som definition på obstruktiv søvnapnø: AHI=5, 10, 15, 20 per time, og er dette mål alene tilstrækkeligt?
- foreligger der en fuld nats registrering, er registreringen standardiseret hvad angår tidslængde, medtages søvnanfald i løbet af dagen?
- er undersøgelsen udført på et hospital eller ambulant?
- hvilket antal observationer (=hvilket antal undersøgelsesnætter) bør der foretages for at udelukke tilstedeværelsen af obstruktiv søvnapnø?

Ved anvendelse af bærbart udstyr herunder såvel polysomnografi som partiel polygrafi er der yderligere problemer og risici:

- datatab (defekt udstyr, fejlagtig placering eller tab af elektroder)
- registreringsfejl (fejlagtig registrering/programmering af udstyr)

- manglende/forstyrret søvn og hermed underestimering af apnø-sværdhed
- manglende observation af patienten
- manglende information om andre potentielt fysiologisk vigtige parametre (eks. tibialis-emg med henblik på identifikation af periodiske benbevægelser), elektrokardiogram (ekg med henblik på identifikation af hjerterytmeforstyrrelser), elektroencefalogram (eeg med henblik på identifikation af epileptisk aktivitet).

#### 6.5.4 Kvalitet i de diagnostiske metoder

Litteraturstudiet omkring diagnostik resulterede i identifikationen af 2 væsentlige systematiske litteraturstudier dækkende perioden fra 1980-1997 (188) samt perioden fra 1997-2002 (216). Nærværende opsummering af resultater er i al væsentlighed baseret på analyse af data fra disse to reviews.

##### De analytiske spørgsmål

Den analytiske kvalitet kan udtrykkes ud fra 2 forskellige videnskabelige synsvinkler:

**Efficacy:** Hvad er den analytiske kvalitet under kontrollerede og optimerede omstændigheder?

**Effectiveness:** Hvad er den analytiske kvalitet i klinisk praksis?

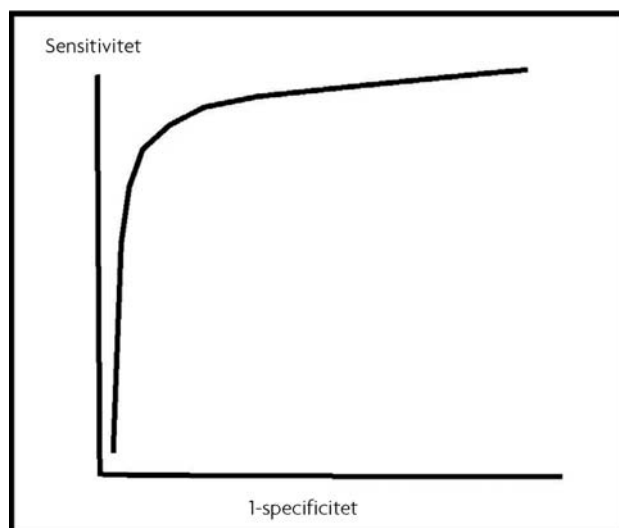
I en snæver lægefaglig synsvinkel fokuseres ofte på efficacy, medens sundhedsøkonomi fokuserer på effectiveness, idet realistiske og samfundsorienterede økonomiestimater tager udgangspunkt i den kliniske praksis. I MTV-sammenhæng ønskes begge sider af den analytiske kvalitet belyst, hvilket er opgaven for nærværende MTV-rapport.

Litteraturen indenfor diagnostik af obstruktiv søvnapnø er meget omfattende, men overvejende fokuseret på at afdække efficacy. Da der således mangler undersøgelser som analyserer effectiveness, har vi i nærværende MTV-rapport en opgave i at frembringe et skøn over effectiveness, idet dette skal bruges som beregningsgrundlag i vores sundhedsøkonomiske modelberegninger.

##### Efficacy

De underliggende data fra disse to metaanalyser har været analyseret. Efterfølgende er det kontrolleret, om der er tilkommet væsentlige informationer herefter. Data for reanalysen er enkeltarbejdernes rapporterede sensitivitet og specificitet, som er afbildet i det karakteristiske ROC-diagram (217). Denne afbildningsform frembringer en karakteristisk kurveform (omvendt »L«) når cut-off niveauet, som afgrænser »syg« fra »rask«, varieres.

**FIGUR 6.5.4.1** ROC kurve. Kurven beskriver sammenhængen mellem en diagnostisk tests sensitivitet og specificitet. Ideelt bør en test være placeret i venstre øvre hjørne.



Betegnelserne sensitivitet og specificitet er defineret ud fra følgende matrice, som udtrykker analysemetodens evne til at skelne syge fra raske, idet tilstanden »syg« oftest defineres ud fra en kendt og almen accepteret referencemetode:

**TABEL 6.5.4.1**

Sammenhæng mellem patienter med og uden sygdom i relation til test-resultatet

	Antal personer som har sygdommen	Antal personer som er raske
Antal personer som er testet positive	a	B
Antal personer som er testet negative	c	D

**Sensitiviteten** =  $a/(a+c)$ . Kan også kaldes også for »sandt-positiv-raten«, idet den udtrykker andelen af syge som testes positive med testmetoden.

**Specificiteten** =  $d/(b+d)$ . Kan også kaldes også for »sandt-negativ-raten«, idet den udtrykker andelen af raske som testes negative med metoden.

I begge litteraturreviews opfattes polysomnografi som referencemetode, dvs. den test der definerer om patienterne er syge eller raske. Sensitivitet og specificitet udtrykker derfor hvor god overensstemmelse, der er imellem polysomnografi og andre diagnostiske metoder.

### 6.5.5 Delnatundersøgelse versus fuldnatundersøgelse

Formålet med denne type undersøgelse er at etablere en diagnose i løbet af første del af natten. Efterfølgende kan man ved tilstedeværelse af obstruktiv søvnapnø etablere CPAP resten af natten, inklusiv CPAP titrering (justering). Herved kan diagnostik og behandling etableres indenfor samme nat. Omkostningerne kan herved reduceres. Denne type undersøgelse var især udbredt før etablering af auto-CPAP med selv-titrerende udstyr, og især i USA hvor den i en periode fik en vis udbredelse finansieret af forsikringssystemet.

Flere undersøgelser har vurderet del-natundersøgelse sammenholdt med fuldnats-polysomnografi (188, 218). Man har sammenholdt AHI. Af disse undersøgelser er der fundet en sensitivitet på 42-95% og en specificitet på 70-100%. En del af variationen beror på forskelle i kriterierne for obstruktiv søvnapnø med varierende AHI. En yderligere risiko ved denne undersøgelsestyper er, at kun den første del af natten vurderes, men apnøernes sværhed forværres ofte i den sidste del af natten, delvist betinget af REM-søvn.

#### Konklusion

Partiel overvåget polysomnografi udviser stor variation i sensitivitet, men mindre specificitet, sammenholdt med overvåget fuldnats-polysomnografi, og er dermed en moderat metode til at diagnosticere obstruktiv søvnapnø (B). Undersøgelsesmetoden har relevans, hvis man ønsker at diagnosticere og behandle indenfor en nat-observation, men det gøres i praksis sjældent i Skandinavien og resten af Europa.

### 6.5.6 Dagtidundersøgelse versus fuld nats polysomnografi

Formålet med denne type undersøgelse er at søge at erstatte natundersøgelse med en (kortere) dagtidundersøgelse. Herved reduceres personalebelastning og muligvis omkostningsniveau.

Forholdet har været vurderet i flere undersøgelser (188, 219, 220). Der er fundet en sensitivitet på 66-100% og en specificitet på 66-100% afhængig af AHI og AI-tærskel. Undersøgelsestypen stiller krav om, at patienten kan sove i dagtiden. Det er ikke altid at alle søvnstadier indtræder, idet der er risiko for, at REM søvn og den dybe søvn reduceres. Konsekvensen heraf er risiko for at søvnrelaterede respirationsabnormiteter overses, da disse kan være mest udtalte i disse søvnstadier.

## Konklusion

Dagtidsundersøgelse med polysomnografi sammenholdt med overvåget nat polysomnografi udviser stor variation i sensitivitet og specificitet, sammenholdt med overvåget fuldnats-polysomnografi. Dermed er det en ringe-moderat metode til at diagnosticere obstruktiv søvnapnø (B).

### 6.5.7 Partiel polygrafi versus fuldnats-polysomnografi

#### a) Indlagt partiel polygrafi versus fuldnats-polysomnografi

Man har her sammenlignet udvalgte fysiologiske mål (respiration og puls) fra de polysomnografiske måledata med den fulde undersøgelse (188, 221). Sensitiviteten varierede mellem 82-94% og specificiteten mellem 82-100%.

*Konklusion:* Partiel kanal polygrafi udført på indlagte patienter har moderat-god korrelation til fuld polysomnografi (B). Den lidt bedre korrelation i disse undersøgelser sammenholdt med ambulant versus indlagt polysomnografi (se nedenfor) kan delvist begrundes i at der kun i mindre grad foreligger nat til nat variation.

#### b) Ambulant partiel polygrafi versus fuld polysomnografi

Undersøgelserne varierer, idet de fleste undersøgelser typisk alene bestemmer oximetri, snorkelyd eller indikator herfor, hjerterefrekvens og eventuelt legemsposition. Andre undersøgelser bestemmer oximetri, oro-nasal luftgennemstrømning, abdominal/thorakal vejrtrækning og hjerterefrekvens. Sensitiviteten varierede mellem 78-100%, og specificiteten varierede mellem 62-100% (188, 222).

*Konklusion:* Polygrafi har moderat-god korrelation til fuld polysomnografi (B). Der kan foreligge nat-til-nat variation i disse undersøgelser. Yderligere er der forskelle i de anvendte sensorer, hvilket der ikke er taget højde for i sammenligningen mellem undersøgelserne.

#### c) Oximetri versus polysomnografi

Undersøgelserne er foretaget ved selektiv vurdering af oximetri af fuldnats-polysomnografi eller uafhængig oximetri udført ambulant sammenlignet med fuldnats-polysomnografi (188, 223).

Der er fundet en sensitivitet på 35-100% og en specificitet på 23-100%, afhængig af apnøgrad og om der er tale om uafhængige eller samtidige observationer. Korrelation er ringest ved lavere apnø-niveauer.

*Konklusion:* Oximetri har en ringe-moderat korrelation til fuld polysomnografi (B). Korrelationen er bedst hos patienter med sværere apnø.

### 6.5.8 Ikke-søvntest

#### Flow-volumet loop

Undersøgelsen belyser tilstedeværelse af 'savtakstegn' ved lungefunktionsundersøgelse, hvilket udtrykker tilstedeværelse af hel eller delvist sammenfald af øvre luftvej. Sensitiviteten veksler mellem 29-61% med en specificitet mellem 54-61% i selekteret patientmateriale (III) (188, 224). Sammenfattende metaanalyse viser en ringere sensitivitet, men højere specificitet, hvis man kombinerer med andre fysiologiske forandringer (FEF50/FIF50, et mål for den ekstra-thorakale luftvejsobstruktion).

*Konklusion:* Lungefunktionsundersøgelse viser ringe evne til at forudsige tilstedeværelse af obstruktiv søvnapnø. Metoden er derfor ikke velegnet som et diagnostisk redskab til diagnosticering af obstruktiv søvnapnø (B).

#### Klinisk indtryk

Klinisk mistanke om obstruktiv søvnapnø er vurderet i flere undersøgelser baseret på anamnese (snorken, træthed mv.) samt kliniske fund herunder BMI (III-IV – case serier) (188, 225). Et problem er, at snorken er stærkt subjektivt i vurderingen. Sensitiviteten af klinisk mistanke og resultat af polysomnografi varierede mellem 52-79% med en specificitet på mellem 50-100%.

*Konklusion:* Den kliniske mistanke om snorken og obstruktiv søvnapnø er det bedste og mest relevante bud på årsag til henvisning med henblik på tilstedeværelse af obstruktiv søvnapnø, men den kliniske vurdering er kun moderat sensitiv og specifik (B). Et stort antal mennesker med natlige respirationspauser, der opfylder betingelserne for obstruktiv søvnapnø, klager ikke over dagtidssymptomer i form af træthed eller snorken (B). Dette indebærer at klinisk mistanke om søvnapnø kun identificerer et begrænset antal af patienter med obstruktiv søvnapnø, og at de symptomer der rejser mistanke om søvnapnø, ofte dækker over andre sygdomme, eller tilstande der kan medføre tilsvarende symptomer.

#### *Laboratorieundersøgelser*

Forskellige blodprøver har ikke vist tilstrækkelig korrelation til obstruktiv søvnapnø, til at disse kan anvendes som led i diagnostik af obstruktiv søvnapnø (188, 226).

### **6.5.9 Diskussion af efficacy begrebet**

American Thoracic Society (227) rejste for nylig tvivl om anvendelsen af ambulant analyseudstyr sammenholdt med indlagt observeret polysomnografi på basis af en systematisk litteraturgennemgang af den analytiske kvalitet (efficacy) idet det med stor validitet blev vist, at ambulant analyseudstyr havde en ringere efficacy end indlagt polysomnografi. Denne konklusion var alene baseret på den sammenlignende vurdering af den analytiske kvalitet og ikke på den afledte konsekvens for behandling, patientetik og sundhedsøkonomi. På den baggrund frarådedes anvendelse af ikke-overvåget diagnostik i hjemmet. Denne rekommandation strider mod den praksis, der har været anvendt i flere europæiske lande – herunder Danmark – igennem flere år og mod den teknologiske udvikling, der igennem flere år har været indenfor ambulant, bærbart udstyr inklusiv anvendelsen af polysomnografi og partiel polygrafi.

De afledte konsekvenser af kravet om, at der generelt skal anvendes indlagt polysomnografi som generel diagnostisk metode på alle patienter, vil medføre en række afledte negative økonomiske og organisatoriske konsekvenser, herunder krav om etablering af et betydeligt antal sengepladser – søvnlaboratoriesengepladser – med krav om mere personale med henblik på natlig observation. Det er formålet med nærværende MTV-rapport at undersøge omfanget af disse konsekvenser, samt at undersøge konsekvenserne af at anvende de mere enkle og billigere diagnostiske alternativer. Rapporten vil her primært fokusere på de sundhedsøkonomiske konsekvenser og konsekvenser for antal undersøgte patienter, mens personalerelaterede aspekter ikke vil blive behandlet.

### **6.5.10 Effectiveness**

Der foreligger ikke data for effectiveness for ambulant diagnostik af obstruktiv søvnapnø i litteraturen. I dette afsnit vil forfatterne imidlertid forsøge at frembringe et skøn over, hvor meget den analytiske kvalitet kan tænkes at variere i klinisk praksis. Dette hviler på den antagelse, at den kvalitetsmæssige spredning, i de tilgængelige publikationer som undersøger efficacy, er udtryk for en realistisk variation i klinisk praksis. Denne antagelse kan naturligvis anfægtes, men overfor dette står den fejltagelse, det ville være at antage, at der ikke var en betydelig kvalitetsvariation i klinisk praksis i forhold til data fra videnskabelige kontrollerede forsøg. Forfatterne håber med denne analyse at skabe en debat omkring den faktuelle kvalitetsvariation i klinisk praksis, samt at inspirere til fremtidige tiltag, som fremmer en mere eksakt viden om den faktuelle variabilitet. Nærværende analyse bør som minimum tjene til at vise, at variabiliteten i klinisk praksis er vigtig, når det skal afvejes, hvilke diagnostiske metoder der er mest optimale set ud fra en samfundsmæssig og sundhedsøkonomisk synsvinkel. I nærværende MTV-analyse fokuseres på at analysere konsekvenserne af at anvende de mere prisbillige ikke-overvågede hjemmemonitoreringsmetoder.

Det overordnede formål med at fokusere på effectiveness er at skabe input til de sundhedsøkonomiske modelberegninger, som er foretaget i nærværende rapport. Disse beregninger er beskrevet mere indgående i økonomiafsnittet. De kliniske forudsætninger for modelberegningerne er nærmere beskrevet i bilaget.

I nedenstående analyse er der benyttet følgende metodologi:

1. Fravalg af analysemetoder som har vist utilfredsstillende efficacy under kontrollerede laboratoriemæssige forhold. Det er gjort udfra argumentet: Hvis en given analysemetode ikke viser tilfredsstillende analytisk kvalitet under de bedste omstændigheder (overvåget diagnostik på hospital eller søvnlaboratorium), vil metoden heller ikke være anvendelig under de i denne sammenhæng krævende forhold (ikke-overvåget diagnostik i hjemmet).
2. Fravalg af data fra artikler som:
  - a. Ikke har et højt evidensniveau.
  - b. Er gennemført med patientpopulationer, som ikke er relevante for nærværende MTV-analyse.
3. Vurdering af variabiliteten af data ved hjælp af ROC-kurver.
4. Undersøgelse af om graden af sygdom influerer på spredningen i den analytiske kvalitet.
5. Fremsættelse af skøn over mulige alternative udfald af sensitivitet og specificitet i klinisk praksis til brug i modelberegningerne.

#### Review 1, Ross et al. dækkende perioden fra 1980 til 1997

Studiet (188) identificerede indledningsvist 937 studier. Kun 249 af disse studier blev af forfatterne fundet egnet til nærmere analyse ud fra et forud defineret sæt af kvalitetskriterier. Kvalitetskriterierne omfattede blandt andet krav om sammenligning med polysomnografi som guldstandard, samt et sæt af metodologiske kriterier for selve sammenligningens kvalitet og validitet. Efter nærmere analyse af disse studier udvalgte forfatterne 71 studier af høj kvalitet repræsenterende 7572 patienter.

I nærværende analyse af rådata fra denne metaanalyse, blev det – udfra et efficacy-synspunkt – vurderet som vigtigt, at en given analysemetode kan opnå en høj sensitivitet. Derfor blev der for alle analyserede metoder optalt, hvor mange observationer (det vil sige studier) der var gjort for sensitivitet på henholdsvis under 80, 80-89% og 90-100%. Kun data, som opfyldte følgende 2 kriterier, er medtaget i denne og efterfølgende analyser:

- A. Sammenlignende studier med polysomnografi hos patienter henvist med mistanke om obstruktiv søvnapnø.
- B. Der skal være opgivet diagnostisk kriterium for sygdom (AHI-grænse).

**TABEL 6.5.10.1**

Observationer der indgår i analysen af diagnostisk effektivitet

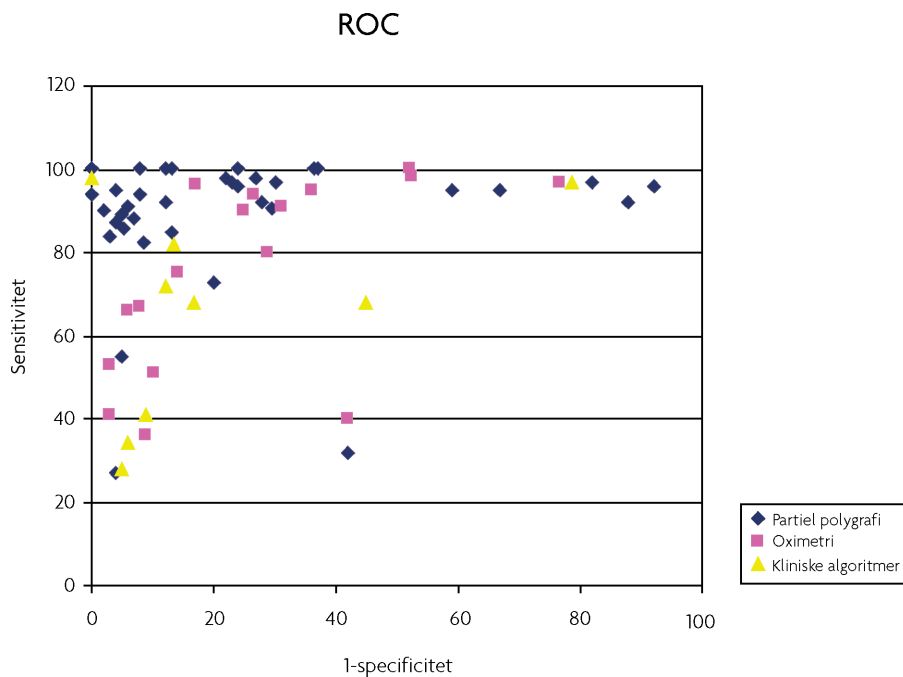
	Antal observationer	Under 80%	80-90%	90-100%
Oximetri	15	8	0	7
Partiel polysomnografi	2	–	1	1
Partiel tid polysomnografi	16	3	10	3
Partiel polygrafi	50	6	7	37
Flow Volume loop	Ingen	–	–	–
Klinisk vurdering	4	4	–	–
Diagnostiske algoritmer	9	5	2	2

Da ovennævnte 2 typer af »begrænsede« polysomnografi-metoder (partiel kanal polysomnografi/partiel tid polysomnografi) omfatter indlæggelse af patienten, er disse 2 metoder udeladt i den videre analyse af rent økonomiske årsager, idet nærværende MTV-rapport fokuserer på at analysere, om der findes væsentligt billigere alternativer end polysomnografi med en acceptabel analytisk kvalitet.

I den efterfølgende analyse udvælges derfor henholdsvis oximetri, partiel polygrafi og diagnostiske algoritmer til nærmere analyse. De afbildede værdier afspejler cutoff-niveauer fra AHI>5 til AHI>20.



**FIGUR 6.10.5.1** Sammenhængen mellem tre diagnostiske procedurer i forhold til superviseret polysomnografi: partiel polygrafi, oximetri og kliniske algoritmer



Såfremt nærværende resultater afspejler den kliniske virkelighed ses det, at de observerede data for partiel polygrafi og oximetri *er* forenelig med en klassisk ROC-kurve, hvorimod data fra anvendelse af »algoritmer« muligvis *kan* afspejle en ROC-kurve. Da arealet under en given ROC-kurve er et udtryk for analysemetodens overensstemmelse med referencemetoden (accuracy), kan det konkluderes, at partiel polygrafi har den højeste overensstemmelse med polysomnografi, efterfulgt af oximetri med en noget mindre accuracy.

Af figuren ses at alle punktestimater, som har en bedre sensitivitet end 90% og specificitet end 90%, er partiel polygrafi-observationer på nær ét estimat, hvor der er anvendt en diagnostisk »algoritme«. De underliggende punktestimater for partiel polygrafi afspejler flere forskellige kombinationer af måleparametre, deriblandt oximetri, men data gør det ikke muligt at pege på den mest optimale kombination af disse parametre. For anvendelse af »algoritmer« er det bemærkelsesværdigt, at de mest optimale punktestimater medinddrager de anatomiske mål for afvigende dimensioner i hals og/eller kæbe, blandt andet bestående af underudviklet kæbe og overbid (228).

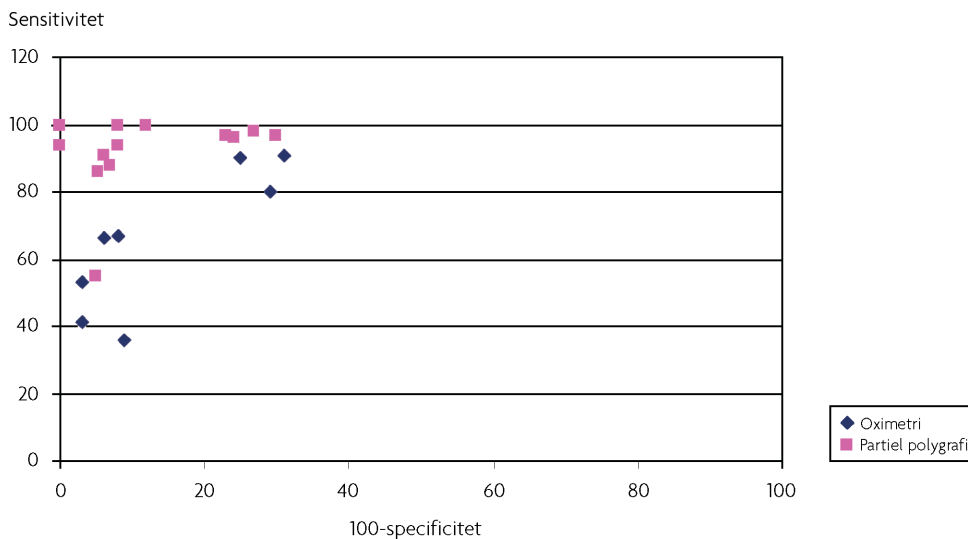
Da ovenstående punktestimater af sensitivitet/specificitet involverer cut-off-niveauer fra AHI over 5 til 15 ønskes det undersøgt, om en forhøjelse af cut-off til over  $AHI \geq 15$  har nogen indflydelse punktestimaternes spredning. I klinisk praksis anvendes i dag cut-off niveauer på henholdsvis AHI 5 og AHI 15 for handlingsanvisning:

**TABEL 6.10.5.2**  
Beslutningsniveau, søvnapnøgrad og CPAP-behandling

Cutoff-niveau	Diagnostisk handlingsanvisning
<AHI 5	Patienten har ikke obstruktiv søvnapnø. Ingen behandling
>AHI 5 < AHI 15	Patienten er under observation for obstruktiv søvnapnø, men behandles ikke primært med CPAP herfor, med mindre symptomer er udtalte eller der foreligger komplicerende sygdom. Patienten opfordres evt. til livsstilsændringer (vægttab, rygeophør, etc.)
$\geq$ AHI 15	Patienten har obstruktiv søvnapnø og tilbydes CPAP eller auto CPAP

I nedenstående analyse er alle punktestimater, som er baseret på cut-off niveauer mindre end 15, fravalgt. Punktestimaterne omfatter derfor ikke længere patienter med lettere ikke-behandlingskrævende symptomer. Nedenstående figur viser de derved fremkomne punktestimater:

**FIGUR 6.10.5.2** ROC, polygrafi (kardiorespiratorisk registrering), høj tærskel. Forklaring se tekst



Af figur 7.10.5.2 ses det, at øgning af cutoff-niveauet til 15 AHI medfører, at de mere extreme værdier i ROC-diagrammet er forsvundet. Det indikerer en generel tendens til større overensstemmelse imellem polysomnografi og partiel polygrafi/oximetri, når cutoff-grænset hæves til AHI=15. Med andre ord: der er tilbøjelighed til større overensstemmelse mellem de to test ved sværere grad af sygdom, stigende AHI.

Hvis det antages at data repræsenterer en aktuel diversitet i den kliniske virkelighed (effectiveness-estimat), kan man sige, at data potentielt indikerer, at anvendelse af partiel polygrafi kan være et prisbilligt alternativ for den mere personale- og ressourcekrævende polysomnografi. Det kan konkluderes, at det er muligt at opnå en sensitivitet på 90% og specificiteter på 70-90%. Disse data er overvejende opnået ved sammenlignende analyser på et søvnlaboratorium og ikke ved hjemmemonitorering. Yderligere skal pointeres – som tidligere nævnt – at også polysomnografi varierer (fx på grund af førstenaftseffekt).

**Review 2, Flemons et al. dækkende perioden fra 1997 til 30 dec. 2000**

I dette studium (229) sammenlignes referencemetoden polysomnografi med hjemmemonitorerings-systemer. Forfatterne identificerede 51 studier, som blev fundet egnede til nærmere analyser ud fra et forud fastsat sæt af kvalitetskriterier, som var lettere modificeret i forhold til ovenstående review. 30 ud af disse studier blev klassificeret som høj kvalitet.

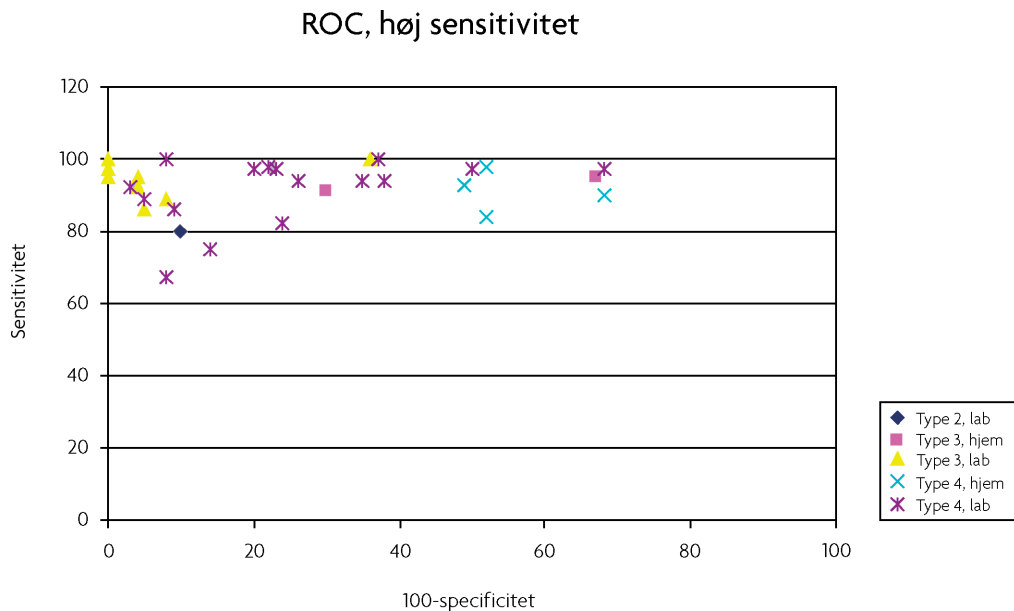
Da der for de fleste studier var bestemt flere punkter på en ROC-kurve, valgte forfatterne at udvælge de punkttestimater som repræsenterede henholdsvis højeste sensitivitet og højeste specificitet. Ratio-nalet herfor er, at enhver analysemetode kan optimeres og justeres ind til enten at *bekræfte sygdom* (høj sensitivitet) eller at *udelukke sygdom* (høj specificitet) i overensstemmelse med sin ROC-kurve. I nærværende reanalyse blev det valgt at vise begge disse resultater, men at frasortere punkttestimater fra publikationer med mindre kvalitetsscore end I og II. Der er sammenlignet 3 typer af kombinationer:

**TABEL 6.10.5.3**  
Kombinationer af udredning og behandling

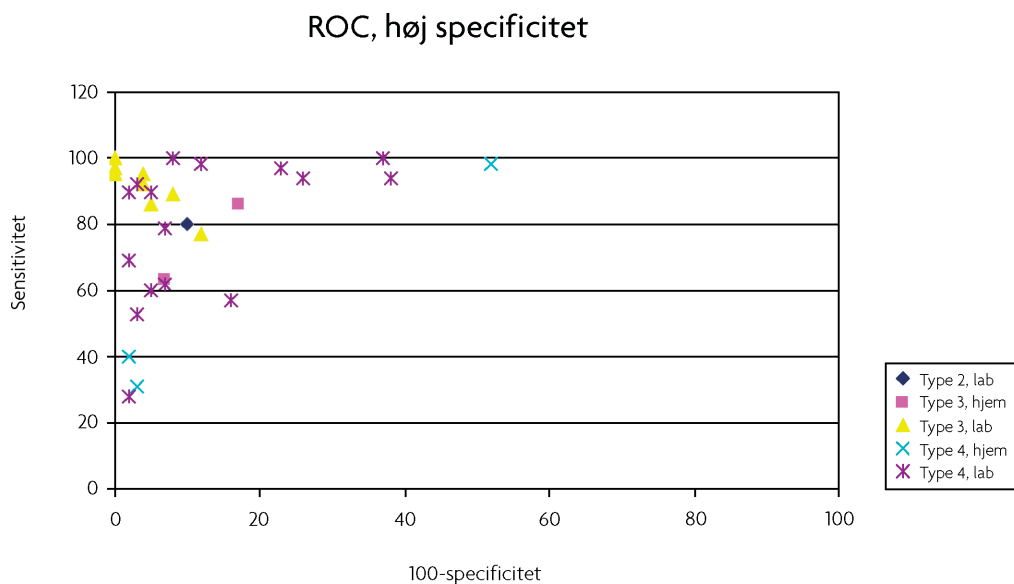
Type	Antal kanaler	Sensorer	Bestemmelse
Type 2: Polysomnografi:	Min 7 kanaler	EEG, electro-oculogram, chin EMG, ECG, Puls, Flow, resp-anstrengelse og iltmætning	Søvnstadier, AHI og desaturationer
Type 3: Partiel polygrafi	Min 4 kanaler	Ventilation eller flow, puls, ECG og iltmætning	AHI og desaturationer
Type 4: Oximetri	1-2 kanaler	Iltmætning og evt. flow	Desaturationer



FIGUR 6.10.5.3 ROC kurve estimeret til en høj sensitivitet



FIGUR 6.10.5.4 ROC kurve estimeret til en høj specificitet



Der var kun ét estimat for partiel polygrafi, hvorfor denne er udelukket i den efterfølgende analyse. Til brug for de sundhedsøkonomiske beregninger ønskes der frembragt et skøn for spredningen af den analytiske kvalitet i klinisk praksis (effectiveness). Middelværdien af de observerede punktestimater for bedste sensitivitet og specificitet blev valgt som skøn over mulige realistiske ekstremer for analytisk kvalitet i klinisk praksis.

**TABEL 6.10.5.4**

Valgte parametre for sensitivitet og specificitet justeret for respektiv højeste sensitivitet og specificitet

	Justeret til højeste sensitivitet		Justeret til højeste specificitet	
	Sensitivitet	Specificitet	Sensitivitet	Specificitet
Type 3: Lab	94	93	91	96
Type 3: Hjemmet	93	52	75	88
	48% af raske fejlbehandles (falsk positive) 7% af syge overses (falsk negative)		12% af raske fejlbehandles (falsk positive) 25% af syge overses (falsk negative)	
Type 4: Lab	91	76	79	88
Type 4: Hjemmet	91	45	50	85
	55% af raske fejlbehandles (FP) 9% af syge overses (FN)		15% af raske fejlbehandles (FP) 50% af syge overses (FN)	

Tallene viser at, der er en betydelig analytisk kvalitetsforskel imellem diagnostik udført i søvnlaboratorium og diagnostik udført i hjemmet – med den samme analyseteknologi. De sorte rammer markerer data fra kvalitet af diagnostik i hjemmet, hvor niveauet af fejlagnostik er udtrykt i procent af henholdsvis raske som fejlbehandles, og procent af syge som overses med den givne diagnostiske metode. Det er disse 4 diagnostiske alternativer, der indgår sammen med polysomnografi i modelberegningerne i nærværende MTV-rapport.

Såvel sensitivitet som specificitet bliver ringere når analysen gennemføres i hjemmet. Det gælder for både partiel polygrafi og oximetri. Oximetri har også en generelt dårligere analytisk kvalitet i forhold til type 3. Såfremt analyserne er justeret til højeste sensitivitet opnås der ved hjemmemonitorering tilfredsstillende sensitivitet på over 90%, men specificiteter på 45-52%. Sidstnævnte betyder, at cirka halvdelen af de raske patienter fejlklassificeres som syge (falsk negative), som derfor fejlagtigt får tilbudt behandling. Såfremt analyserne er justeret til højeste specificitet opnås specificiteter på henholdsvis 88 og 85% i hjemmet, men sensitiviteten bliver påvirket negativt til henholdsvis 75 og 50%. Dette betyder til gengæld at en større del af de syge overses og derfor ikke får tilbudt behandling. For oximetri justeret til højeste sensitivitet er det således 50% af de syge som overses, hvilket er uacceptabelt.

### 6.5.11 Diskussion af punktestimaterne i ROC-diagrammerne

At der fremkommer ROC-kurver med stor spredning i sensitivitet og specificitet ved gennemgang af begge metaanalyser selv uden at cutoff-niveauet ændres væsentligt, peger på at andre faktorer end den analyserede målemetode spiller ind på om patienterne klassificeres som syge eller raske. Forfatterne til metaanalyse 1 (188) bemærker, at der er stor variation i den måde referencemetoden polysomnografi udføres. Der er derfor grund til at antage, at denne referencemetode ikke er et entydigt referencepunkt, men tværtimod betinger en variabilitet, som i sig selv bidrager til, at der fremkommer variation i ROC-kurverne ved afbildning af de enkelte studiers punktestimater. Denne variation betinges af forskellige forhold såsom de anvendte metoder (sensorer, registreringsudstyr, analysekriterier, analogt versus digitalt udstyr), nat-til-nat variationer i målingen, analyseforskel i laboratorierne herunder inter- og intra-analyse variation. Det ligger dog uden for denne rapport også at medvurdere disse forhold.

Det mulige fravær af egnet referencemetode rejser spørgsmålet, om der er andre alternative kriterier for diagnostisk kvalitet. Da der endnu ikke er andre velegnede og veldokumenterede analyseteknologier, anbefales det at overveje indførelse af kliniske succeskriterier for den anvendte diagnostik. Da diagnostikkens væsentligste opgave er at fungere som handlingsanvisning på igangsætning af behandling, er det nærliggende at foreslå kvalitetskriterier, som tager udgangspunkt i handlingsanvisningen (230). Konkret kunne det gøres ved at monitorere den pålidelighed, hvormed diagnostikken er i stand til at forudsige behandlingssucces for en given intervention. Udvælgelse af patienter til CPAP/auto-CPAP-behandling med partiel polygrafi-metoden i hjemmet resulterer fx i dag i en manglende accept hos 30% af patienterne (231-239), men der er ikke foretaget sammenligning af, om en ambulans screeningsmetode medfører ringere accept sammenlignet med indlagt polysomnografi. Et område for fremtidigt studium er således, om udvælgelse af patienter efter andre principper

kan resultere i en bedre patientaccept. Et alternativt mål for kvaliteten af den diagnostiske handlingsanvisning kan være analyse af behandlingseffekten via et generisk sundhedsstatusmål som fx EQ5D eller 15D, som monitorerer livskvalitetsgevinst eller ændringer i sygelighed eller dødelighed. Succesmålet kunne her være diagnostikkens evne til korrekt at udvælge de patienter, som får positiv gevinst ved en given behandling.

Det kan diskuteres om ovennævnte fremgangsmåde frembringer et realistisk skøn over den diagnostiske effektivitet. I nærværende analyse blev det også forsøgt at uddrage middelværdier af de publicerede ROC-data fra metaanalyse 1 (188), idet punkttestimaterne blev inddelt i henholdsvis bedste og dårligste halvdel, og middelværdier beregnet herudfra. Denne metode gav tilnærmelsesvist samme ekstreme værdier af sensitivitet og specificitet som beskrevet ovenfor.

En række forhold bør have in mente vedrørende sammenligning og tolkning af forholdet mellem indlagt polysomnografi i forhold til hjemmemonitorering med partiel polygrafi (240):

1. Forholdene for polysomnografi versus partiel polygrafi vedrører alene patienter mistænkt for obstruktiv søvnapnø uden væsentlig anden sygdom. Det har følgende delkonsekvenser:
  - a. Resultaterne af analysen kan ikke direkte overføres til patienter mistænkt for obstruktiv søvnapnø med anden sværere co-morbiditet, fx svær hjerte-kar-, lunge- eller neurologisk sygdom. Dvs. at man ikke kan drage konklusioner om hvorvidt partiel polygrafi er anvendeligt i denne patientgruppe.
  - b. Partiel polygrafi bestemmer alene vejrtrækningsabnormiteter og udsiger ikke forhold ved andre søvnrelaterede sygdomme, der delvist kan medføre samme symptomer som obstruktiv søvnapnø. Disse patienter overses med denne teknologi.
2. Undersøgelserne er udført i søvnlaboratorier med høj prætest sandsynlighed (det vil sige at sandsynligheden for at obstruktiv søvnapnø er til stede er stor). Derfor er risikoen for falsk negative resultater øget, og det reducerer den negative prediktive værdi af bærbare enheder.
3. Undersøgelserne inkluderer overvejende mænd uden væsentlig forudgående eller anden bestående sygdom. Herved er applicerbarheden til kvinder og til patienter med sværere konkurrerende sygdom, fx hjerte-, lunge- eller neurologisk sygdom, ukendt. Det er et væsentligt problem, da søvnapnøpatienter generelt hyppigt har anden sygdom.
4. Antallet af patienter, der indgår i studierne og selektionen heraf, varierer betydeligt.
5. Enkelte undersøgelser anvender indlagt partiel polygrafi, hvilket kan reducere applicerbarheden i forhold til uobserveret monitorering. Betydningen heraf er formentlig beskeden.
6. Partiel polygrafi tillader ikke bestemmelse af søvnstadier. Da man anvender et pseudomål, dvs. formodet søvnperiode, er der risiko for at respirationsabnormiteter, herunder AHI-indekset, kan blive lavere end vurderet ved polysomnografi, hvilket øger risikoen for falsk negative fund.

## 6.6 Resultater – behandling

Der foreligger følgende alternative behandlingsstrategier ved obstruktiv søvnapnø syndrom:

- Livsstilsændringer herunder vægttab, fysisk aktivering og ophør med rygning
- Orale skinner/tandskinner
- Kirurgi
  - Adenotonsillectomi
  - Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP)
  - Andre specialiserede kirurgiformer. Disse vil ikke blive behandlet i aktuelle rapport
- Positivt lufvejsovertryk: fasttryk-CPAP og auto-CPAP
- Medicinsk behandling

### 6.6.1 Livsstil: vægttab, fysisk aktivitet og rygning

Obstruktiv søvnapnø er relateret til højt BMI (241-245). Der foreligger dokumentation for, at vægttab kan have en vis, men kun i beskeden grad, helbredende effekt ved obstruktiv søvnapnø

(246-248) (IV), men der foreligger ikke kontrollerede undersøgelser heraf, og der foreligger ikke undersøgelser der har dokumenteret varig effekt på bedring af obstruktiv søvnapnø. Selvom obstruktiv søvnapnø delvist er relateret til nedsat fysisk aktivitet, foreligger der ikke undersøgelser, der dokumenterer, at øget fysisk aktivitet reducerer obstruktiv søvnapnø. Der foreligger ej heller undersøgelser, der har søgt at afklare om ændringer i alkohol-, hypnotika- eller tobaksforbrug ændrer forekomsten af obstruktiv søvnapnø.

#### **Konklusion**

Selv om overvægt, delvist nedsat fysisk aktivitet, øget alkohol- og sovemiddelforbrug er forbundet med obstruktiv søvnapnø, foreligger der sparsom evidens for, at ændringer i disse forhold har varig helbredende virkning på obstruktiv søvnapnø (C). Der er behov for systematiske, randomiserede undersøgelser vedrørende virkningen af vægttab, fysisk aktivitet og søvnhygiejne som led i behandling af obstruktiv søvnapnø.

#### **6.6.2 Orale skinner/tandskinner**

Der er nogen, men begrænset evidens for, at orale skinner forbedrer obstruktiv søvnapnø og den subjektive rapporterede søvnighed ved obstruktiv søvnapnø sammenlignet med kontroller (III). Undersøgelserne kan inddeles i følgende grupper (249, 250):

- **Orale skinner versus kontrol apparatur (5 undersøgelser):** orale skinner reducerede dagtræthed og forbedrede AHI.
- **Orale skinner versus CPAP (7 undersøgelser):** Orale skinner var mindre effektive end CPAP med henblik på reduktion af AHI. Der var imidlertid ikke sikker forskel i ændring af symptomer vurderet ved scoring af symptomer. CPAP var mere effektiv til at forbedre minimum arteriel iltmætning sammenholdt med orale skinner. I et mindre antal studier (2) valgte deltagerne orale skinner frem for CPAP.
- **Orale skinner versus kirurgi (et studie):** Dagtidssøvnighed var initialt mindre ved kirurgi, men forskellen forsvandt efter 12 måneder. Der var initialt ikke forskel i AHI, men efter 12 måneder var der en større reduktion ved orale skinner.

Et væsentligt problem ved orale skinner er en ikke optimal patientaccept. Der er ikke evidens visende, at orale skinner kan forbedre subjektiv søvnighed og søvnapnø. CPAP er mere effektiv til at forbedre obstruktiv søvnapnø end orale skinner (II) (251). Indtil der foreligger mere definitiv evidens foreslås, at anvende orale skinner til patienter der ikke kan anvende CPAP, eller hos hvem CPAP ikke umiddelbart findes indiceret, fx ved let obstruktiv søvnapnø eller generende snorken.

#### **Konklusion**

Der foreligger nogen evidens for, at orale skinner, sammenlignet med kontrol, forbedrer søvnighed om dagen og obstruktiv søvnapnø. CPAP er mere effektiv til at reducere AHI og desaturationer end orale skinner. Indtil der foreligger mere definitiv evidens vedrørende effektiviteten af orale skinner, synes det rimeligt at forbeholde behandlingen primært til patienter, der ikke kan tolerere CPAP-behandlingen (C).

#### **6.6.3 Kirurgi. Adenotonsillectomi**

Adenotonsillectomi udføres primært på børn. Da der undertiden også er voksne, der har hypertrofiske tonsiller, kan dette være et muligt behandlingstilbud. Der er fortsat usikkerhed om, på hvilke kriterier og hvordan obstruktiv søvnapnø og snorken diagnosticeres hos børn. Søvnapsygdommens naturlige udvikling hos børn er ikke afklaret. Selvom der er enighed blandt klinikere om, at adenotonsillectomi har en effekt på søvnrelaterede respirationsforstyrrelser (baseret på case-series og kasuistikker), foreligger der ikke randomiserede undersøgelser, der har afklaret og vurderet effekten af adenotonsillectomi på obstruktiv søvnapnø hos børn (252) (IV).

## Konklusion

Vurdering af virkning på obstruktiv søvnapnø ved adenotonsillektomi hos børn hviler på et svagt evidensgrundlag, selvom der er klinisk tradition og erfaring for, at det har effekt på søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser (C). Erfaringer hos voksne er mangelfulde.

Der er derfor behov for kontrollerede undersøgelser med henblik på: a) afklare diagnostiske kriterier af obstruktiv søvnapnø og behov for præ- og postoperativ vurdering hos børn, b) vurdere naturhistorien ved obstruktiv søvnapnø hos børn, c) vurdere afledte konsekvenser af ubehandlet versus behandlet obstruktiv søvnapnø hos børn og d) vurdere betydning af adenotonsillektomi på obstruktiv søvnapnø hos børn.

### 6.6.4 Kirurgi. Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP)

Der foreligger et omfattende antal undersøgelser (primært kasuistikker og case-series), der peger på, at uvulopalatofaryngoplastik samt volumenreducerende metoder har effekt ved snorken og obstruktiv søvnapnø (inklusive radio-frekvens baserede metoder). Imidlertid har der ikke foreligget relevante kontroller, hvorfor man i et Cochrane review konkluderede, at evidensgrundlaget for UPPP var beskedent (253) (IV). Det er et grundlæggende problem, at der foreligger meget forskellige inklusionskriterier: fra selv-rapporterede symptomer, forskellige definitioner på obstruktiv søvnapnø og varierende grad af opfølgning – omfattende såvel undersøgelser, tidsforløb og diagnostiske vurderinger.

I en kontrolleret undersøgelse med sammenligning mellem radio-frekvens reducerende behandling med CPAP og placebo fandtes bedre livskvalitet og en ikke-signifikant reduktion i ESS, men ingen forskel i AHI sammenlignet mellem kirurgi og placebo (254) (III).

*Komplikationer ved UPPP:* Der er nyligt sat fokus på komplikationerne ved UPPP. I en undersøgelse af komplikationsraten blev 101 patienter opereret for obstruktiv søvnapnø syndrom sammenlignet med 101 patienter opereret for hofte- eller knæudskiftningsoperation. Hos de UPPP-opererede fandtes en højere komplikationsrate (39% versus 18%) og hyppigere forekomst af alvorlige komplikationer (fx forlænget ophold på intensiv afsnit, reintubationer, hjerteproblemer) (24% versus 9%) og længere postoperativ hospitalsindlæggelse (6.8 versus 5.1 dag). Der var ikke klar association imellem komplikationer og graden af obstruktiv søvnapnø, lokal/generel anæstesi eller til BMI. De fleste komplikationer forekom første dag (255) (III). I en større undersøgelse omfattende 3130 overvejende mandlige patienter (97%) fandtes en alvorlig, ikke-fatal komplikationsrate på 1,5% (95% CI: 1,1%-1,9%) og en fatal komplikationsrate indenfor første måned på 0,2% (95% CI: 0,1%-0,4%). I samme arbejde sammenstilledes yderligere resultatet af seks undersøgelser, i alt omfattende 977 patienter. Mortaliteten var 0,4%, og alvorlige komplikationer rapporteredes hos 3,5% (256) (III).

## Konklusion

Konklusionen omkring effekt af kirurgisk behandling mod obstruktiv søvnapnø med uvulareducerende procedurer herunder UPPP hviler på så svag evidens, at der fortsat er usikkerhed om hvad effekten af uvulareducerende behandling er (C). Der forekommer hyppigt væsentlige komplikationer ved disse indgreb (B).

Der er derfor behov for: a) metoder til at undersøge og standardisere vurdering af okklusionsniveauet af den øvre luftvej, b) dokumentere virkningen af UPPP og andre kirurgiske behandlinger med reduktion af uvula ved obstruktiv søvnapnø. Før end sådan dokumentation foreligger, findes UPPP ikke at kunne anvendes som primær behandling til patienter med obstruktiv søvnapnø.

### 6.6.5 CPAP

CPAP har været kendt som behandling mod obstruktiv søvnapnø siden 1981. Da det er åbenlyst, om patienten er i behandling, er det vanskeligt at etablere et reelt dobbelt-blindt forsøg. Som erstatning herfor foreligger der flere randomiserede undersøgelser, hvor kontrollerne har omfattet konservativ behandling (anbefaling af vægttab, abstinens fra alkohol og andre sedativer fx sove- eller



angstdæmpende lægemidler), anbefaling om ikke at sove på ryggen (der potentielt kan forværre obstruktiv søvnapnø og at opnå tilstrækkelig søvn), placebo (fx subterapeutisk CPAP tryk), eller tabletter som man formodede kunne forbedre luftvejsfunktionen. Der er ikke konsistens i de anvendte inklusionskriterier i undersøgelserne, det vil sige på hvilke kriterier CPAP er givet. Middel-AHI varierede mellem 10-64 apnøer og hypopnøer per time, det vil sige fra let til svær obstruktiv søvnapnø og baseline ESS fra 10-16. Yderligere har det været diskuteret om sham (kontrol-CPAP) er en korrekt placebo-behandling (257, 258) (II).

Sammenlignet med placebo medfører CPAP signifikant forbedring i respiratoriske mål, objektiv og subjektiv søvnighed samt livskvalitets- og depressionsmål (259-264) (Ia). I en metaanalyse af 12 kontrollerede undersøgelser er der fundet en middelændring i ESS på 2,87 (95% CI: 1,48-4,25) point og en middelændring i middelværdien af søvnlatens ved MSLT på 0,92 minutter (95% CI: 0,10-1,76). Med andre ord: CPAP-behandling medførte en middelændring i MSLT latenserne på cirka 1 minut (265). Mod forventning er det ikke muligt på baggrund af AHI eller ESS at forudsige, om CPAP-behandling medfører ændringer i ESS. Patienter med den sværeste apnø (AHI $\geq$ 30 apnøer og hypopnøer per time) og med mest udtalt træthed vurderet ved ESS (ESS score $\geq$ 11) har imidlertid en betydelig større reduktion i ESS sammenlignet med kontrolpersonerne (middel ESS=4,75, 95% CI: 2,97-6,53,  $p<0.001$ ). Hos patienter med relativ beskeden obstruktiv søvnapnø og med beskedne symptomer vurderet ved ESS, er virkningen af CPAP beskeden (middelforskel i ESS=1,10, 95% CI: -0,13-2,32, ikke signifikant) (266) (I). Patienter foretrækker CPAP med en odds ratio på 0,4 (95% CI: 0,2-0,8). CPAP har en signifikant og positiv effekt på den subjektive søvnighed, træthed, livskvalitet og tendens til depression. Der er også positiv effekt på evnen til at køre bil (blandt andet vurderet i køresimulator) selv under længerevarende behandling (267). Sammenlignet med orale skinner er CPAP signifikant bedre til i at reducere AHI og minimum oxygen-mætning under søvn (268) (I). CPAP medfører en reduktion i apnø-relaterede blodstrykforandringer, men hvorvidt kronisk CPAP-behandling reducerer blodtrykket er omdiskuteret (269). Der foreligger ikke undersøgelser, der har sammenlignet ændringer i blodtryk ved CPAP-behandling sammenlignet med medicinsk blodtryksregulerende behandling, kost eller livsstilsændringer. CPAP-behandling følges af en reduktion af indlæggelser (270, 271) (II) og i case-serier er der fundet lavere mortalitet sammenlignet med en trakeotomeret gruppe (272) (IV), men der foreligger ikke randomiserede undersøgelser heraf.

Det er en generel begrænsning ved de eksisterende undersøgelser, at opfølgningstiden er relativ kort, det vil sige uger til få måneder. Der foreligger ikke kontrollerede langtidsundersøgelser.

### Konklusion

CPAP er mere effektiv end placebo vurderet på udvalgte subjektive og objektive parametre (A), og CPAP er mere effektiv end orale skinner (B). CPAP er mest effektiv hos patienter med svær obstruktiv søvnapnø og udtalte symptomer i form af søvnighed. CPAP-behandling medfører muligvis reduceret morbiditet (B) og mortalitet (C)

### 6.6.6 Auto-CPAP versus fasttryk-CPAP

Indenfor de sidste 10 år er der tilkommet en række CPAP-apparater, der anvender variabelt tryk med henblik på diagnostik, titrering og behandling af obstruktiv søvnapnø syndrom. Grundlaget herfor er, at patientens respiratoriske modtryk varierer igennem natten, og kan være forskelligt fra nat til nat eller over længere tidsperioder afhængig af legemsposition, søvnstadier, døgnvariation, alkoholindtagelse, ændringer i vægt mv. Der er derfor udviklet forskelligt udstyr, der ændrer CPAP-trykket som funktion af forskellige fysiologiske parametre målt i CPAP-apparatet.

Der har igennem de seneste år været en meget stor udvikling i CPAP-apparaternes teknologi, patientvenlighed og pris, hvilket vanskeliggør en samlet vurdering. Prislejet på det selvjusterende auto-CPAP-apparat er i de senere år kommet tæt på prisen for det almindelige fasttryk-CPAP-apparat. En sammenligning mellem teknologierne er fortsat relevant. Det skyldes ikke mindst, at auto-CPAP giver mulighed for at rationalisere patientforløbet, dels fordi manuel titrering ikke læn-

gere er nødvendig, dels fordi antallet af efterkontroller og senere eftertitrering muligvis kan reduceres. Derudover kan auto-CPAP-apparatet muligvis anvendes som led i den indledende diagnosticering af obstruktiv søvnapnø. Det er derfor muligt, at auto-CPAP er mere omkostningseffektivt end fasttryk-CPAP.

Man kan derfor inddele undersøgelser af auto-CPAP's nytteværdi i følgende:

- a. Diagnostisk anvendelse af auto-CPAP som alternativ til polysomnografi/partiel polygrafi.
- b. Anvendelse af auto-CPAP som et alternativ til manuel polysomnografi vejledt titrering, der udføres under indlæggelse med henblik på at finde det korrekte behandlingstryk med fasttryk-CPAP.
- c. Anvendelse af auto-CPAP som en permanent metode til at behandle obstruktiv søvnapnø.
- d. Forskel mellem forskelligt auto-CPAP-udstyr.

#### **Ad a. Auto-CPAP anvendt som diagnostik af obstruktiv søvnapnø**

Mindst tre undersøgelser har adresseret denne problemstilling. Resultaterne fra polysomnografi og udlæsning fra apparaterne varierede betydeligt. Således varierede sensitiviteten mellem 70-97% og specificiteten mellem 77-100%. Begrænsningerne i de udførte undersøgelser omfattede små patientserier og manglende eller ufuldstændige information vedrørende personer, som ikke havde obstruktiv søvnapnø (273-275) (II).

#### **Ad b. Auto-CPAP anvendt som autotitrering**

Formålet med denne intervention er at vurdere, hvorvidt auto-CPAP kan anvendes som erstatning for manuel titrering. Ved den manuelle procedure titreres patienten med varierende tryk under samtidig polysomnografi under hensyn til søvnstadier og legemsposition. Man vælger efterfølgende at udskrive patienten med et fasttryk-CPAP, idet man vælger det tryk, der er tilstrækkeligt til at ophæve de natlige apnøer. Ved auto-CPAP vurderes trykprofilen opnået af apparatet, og typisk vælges efterfølgende 90-95% percentil som udgangspunkt for efterfølgende fasttryk-CPAP-behandling.

Mindst seks undersøgelser har belyst denne problemstilling. I halvdelen heraf var der overensstemmelse mellem manuel titrering og auto-CPAP-titrering, mens der i de øvrige fandtes lavere auto-CPAP-titreringstryk sammenlignet med manuel titrering. Generelt er der god overensstemmelse imellem auto-CPAP titrering og manuel titrering, men middel- og median-trykket ved auto-CPAP-behandling er lavere end ved fasttryk-CPAP behandling. Ved opfølgning i disse undersøgelser fandtes en ikke-signifikant tendens til, at patienterne foretrak auto-CPAP frem for fasttryk-CPAP (273, 274, 276) (II).

#### **Ad c. Auto-CPAP anvendt som permanent behandling af obstruktiv søvnapnø**

Generelt er auto-CPAP effektiv til at reducere apnøer og hypopnøer, idet AHI reduceres til et acceptabelt niveau ( $AHI < 10/\text{time}$ ) hos mere end 80-85% af patienterne, og behandlingen er effektiv til at reducere antallet af desaturationer. Yderligere medfører såvel auto-CPAP som fasttryk-CPAP forbedret søvnkvalitet, vurderet ved antal arousals (antal opvågninger), antal søvnstadieskift, ændring i REM og NREM stadiet 3 og 4 søvn (dyb søvn) og nedsat dagtidshypersomni. Der er ikke sikker forskel i disse mål imellem auto-CPAP og fasttryk-CPAP.

Dette er undersøgt i korttidsundersøgelser (■ dage), hvor der fandtes beskedne forskelle i respiratoriske variable ved sammenligning af auto-CPAP versus fasttryk-CPAP. 4 af 12 undersøgelser rapporterede imidlertid lavere AHI under auto-CPAP-behandling. I en af otte undersøgelser fandtes øget NREM stadiet 3 og 4 under auto-CPAP-behandling, mens de øvrige studier ikke viste signifikante forskelle i søvnarkitekturen. Der er ikke sikker forskel i den overordnede behandlingseffekt vurderet ved respiratoriske variable, subjektive forhold og livskvalitetsmål imellem disse to behandlingstyper (273, 277) (II).

I langtidsundersøgelser hvor auto-CPAP har været anvendt over længere tidsperioder (7-180 dage), er der i ét arbejde fundet let lavere ESS ved auto-CPAP sammenlignet med fasttryk-CPAP. I andre

arbejder er der i randomiserede, kontrollerede undersøgelser ikke fundet forskel imellem disse behandlingsmodaliteter (273, 278) (II).

### Egne undersøgelser: Undersøgelse af fasttryk-CPAP versus auto-CPAP

*Formål:* at vurdere om fasttryk-CPAP versus auto-CPAP adskiller sig ved vurdering af respiratoriske mål, subjektive klager eller livskvalitetsmål.

*Metode:* enkelt blindt overkrydset, randomiseret undersøgelse af patienter med moderat-svær obstruktiv søvnapnø. Antal patienter: 20. Effektmål: natlig respiration vurderet ved partiel polygrafi (cardiorespiratorisk registrering), søvnhed ved Epworth Sleepiness Scale og Livskvalitet ved functional outcomes of sleep questionnaire (FOSQ).

*Resultater:* Der var signifikant forbedring af AHI, ODI, selvrapporert træthed og livskvalitet under behandling med såvel fasttryk-CPAP som auto-CPAP. Derimod var der ikke forskel i nogle af de definerede effektmål mellem fasttryk-CPAP og auto-CPAP – se nedenstående tabel.

**TABEL 6.6.6.1**

Sammenligning mellem fasttryk-CPAP versus auto-CPAP hos patienter med moderat-svær obstruktiv søvnapnø

	Forud for CPAP-behandling	Fasttryk CPAP	Auto-CPAP	Signifikans før versus fasttryk-CPAP	Signifikans før versus auto-CPAP	Signifikans fasttryk versus auto-CPAP
AHI	46 (26)	0.2 (0,8)	1 (2)	<0.0001	<0.0001	NS
ODI	45 (34)	0.2 (1,6)	0.1 (1,1)	<0.001	<0.0001	NS
AHI (app)		2.1 (1,9)	2.3 (1,6)	–	–	NS
Compliance		82 (27)	88 (17)	–	–	NS
Compliance >4 hour		70 (32)	71 (28)	–	–	NS
FOSQ*	12,4 (4,5)	14,7 (4,7)	14,8 (4,6)	0.003	0.002	NS
ESS*	14 (4)	10 (3)	10 (4)	<0.01	<0.01	NS

### Konklusion

For patienter med moderat-svær obstruktiv søvnapnø uden væsentlig kardiell, pulmonal eller neurologiske co-morbiditet kan konkluderes (B):

- Auto-CPAP har en ringe-moderat sensitivitet og specificitet som diagnostisk alternativ til polysomnografi/partiel polygrafi, hvorfor metoden ikke primært kan anbefales som led i primær diagnostik af obstruktiv søvnapnø.
- Der er generelt god overensstemmelse mellem auto-CPAP titrering og manuel titrering, men middel- og median-trykket ved auto-CPAP-behandling er lavere end ved fasttryk-CPAP behandling. Det er formentlig betinget af, at man ved en manuel titrering vil være tilbøjelig til at etablere et 'klinisk sikkerhedsniveau'.
- Ambulant auto-CPAP titrering var effektivt til at finde et niveau for etablering af behandlingstrykket ved fasttryk-CPAP, idet AHI effektivt blev reduceret til normalt niveau. Ambulant auto-CPAP titrering kan formentlig anvendes som et alternativ til manuel titrering udført under indlagt polysomnografi.
- Der er ikke signifikant forskel imellem auto-CPAP og fasttryk-CPAP i behandling af obstruktiv søvnapnø.

Denne undersøgelse bekræfter i lighed med andre undersøgelser, at såvel fasttryk-CPAP som auto-CPAP er effektiv til nedbringelse af apnøer, hypopnøer og desaturationer. Der er ikke forskel mellem subjektiv rapportering i de to behandlingsmodaliteter.

### Sammenligning mellem forskellige auto-CPAP-udstyr

Der foreligger flere undersøgelser, der har sammenlignet forskellige typer af auto-CPAP-udstyr, der baseres på forskellige teknologier, fx snorkedetektion, flow limitering mv. Det ligger dog uden for denne rapport at gennemgå disse, blandt andet fordi teknologien ændres hurtigt (273, 274, 279)



(II). Auto-CPAP applicerer generelt et lavere tryk sammenholdt med fasttryk-CPAP. Det skyldes, at fasttryk-CPAP normal appliceres ved et tryk svarende til 90-95% percentilen af titreringskurven for at sikre frie luftveje under alle forhold (positioner og nat-til-nat variation), mens auto-CPAP regulerer trykket i henhold til patientens øjeblikkelige behov. Dette kan indikere en (lille) fordel ved auto-CPAP sammenlignet med CPAP. Yderligere kan man indvende, at trykbehovet undertiden ændres ved længere tids anvendelse af CPAP. Dette stiller krav om ny titrering, hvilket muligvis kan undgås ved anvendelse af auto-CPAP, hvorved antallet af kontrolkonsultationer kan være mindre ved auto-CPAP sammenlignet med CPAP.

På baggrund af ovenstående forhold er der foreslået følgende guidelines til behandling med auto-CPAP og fasttryk-CPAP (V):

- Indikation: CPAP og auto-CPAP er indiceret ved obstruktiv søvnapnø.
- Auto-CPAP kan med forbehold anvendes som led i uobserveret CPAP titrering af patienter med obstruktiv søvnapnø. En række tilstande er ikke fuldt afklaret vedrørende anvendelse og titrering, hvorfor det bør udvises forsigtighed med titrering med auto-CPAP og behandling med auto-CPAP/fasttryk-CPAP hos:
  - Patienter med hjerteinsufficiens.
  - Lungesygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
  - Patienter som udviser natlige arterielle desaturationer begrundet i andre tilstande end obstruktiv søvnapnø (e.g., central søvnapnø, Cheyne-Stokes respiration og central alveolær hypoventilation, især med fedmerelateret hypoventilation, tilstande med nedsat ventilatorisk kraft fx muskeldystrofier og svære perifere neuropatier). Disse patienter kan forsøges behandlet med Bi-(V-)PAP eller anden non-invasiv ventilation.
  - Patienter, der ikke snorker (enten på grund af tidligere udført palatal kirurgi eller naturligt), bør ikke titreres med auto-CPAP, hvis algoritmerne for identifikation af respirationsforstyrrelser hviler på vibrationer fra svælget og den bløde gane.

#### **Er der forhold der kan forbedre CPAP compliance?**

En række undersøgelser har søgt at vurdere, om specifikke interventioner kan medføre højere acceptrate for CPAP hos patienterne (273, 280, 281) (III).

- Der er forskellige resultater vedrørende spørgsmålet, om auto-CPAP øger kompliance sammenlignet med fasttryk-CPAP. Enkelte undersøgelser har antydnet en højere accept eller totalforbrug, men flere undersøgelser har ikke kunne bekræfte dette.
- Tidlig rapportering af problemer i starten af behandling er associeret til ringe behandlingsspons.
- Personer, der bor alene, har lavere total anvendelse af CPAP, sammenlignet med patienter der har sengepartner.
- Der foreligger ikke evidens for, at Bi-PAP, auto-CPAP eller fugter øger kompliance.
- Der er nogen evidens for, at instruktion øger CPAP anvendelse.

Den praktiske konsekvens heraf er, at det er formålstjenstlig at have en forholdsvis kort kontroltid/udspørgen om problemer kort efter initiering af CPAP-behandling for at identificere personer, der er i risiko for ringe kompliance (282).

#### **Konklusion på CPAP og auto-CPAP**

Der er god overensstemmelse imellem væsentlige kliniske respirationsparametre og subjektive variable mellem auto-CPAP og fasttryk-CPAP (A, B). Auto-CPAP synes at kunne anvendes som redskab til titrering for senere etablering af fasttryk-CPAP (B). Yderligere synes auto-CPAP og fasttryk-CPAP lige anvendeligt til langtidsbehandling af obstruktiv søvnapnø (B). Det er muligt, at auto-CPAP har lidt større accept, men forskellen er formentlig beskedent (D). Der er enkelte isolerede undersøgelser, der peger på, at visse interventioner vedrørende uddannelse, adfærdsterapi og tidlig kontrol efter etablering af behandling kan forbedre patientcompliance. Herudover foreligger der

ikke generelle forhold, der øger kompliance (såsom anvendelse af auto-CPAP, Bi-(V-)PAP, fugter) (C). Der er behov for identifikation af faktorer, der kan belyse hvilke patienter, der potentielt har ringe/god compliance.

### 6.6.7 Medicinsk behandling

Der foreligger få kontrollerede undersøgelser (9 undersøgelser omfattende 91 patienter), hvoraf nogle er overkrydsningsforsøg. Det eneste lægemiddel, der har vist beskedne effekt, er acetazolamid. Men undersøgelsen omfatter få patienter (N=9), lægemidlet tolereres ringe og der er ikke systematisk effekt. Sammenfattende foreligger der ikke data der viser, at de undersøgte lægemidler (medroxyprogesteron, protriptylin, clonidin, buspiron, aminophyllin, theophyllin eller sabeluzol) har nogen betydning for behandling af obstruktiv søvnapnø. Selvom undersøgelsespopulationerne var små, er grundlaget for betydning i behandling af obstruktiv søvnapnø syndrom ringe (III) (283). Dette er konfirmeret i andre review (III) (284).

Herudover findes der en række andre ikke-farmalogiske behandlinger og forskellige devices. Der foreligger ikke dokumentation for, at disse generelt har effekt ved obstruktiv søvnapnø syndrom (IV) (285).

### Konklusion

Der foreligger ikke evidens for, at medicinsk behandling har helbredende effekt overfor obstruktiv søvnapnø (C)

## 6.7 Konklusion på teknologianalysen

### Forekomst og konsekvenser af obstruktiv søvnapnø

Obstruktiv søvnapnø er en hyppigt forekommende sygdom, som især forekommer hos overvægtige, og hos patienter med andre neurologiske, kardiovaskulære og lungemedicinske sygdomme. Patienter med obstruktiv søvnapnø har natten igennem talrige obstruktive vejrtrækningspauser, som forhindrer dem i at gennemføre en normal nats søvn. Konsekvenserne heraf er udtalt træthed i dagtiden og en række forstyrrelser i kroppens normale funktioner såsom: psykologiske, kredsløbsmæssige og hormonelle forhold. Obstruktiv søvnapnø medfører en betydelig øget sygelighed og dødelighed, er forbundet med øget risiko for sociale problemer og indebærer en øget trafikrisiko.

### Diagnostik af obstruktiv søvnapnø

Sammenfattende er den kendte gyldne standard for diagnostik af obstruktiv søvnapnø superviseret polysomnografi under indlæggelse. Denne metode er imidlertid omkostnings- og personalekrævende. Diagnostik af obstruktiv søvnapnø udført via hjemmemonitorering medfører et fald i den analytiske kvalitet i forhold til diagnostik på hospital eller søvnlaboratorium. Partiel polygrafi udført ambulant har en moderat-god diagnostisk sensitivitet og specificitet overfor behandlingskrævende obstruktiv søvnapnø. Oximetri udført uden samtidig monitorering af andre fysiologiske parametre har en ringe-moderat diagnostisk sensitivitet og specificitet. Nærværende MTV-rapport har som et af sine hovedformål at tilvejebringe modelberegninger for de kliniske og økonomiske konsekvenser af forskellige alternative måder at diagnosticere obstruktiv søvnapnø i den praktisk klinik. Der findes imidlertid ikke publicerede videnskabelige undersøgelser af den effektiviteten i klinisk praksis. Det har derfor været nødvendigt at foretage et skøn over den diagnostiske kvalitet i klinisk praksis (diagnostisk effectiveness), som er baseret på det store antal af undersøgelser af den diagnostiske kvalitet under kontrollerede forhold (diagnostisk efficacy). Den store variabilitet i diagnostisk efficacy i de videnskabelige studier indikerer en tilsvarende stor – eller større – variation i diagnostisk effectiveness. Der findes ikke i dag initiativer eller tiltag, som forsøger at monitorere eller minimere variabiliteten i den diagnostiske kvalitet hos private og offentlige udbydere af diagnostik af obstruktiv søvnapnøpatienter i DK.

### **Behandling af obstruktiv søvnapnø**

Den mest effektive behandling af obstruktiv søvnapnø er i dag fasttryk-CPAP eller auto-CPAP. Auto-CPAP kan anvendes såvel som titreringsmetode, som alternativ til manuel titrering til etablering af behandlingstrykket ved fasttryk-CPAP eller som permanent behandling med auto-CPAP. Der foreligger ikke dokumentation for, at auto-CPAP har et bedre behandlingsresultat sammenholdt med den traditionelle behandling: fasttryk-CPAP. Imidlertid undgår man efterjustering og forudgående titreringsundersøgelser, hvorved auto-CPAP har procedure og organisatoriske fordele frem for fasttryk-CPAP. Tandskinner har også effekt ved obstruktiv søvnapnø, men er mindre effektivt og accepteres af færre patienter sammenlignet med CPAP. Det er muligt, at tandskinner kan finde anvendelse til let søvnapnø, eller tilfælde hvor CPAP ikke kan accepteres.

Kirurgisk behandling – herunder UPPP og lignende indgreb – er utilstrækkeligt dokumenteret som isoleret behandling af moderat-svær obstruktiv søvnapnø, hvorfor der er behov for dokumentation heraf i form af randomiserede kliniske undersøgelser. Der findes andre kirurgiske behandlingsmetoder (herunder nasalplastik, fjernelse af hypertrofiske tonsiller, adenoide vegetationer og visse mere specialiserede kæbekirurgiske indgreb). Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser vedrørende disse behandlingsmetoders effektivitet, hvorfor deres plads i behandling ikke kan vurderes. Det er sandsynligt, at visse af disse har betydning i behandling af patienter med obstruktiv søvnapnø. Derimod er dokumentationen for volumenreducerende kirurgisk behandling utilstrækkelig, og indgrebet forbundet med bivirkninger, hvorfor denne type behandling ikke kan anbefales som primærbehandling af obstruktiv søvnapnø. Selvom vægtreduktion, øget fysisk aktivitet og rygestop er generelt anbefalelsesværdig og har en vis effekt ved obstruktiv søvnapnø, er det ikke dokumenteret som en generel effekt behandling af obstruktiv søvnapnø.

## 6.8 Diskussion af teknologien

### **Forekomst og konsekvenser af obstruktiv søvnapnø syndrom**

Der er i dag evidens for, at obstruktiv søvnapnø syndrom er en meget hyppig sygdom, der i befolkningsmæssig sammenhæng kan sammenlignes med andre store folkesygdomme såsom hjerte-kar-sygdomme, diabetes, hypertension, hyperkolesterolemie mv. Obstruktiv søvnapnø bør medregnes som en af de væsentlige risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom inklusiv cerebro-vasculær sygdom. Hermed udgør obstruktiv søvnapnø en sundhedsmæssig belastning i form af reduceret livskvalitet, familie- og erhvervsmæssige problemer, øget sociale og sundhedsmæssige omkostninger.

Obstruktiv søvnapnø syndrom medfører risiko for sociale problemer og trafikulykker. Det indebærer, at obstruktiv søvnapnø syndrom skal medtages som led i almindelig sundhedsoplysning og vejledning. Samtidig skal det pointeres, at der er usikkerhed vedrørende definition og afgrænsning af obstruktiv søvnapnø, fordi tilstande defineres ved såvel symptomer (træthed, søvnanfald, snorken) som måleparametre (natlig undersøgelse af søvn og respiration). Dette giver en række klinisk vigtige differentialdiagnostiske problemer. Træthed og søvnighed er hyppigt forekommende og skyldes kun i mindre grad obstruktiv søvnapnø, idet det også kan ses ved andre søvnmedicinske sygdomme (fx narkolepsi, restless legs syndrome, periodic legs movements, sygdomme, natlige anfald), neurologiske sygdomme (fx neurodegenerative sygdomme som Parkinson sygdom, atypisk Parkinsonisme, demenstilstande, neuroinfektioner), medicinske (lunge-, hjerte-, kar-, endokrine) og psykiatriske (fx depression) sygdomme.

En særlig gruppe er patienter, som udviser obstruktiv søvnapnø, men som ikke har dagtidssymptomer. Denne problemstilling er omdiskuteret, blandt andet fordi relationen til risikofaktorer, konsekvenser og behandling er uafklaret.

### **Diagnostik af obstruktiv søvnapnø**

Udredning af obstruktiv søvnapnø og den samtidige forekomst af andre sygdomme indebærer en særlig udfordring for den alment praktiserende læge. Dette skyldes at mens sygdomme som diabetes,

hyperkolesterolæmi og hypertension kan stilles ved en simpel test, kræver diagnosen obstruktiv søvnapnø natmåling. I forbindelse med tidligere udvikling af diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø blev patienter primært indlagt og observeret superviseret på søvnlaboratorier. Det var teknologisk nødvendigt. Imidlertid blev man igennem 1990'erne klar over, at der var brug for andre diagnostiske teknologier på grundlag af patientantallet, og fordi superviseret polysomnografi stiller krav om såvel personale-, materiale- og sengeressourcer. Igennem de senere år er der skabt teknologiske muligheder for bærbart registreringsudstyr, hvorved patienter kan undersøges i hjemmet. Det indebærer en række fordele, men også ulemper. Blandt fordelene er, at patienten undersøges i sit vanlige miljø, der er mindre forstyrrende for søvnen, hvorved en mere repræsentativ målesituation er til stede, og undersøgelsen er formentlig mindre ressourcekrævende. Blandt ulemperne er, at patienten ikke observeres, og at der er ikke mulighed for intervention. Patienterne skal være selvhjulpne og forstå instruktionerne: patienter med handicap, neurologiske udfald mv. kan ikke undersøges eller kan kun i begrænset omfang vurderes. Antallet af fysiologiske målinger, der kan etableres ved ambulante undersøgelser, er typisk færre sammenlignet med undersøgelsesmulighederne på hospital, hvorved målingerne begrænses til de udvalgte fysiologiske bestemmelser. Disse forhold er medvirkende til, at ambulante målinger med begrænsede fysiologiske målinger har ringere sensitivitet og specificitet. Anvendelse af oximetri som led i screening for diagnostik af obstruktiv søvnapnø anses som en undersøgelsesmetode med en for ringe sensitivitet og specificitet, til at denne alene kan anbefales til implementering i Danmark. Som minimum anses partiel polygrafi med kardiorespiratoriske målinger at være minimumkrav til undersøgelse og screening for obstruktiv søvnapnø.

Anvendelse af partiel polygrafi stiller særlig krav til kvaliteten af de foreliggende kliniske oplysninger og visitation af patienten. Yderligere skal undersøgelserne vurderes under hensyn til de metode- og tolkningsproblemer samt begrænsninger bestemt af de valgte fysiologiske målinger.

Ambulante undersøgelser vil ikke kunne erstatte indlagte undersøgelser fuldstændigt. Ambulante undersøgelser er uegnede til børn, patienter med sværere handicap og sygdomme, eller hvor der er behov for observation, monitorering og intervention. Ambulante målinger kan gennemføres, hvis der alene foretages et begrænset antal fysiologiske målinger, men stiger behovet for fysiologiske måleparametre over et vist antal (typisk 7-9), er målingerne vanskelige at gennemføre i praksis. Partiel polygrafi er derfor egnet til diagnostik af ukompliceret obstruktiv søvnapnø. Der foreligger ikke evidensbaserede undersøgelser vedrørende vurdering af andre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom central søvnapnø, søvnrelateret hypoventilation eller Cheyne-Stokes vejrtrækning – eller ved søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser ved sværere neurologiske, hjerte-kar eller lungemedicinske sygdomme. Partiel polygrafi er heller ikke egnet til at diagnosticere andre søvnsygdomme (fx narkolepsi, natlige anfald, søvnsygdomme ved sværere neurologiske sygdomme mv.). Ambulante målinger kan ikke anvendes hos patienter der ikke forstår informationen eller hos børn. Dette stiller særlige krav til visitation og vurdering af disse patienter. Der er derfor behov for mulighed for indlagt observation og behandling af visse patienter. Da opbygning af sådan diagnostisk kapacitet stiller særlige krav om ressourcer, personale, uddannelse mv. har dette organisatoriske konsekvenser. Selvom ambulante undersøgelser med partiel polygrafi kan udbredes til flere afdelinger, eventuelt klinikker, bør de detaljerede undersøgelser begrænses til få centre, der behersker teknikken og har de personalemæssige ressourcer. Dette vil stille krav til uddannelse, kvalitet og akkreditering.

## **Behandling**

Den mest effektive behandling ved obstruktiv søvnapnø er i dag CPAP. Det foreliggende evidensgrundlag herfor er højt. Der er kun mindre forskelle i klinisk effekt mellem fasttryk-CPAP eller som selvtitrerende, auto-CPAP. Det er muligt, men ikke dokumenteret, at auto-CPAP har færre bivirkninger eller bedre kompliance, men den formentlig største forskel kan være af organisatorisk art, da auto-CPAP i forhold til fasttryk-CPAP har mindre behov for titrering og efterfølgende kontrol af trykket. Mod auto-CPAP taler en mere kompliceret og dyrere teknologi, men den økonomiske forskel er med tiden blevet forholdsvis beskeden. Selvom CPAP er den mest effektive og tilsyneladende også bedst dokumenterede behandling mod obstruktiv søvnapnø, skal det imidlertid erindres, at op mod en fjerdedel af patienter, der sættes i CPAP-behandling, ikke kan tolerere

behandlingen på grund af bivirkninger, manglende accept eller manglende subjektiv effekt, og at patienternes livskvalitet og søvnighed reduceres, men ikke til et niveau der ses hos normale, raske kontroller. Yderligere er patienterne bundet til udstyret, der altid skal medtages til patientens sove-miljø, det vil sige under rejser mv. Selvom der sker en fortsat stor teknologisk udvikling i CPAP-udstyr og tilhørende masker mv., er der fortsat behov for vurdering af andre behandlingsmuligheder.

Hverken kirurgisk eller anden behandling, herunder tandskinner, er ligeså effektiv som CPAP. Yderligere er det et problem, at det er vanskeligt at vurdere, hvilke patienter der kan have gavn af kirurgisk behandling og effekten heraf. De foreliggende undersøgelser lider af manglende og suffi-ciente kontroller. Det er beklageligt, da der fortsat er behov for kirurgisk behandling, hos hvem CPAP ikke er en behandlingsmulighed.

Der foreligger ikke aktuelt lægemidler, der er effektive ved obstruktiv søvnapnø. Undtaget herfra er mulig reduktion af obstruktiv søvnapnø ved behandling af visse endokrine sygdomme, som følges af obstruktiv søvnapnø (akromegali, hypothyreose), men dokumentationen herfor er sparsom.

Selvom ændring af livsstil ikke er sikkert dokumenteret som effektiv i behandling af obstruktiv søvnapnø, er en række rekommandationer relevante herunder vægtreduktion, motion, rygeophør, ophør med sovemidler mv.

Et yderligere og fortsat uafklaret terapeutisk problem er, hvordan man skal håndtere det store antal mennesker med obstruktiv søvnapnø, der ikke har væsentlige symptomer, og som derfor ikke kan anvende CPAP. Denne gruppes risikoprofil er ikke fuldt afklaret, og det er i særlig grad uafklaret, hvorvidt denne gruppe overhovedet bør tilbydes behandling.



## 7 Organisation

### 7.1 Indledning

Nærværende organisatoriske analyse vil forsøge at besvare følgende spørgsmål:

1. Hvad er status for diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø i Danmark, samt ventelister og behandlingskapacitet.
2. Hvilke forudsætninger og konsekvenser er der for at anvende 1 af 3 alternative organisatoriske scenarier til at nedbringe ventelisterne for diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø. Dette spørgsmål vil blive besvaret med perspektiv i såvel lokale organisatoriske forhold som overordnede forvaltningsmæssige forhold.

Analysen vil fokusere på dels **lokale organisatoriske forhold** på klinisk neurofysiologisk afdeling, Glostrup Hospital, dels overordnede forvaltningsmæssige forhold. Analysen af de lokale organisatoriske forhold omfatter:

- Strukturen: bygninger, personalenormeringer, faciliteter
- Proces: arbejdsprocesser, patientflow, koordinering,
- Kultur: holdninger, normer, attituder, barrierer

Analysen af de forvaltningsmæssige forhold vil omfatte:

- Den administrative udgiftskontrol
- Retfærdighed og etik
- Overordnet effektivitet

### 7.2 Metoder

Nærværende statusopgørelse for diagnostik og behandling i DK er et resultat af en enqueteundersøgelse, som er gennemført i regi af et større nordisk MTV-samarbejde. Der er rundsendt spørgeskemaer til alle potentielle udbydere af diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø i DK. I nærværende MTV-rapport bringes kun en delmængde af resultaterne herfra. En fremtidig nordisk MTV-rapport på området vil bringe resultaterne af den samlede analyse.

Den organisatoriske analyse af de alternative scenarier til nedbringelse af ventelisterne tager udgangspunkt i MTV-enhedens »Vejledning i organisatorisk analyse« (286). De nødvendige data stammer fra de involverede hospitalers registrerede data, offentlige registre, kvalitative interviews med de involverede læger samt litteraturgennemgang.

Det er analysens grundprincip, at der ikke skal foretages en sammenligning imellem involverede hospitaler, men at der i videst muligt omfang analyseres på forskellige organisationsalternativer. Dette betyder fx at registreret/forventet tidsforbrug i scenarierne tager udgangspunkt i Glostrup Hospitals omkostningstakster, som anvendes til at beregne de konkrete afledte omkostninger i den økonomiske analyse.

### 7.3 Egne undersøgelser: Enquete undersøgelse af status for diagnostik og behandling i DK og udtræk fra LPR 1997-2005

#### **Regi**

Undersøgelsen er udført sammen med en nordisk MTV-projektgruppe. Aktuelle data er uddrag vedrørende isolerede data fra Danmark. De komplette data og sammenligning imellem nordiske



lande vil kunne findes i den kommende nordiske MTV. Yderligere blev der januar 2006 foretaget udtræk fra Landspatientregisteret vedrørende antal patienter, der er givet diagnosen søvnapnø (G473) og overvægt relateret hypoventilation (E662A) fra perioden 1997-2005. Samtidig blev der foretaget udtræk vedrørende aktiviteten vedrørende CPAP-behandling.

#### Formål

- At belyse udredning og behandlingsaktiviteten i Danmark, belyst i såvel primær som sekundærsektor, fordelt på:
  - hospitaler og klinikker
  - praktiserende læger
  - tandlæger
- Fokus omfattede:
  - privat versus offentlig sektor
  - afdelingsfordeling
  - henvisningsmønster
  - metoder og udredningsprocedurer
- Landspatientregister udtræk: at belyse
  - den diagnostiske aktivitet igennem de senere år
  - CPAP-behandlingsaktivitet
- Fordelt på hospitaler og privatklinikker

#### Metode

Otologiske, lungemedicinske, neurologiske, klinisk neurofysiologiske afdelinger samt privatpraktiserende otologer, privatklinikker med overenskomst med amtsrådsforeningen modtog alle et spørgeskema omfattende aktivitet, undersøgelses og behandlingstype.

Udtræk fra Landspatientregisteret omfattede diagnoserne drg473 (søvnnapnø) og dre662a (overvægt induceret hypoventilation) og omfattede perioden 1997-2005. Udtrækkene blev stratificeret på køn, ambulant aktivitet, privatklinikker og offentlige sygehuse. Udtrækket blev udført uge 4, 2006 i samarbejde med forskningsenheden, Sundhedsstyrelsen.

#### Resultater

- Hospitaler og klinikker: 150 afdelinger og klinikker svarede (responsrate på 79%).
- Praktiserende læger: 47 praksisser svarede (responsrate på 71%).
- Tandlæger: da der i Danmark ikke er praksis for, at tandlæger udreder og behandler obstruktiv søvnapnø, er spørgeskemaet kun udsendt til Tandlægehøjskolerne i København og Århus. Begge har returneret spørgeskemaet.

#### Klinikker og hospitaler

**Udredning:** I 2003 rapporterede klinikkerne og hospitalerne undersøgelse af 4626 patienter. Af de 150 udspurgte afdelinger og klinikker tilbød 30 udredning for obstruktiv søvnapnø. Heraf var 5 klinikker privatklinikker, resten associeret til offentligt sygehus. Flertallet af udredte patienter omfattede primært patienter henvist for obstruktiv søvnapnø, idet middelandalen af obstruktiv søvnapnø var 84% (range: 50-100%). Flertallet af disse udredninger blev udført med forenklet udredning omfattende oximetri (5 steder) eller partiel polygrafi. Fem centre tilbød fuld polysomnografi. Undersøgelser blev fortrinsvis foretaget i hjemmet (79,7%). 96% blev udspurgt af læge, og 92% fik foretaget inspektion af øvre luftvej. 57% blev henvist til CPAP, 9% til operation, 3% til tandlæge og 10% til anden behandling herunder diætist.

**CPAP-behandling:** rapporterende afdelinger og klinikker satte 2074 patienter i fasttryk/auto-CPAP, VPAP/BiPAP-behandling ud af de i 2003 4626 patienter som blev udredt. Flertallet af lægerne på disse afdelinger og klinikker anvendte en kombination af symptomer og AHI for etablering af behandling. Hovedparten af klinikkerne anvendte en kontrol indenfor 1 måned og efterfølgende årlige kontroller.

**Kirurgisk behandling:** Der blev foretaget 226 kirurgiske indgreb omfattende operation på den bløde gane, nasalplastik eller tonsillectomi. 20-100% af indgrebene blev foretaget uden forudgående udredning. Ifølge oplysningerne havde mellem 20-100% af indgrebene ikke det ønskede resultat.

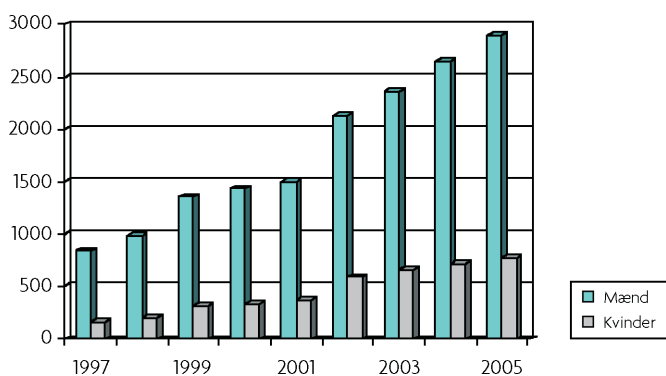
#### Praktiserende læger

Mere end 50% af de praktiserende læger havde mere end 10 henvendelser i konsultationen i 2003, og henviste mere end 5 patienter til videre udredning. 70% af de praktiserende læger ville overveje at inddrage kørekort, hvis der var dominerende træthed hos patienten. Der var meget heterogene svar på spørgsmålet om, hvorvidt obstruktiv søvnapnø var associeret til hypertension, apopleksi, akut myokardie-infarkt og trafikulykker.

#### Udtræk fra Landspatientregister

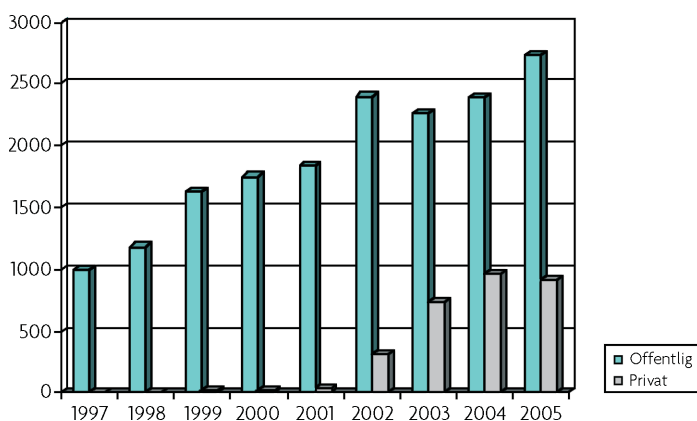
Incidensen, dvs. antal nye tilfælde af søvnapnø, fremgår af figur 7.3.1. Det ses, at der er en stor stigning i antallet af nye tilfælde. I alt har 20255 patienter fået diagnosen søvnapnø/alveolær hypoventilation i hele perioden.

**FIGUR 7.3.1** Incidens, dvs. antal nye tilfælde hvor diagnosen søvnapnø eller overvægt induceret hypoventilation er stillet, fordelt på år og køn.



Fordelingen af diagnoserne på offentlige sygehuse og privatklinikker fremgår af figur 7.3.2. Det ses, at der efter ventetidsgarantien i 2002 er en stigning i aktiviteten i private klinikker, mens aktivitet har været stigende i hele perioden i de offentlige sygehuse.

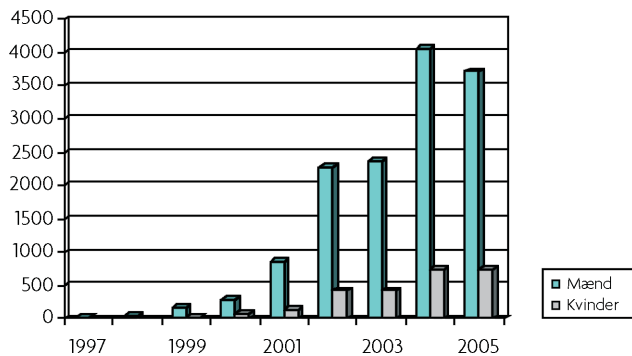
**FIGUR 7.3.2** Antal ny-diagnosticerede tilfælde med diagnosen søvnapnø eller overvægt induceret hypoventilation, 1997-2005



Antallet af udleverede CPAP-apparater fremgår af figur 7.3.3. I alt er der i perioden udleveret 16451 CPAP-apparater, hvilket svarer til 81% af patienter, der har fået diagnosticeret søvnapnø. I samme periode er der tilbageleveret 4850 apparater, hvilket indebærer at:

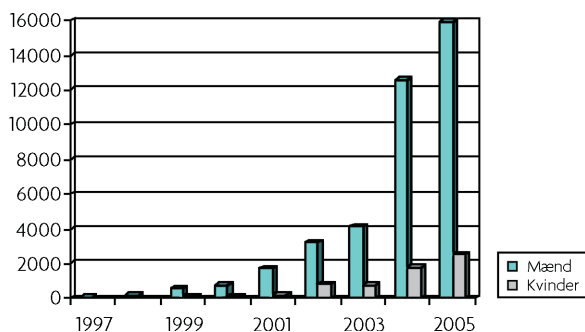
- 72% af 20255 patienter under behandling har beholdt deres apparater
- 51% af diagnosticerede patienter med søvnapnø er i behandling

**FIGUR 7.3.3** Antal udleveret CPAP-apparater i perioden 1997-2005.



Antallet af kontroller fremgår af figur 7.3.4. Det ses, at antallet af kontroller af patienter i CPAP-behandling er i stærk stigning.

**FIGUR 7.3.4** Antal CPAP kontroller fordelt på mænd og kvinder



### Diskussion

I en enqueteundersøgelse fra 2000 fandtes, at der hidtil totalt var 1800 patienter i CPAP-behandling i Danmark. Den undersøgelse blev i lighed med aktuelle undersøgelser udført ved at udspørge relevante afdelinger og klinikker. I 2001 og 2003 foretog Dansk Søvnåpne Forening yderligere en enquete undersøgelse. I 2002 blev der sat 1710 patienter i CPAP-behandling. I 2003 blev 2074 patienter sat i CPAP-behandling. Ligeledes er antallet af kirurgiske behandlinger usikkert, da nogle indgreb, fx nasalplastik, udføres på forskellige indikationer.

Udtræk fra landspatientregisteret viser et stadig stigning af antallet af patienter, der diagnosticeres med søvnåpne. Vi har valgt ikke at medtage patienter, der har fået diagnosen snorken (dr0655), da diagnosen omfatter flere almindelige tilfælde af snorken. Yderligere findes, at flere er sat i CPAP-behandling. Tallene viser også, at cirka 2/3 fortsætter i behandlingen. Tallene skal tages med varsomhed, da vi ikke har frasorteret patienter der har fået genudleveret CPAP-apparater. Tallene viser et væsentligt element, som ofte er overset i dimensionering af behandling med CPAP, nemlig det stigende behov for efterkontroller. Denne faktor er illustreret ved, at antallet af efterkontroller er cirka 5-doblet i perioden 2002-5. Der ligger her en væsentlig faktor, der bør inkluderes i fremtidig organisation og dimensionering af denne behandling. Et andet forhold, som ikke er diskuteret eller undersøgt hverken i denne undersøgelse, nationalt eller internationalt, er det forhold at fokus på søvnåpne rejser fokus på andre søvnsygdomme, eller sygdomme med parallelle symptomer. Det er sandsynligt, at patienter der ikke udviser søvnåpne vil medføre krav om andre, mere omkostningsbestemte, undersøgelser.

På baggrund af de foreliggende epidemiologiske undersøgelser vedrørende hyppigheden af obstruktiv søvnåpne, må det antages, at mere end 50.000 mennesker i Danmark har behandlingskrævende obstruktiv søvnåpne (287). Sættes det i relation til de aktuelt behandlede patienter, er der tale om en klar underdiagnosticering og underbehandling af patienter med obstruktiv søvnåpne i Danmark. Den opfattelse bestyrkes af tal fra Sverige, hvor diagnosticerings- og behandlingsfrekvensen er betydeligt højere. Vedrørende de specifikke tal henvises til den nordiske MTV vedrørende obstruktiv

søvnapnø<sup>1</sup>, hvor denne problemstilling vil blive gennemgået, når den samlede undersøgelse foreligger for alle nordiske lande.

Der har traditionelt været lang ventetid på undersøgelse for obstruktiv søvnapnø i Danmark. Indtil 2002 var ventetiden typisk flere år. Ventetiden er dog kortere i dag. I Dansk Søvnnapnø Forenings opgørelse var der i 2003 2049 patienter på venteliste, med en formodet undersøgelseskapacitet på 4120 patienter. Der er næppe grundlag for at antage at antallet af patienter, der er på venteliste, har ændret sig væsentligt siden dette tidspunkt. Det skal yderligere pointeres, at antallet af patienter, der skal screenes for obstruktiv søvnapnø, er stort, hvis man forventer at skulle identificere ovenstående gruppe af behandlingskrævende obstruktiv søvnapnø-patienter, idet succesraten ved screening er cirka 40%.

## 7.4 Alternative organisatoriske scenarier

I aktuelle MTV-rapport ønskes det at synliggøre forudsætninger og konsekvenser af forskellige alternative scenarier for udredning og behandling af obstruktiv søvnapnø i Danmark. Teknologianalysen i kapitel 5 viste, at den mest effektive metode til behandling af obstruktiv søvnapnø er hjemmebehandling med CPAP, samt at andre behandlingsalternativer ikke er effektive til behandling af de fleste patienter. CPAP-behandling er en relativt prisbillig behandlingsmetode, hvorfor denne er valgt som primærbehandling af obstruktiv søvnapnø.

Det forholder sig anderledes med udredning og diagnostik af obstruktiv søvnapnø, hvor der findes flere alternative diagnostiske metoder, fra den omkostningskrævende udredningsmetode af høj kvalitet (polysomnografi under indlæggelse) til de mere prisbillige ambulante, diagnostiske metoder (partiel polygrafi og oximetri). Den prisbillige diagnostik har en lavere kvalitet, hvilket forårsager et ukendt niveau af fejlagnostik. For at kunne synliggøre konsekvenserne af valget imellem den dyre eller en af de mere prisbillige metoder, er der defineret tre alternative organisatoriske scenarier. De danner baggrund for dels modelberegninger af de økonomiske konsekvenser og forudsætninger, dels overvejelser over, hvad de organisatoriske konsekvenser er af at vælge ét af de tre alternativer. Et fjerde scenario – ambulante polysomnografi – er fravalgt. Det skyldes, at selvom ambulante polysomnografi har udbredt anvendelse som led i diagnosticering af andre søvnsygdomme, anses dens anvendelse som primær diagnostik indenfor obstruktiv søvnapnø at være begrænset. Yderligere har man valgt ikke at skelne mellem omkostningsniveauet mellem en ambulante udredning på et hospital eller privat klinik. Baggrunden herfor er at taksterne (2004) stort set er ens.

### 7.4.1 Diagnostiske scenarier

Der vurderes følgende diagnostiske scenarier:

1. **Overvåget indlagt polysomnografi.** Ved overvåget polysomnografi undersøges patienten under indlæggelse på sygehus. Patienten vil typisk monitoreres i perioden: aften til næste dags morgen. Undersøgelsen udføres almindeligvis over 2 dage, da der ofte er gener og ringe søvnkvalitet i forbindelse med indlæggelse i et fremmed miljø. Herefter analyseres undersøgelsen, og patienten modtager svar på undersøgelse ved en senere kontrol. Hvis der konstateres obstruktiv søvnapnø under første observationsnat, vil den anden nat ofte anvendes til etablering af CPAP.
2. **Ambulant screening med partiel polygrafi (hospital, klinik/spéciallæge).** I denne model er lægens kontakt med patienten beskeden. Patienten screenes med partiel polygrafi baseret på kliniske oplysninger, og der suppleres med yderligere kliniske oplysninger med eller uden lægesamtale. Hvis der foreligger et positivt testresultat (behandlingskrævende obstruktiv søvnapnø), vil patienten indkaldes til lægesamtale og behandling. Patienter, der ikke udviser tegn på klinisk betydende obstruktiv søvnapnø, afsluttes.

<sup>1</sup> Den Nordiske MTV vedrørende Søvnnapnø forventes færdig medio 2006, i denne fremgår den samlede nordiske enquete.

3. **Ambulant screening med oximetri (hospital, klinik/speciallæge).** I denne model er lægens kontakt med patienten beskeden. Patienten screenes med oximetri baseret på kliniske oplysninger, og der suppleres med yderligere kliniske oplysninger med eller uden lægesamtale. Hvis der foreligger et positivt testresultat (behandlingskrævende obstruktiv søvnapnø), vil patienten blive tilbudt behandling. Patienter, der ikke udviser tegn på desaturationer som tegn på obstruktiv søvnapnø, afsluttes.

#### 7.4.2 Scenarier til behandling med CPAP

1. Etablering af fasttryk-CPAP under samtidig observeret monitorering af patientens tilstand med polysomnografi under indlæggelse og hermed samtidig titrering af CPAP-trykket (gylden standard).
2. Fasttryk-CPAP med etablering af fasttryk. Ved denne model etableres fasttryk-CPAP behandling ved en given forventning om, hvad patientens trykbehov er baseret på patient-relaterede forhold og lægens forventning. Anses for obsolet.
3. Fasttryk CPAP forudgået af auto-CPAP titrering. Ved denne model foretages en titreringsundersøgelse, hvorefter trykbehovet aflæses som et niveau af trykprofilen. Et fasttryk-CPAP apparat udleveres efterfølgende.
4. Etablering af og permanent anvendelse af auto-CPAP. Ved denne model udleveres et auto-titrerende CPAP-apparat, der kontinuert indstiller sig til patientens trykbehov.
5. Udlevering af auto-CPAP til alle patienter der mistænkes for obstruktiv søvnapnø uden yderligere diagnostisk vurdering, og efterfølgende vurdering af, om der er klinisk effekt. Dette scenarium er tidligt fravalgt, af følgende grunde:
  - Der opnås ingen forudgående information om patientens sygdom forud for start af behandlingen.
  - Et unødvendigt stort antal patienter udsættes for en behandling, der ikke er indiceret.
  - Hvis patienten ikke kan acceptere behandlingen, er det under alle omstændigheder nødvendigt at foretage yderligere udredning.På grund af disse forhold er denne procedure hverken fundet faglig forsvarlig eller økonomisk rentabel.

I henhold til resultatafsnittet vedrørende CPAP-behandling til patienter med CPAP, indebærer manuel titrering ikke fordele, sammenholdt med auto-titrering med auto-CPAP. I praksis anvendes denne teknologi ej heller i Danmark. Vi anser et formodet forudindstillet tryk som obsolet (metode 2). De to øvrige metoder: auto-CPAP anvendt som titrering med henblik på at finde behandlingstrykket med efterfølgende etablering af fasttryk-CPAP, eller permanent auto-CPAP har flere lighedspunkter, men i praksis vil permanent auto-CPAP indebære fordele, herunder:

- Der anvendes kun et og samme apparat til patienten
- Efterfølgende senere behov for omstilling af trykket kan være nødvendigt ved fasttryk-CPAP sammenholdt med auto-CPAP. Dette kan øge antallet af kliniske kontroller
- Der er kun beskeden prisforskel imellem fasttryk-CPAP og auto-CPAP.

I det kommende behandlingsscenarier vil vi derfor kun håndtere permanent etablering af auto-CPAP.

### 7.5 Resultater. De alternative organisatoriske scenarier

#### 7.5.1 Den lokale organisatoriske dimension

Den lokale organisatoriske dimension tager afsæt i en beskrivelse af praksis på Center for søvnforstyrrelser, KAS Glostrup ved projektstart. Efterfølgende vil udvalgte organisationsalternativer for udredning og behandling af obstruktiv søvnapnø blive beskrevet og sammenlignet. Fordele og ulemper ved de forskellige organisationsscenarier vil blive diskuteret.

## Struktur

Der foreligger ikke evidens vedrørende hvilke patientforløb, der er de mest optimale angående diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø. Nærværende forløbsanalyse af en patient henvist for obstruktiv søvnapnø tager afsæt i den måde diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø på Center for søvnforstyrrelser, KAS Glostrup, er organiseret.

## Eksempel

### Diagnostik

*Henvisningen af patienter til søvnlaboratoriet sker fra praktiserende læge, praktiserende speciallæge eller andre hospitalsafdelinger. På baggrund af kliniske oplysninger visiteres patienten til yderligere diagnostiske undersøgelser, der kan omfatte partiel polygrafi (mistanke om obstruktiv søvnapnø) eller anden udredning (andre søvnrelaterede sygdomme, fx til polysomnografi, klinisk vurdering mv.). De henviste patienter får efterfølgende tilsendt et spørgeskema, der danner baggrund for yderligere kliniske oplysninger.*

*Efterfølgende indkaldes patienten til en ambulant vurdering, hvorefter en assistent instruerer og udleverer partiel polygrafi apparatur. Den udførte partielle polygrafi opfølges af en lægesamtale med svar på undersøgelsen. Cirka 40% har moderat-svær obstruktiv søvnapnø og henvises til CPAP-behandling, (10%) henvises til anden behandling mens de resterende afsluttes (48-50%). En mindre del, cirka 2-3%, henvises til anden ikke søvnrelateret behandling, fx psykiatrisk eller medicinsk vurdering. Patienter med obstruktiv søvnapnø vurderes også otologisk.*

### CPAP-behandling

*CPAP-behandlingen starter med en uges auto-CPAP. Inden udlevering af apparatet undervises og oplæres patienten i en time (assistent/sygeplejerske). Efterfølgende kontrolleres patienten 1 uge (af assistent/sygeplejerske) og 3 måneder (af læge) efter behandlingsstarten. Herefter følger en årlig konsultation eller efter behov. Disse konsultationer har en varighed initialt på 60 minutter, efterfølgende kontroller cirka. Herunder kontrolleres kompliance, apnø-hypopnø-indeks, subjektive forhold og bivirkninger mv. Patienten kan telefonisk eller elektronisk kontakte afdeling med henblik på spørgsmål eller tilsendelse af reservedele.*

## Proces

Indførelse af ovenstående scenarier indebærer følgende procesmæssige ændringer:

1. Indførelse af **superviseret polysomnografi** stiller krav til sengekapacitet på hospital/eller klinik, kræver øget sengekapacitet og mulighed for almindelige plejefornødenheder. Dette indebærer, at der skal være personale på vagt med henblik på at sikre optagelsen, supervision af patienten mv. Da optagelserne foretages om natten, stiller dette krav til tilstedeværelse af uddannet personale, hvilket i praksis omfatter mindst to vagthold. Opsætning af polysomnografi er teknisk vanskelig og stiller krav om særligt uddannet personale.<sup>2</sup> Teknikken vil kun kunne beherskes af et mindre antal laboratorier med tilstrækkeligt uddannet personale, med tilstrækkelig kapacitet og mulighed for intervention.
2. Indførelse af **ambulant partiel polygrafi** stiller krav om rum- og personalekapacitet i dagtiden, da ustyret typisk monteres om eftermiddagen. Undersøgelsen foretages i eget hjem. Udstyret afleveres næste morgen og aflæses på afdeling/klinik. Krav til personalets uddannelse svarer til polysomnografi<sup>3</sup>. Plejebehovet er beskedent.
3. Indførelse af en **ambulant simpel screeningstest** som oximetri kan appliceres som led i en almindelig lægekonsultation, eller instrueres af forskellige personalegrupper efter beskeden/instruktion/uddannelse. Ressourcekravene til rum- og materialer er som for scenario 2, eventuelt mindre.

<sup>2</sup> I USA anvendes typisk polysomnografi-assistent, i Danmark typisk neurofysiologi-assistent. Til varetagelse af patientens behandlings- og plejemæssige behov typisk sygeplejersker.

<sup>3</sup> Flere steder anvendes også uddannede sygeplejersker til denne funktion.



## Outputmål

Output-mål omfatter henvisninger, aktivitet og venteliste. Ændring af organisation vedrørende udredning af obstruktiv søvnapnø vil have betydning for alle disse afledte mål.

*Som eksempel kan anføres, at man traditionelt undersøgte alle patienter indtil 1998 under indlæggelse med superviseret polysomnografi. Ventelisten har under hele perioden været meget lang. Fra 1998 valgte man en organisatorisk ændring, af flere årsager: 1) der var behov for apparaturfornyelse, 2) personalet ønskede ikke at udføre fast natarbejde, 3) venteliste og ventetiden var meget lang (flere år), 4) der var ikke økonomisk grundlag for at opretholde superviseret polysomnografi for alle patienter. Man valgte derfor at indkøbe udstyr, der havde mulighed for ambulant observation. Dette omfattede såvel polysomnografi som partiel polygrafi. Den efterfølgende konsekvens har været, at et langt større antal patienter er undersøgt og behandlet i forhold til forudgående år indenfor stort set samme personaleramme. Ulempen har været, at mulighederne for superviseret polysomnografi har været forringet for de patienter, der havde behov herfor. Dette er siden søgt reetableret og udvidet, men generelt er det vanskeligere at etablere sengekapalet end at nedlægge den. Behandling af obstruktiv søvnapnø blev ændret i 1998, initialt ved brug af auto-CPAP til titrering med henblik på etablering af fasttryk-CPAP. Prisen for auto-CPAP var på dette tidspunkt cirka 30-35.000 kr. Siden er prisen faldet svarende til et niveau, der er lige over et fasttryk-CPAP, hvorfor man fra 2001-2 valgte at indkøbe auto-CPAP-apparater med henblik på kronisk CPAP-behandling af samtlige søvnapnøpatienter.*

### 7.5.2 Den forvaltningsmæssige dimension

#### Den administrative udgiftskontrol

I Danmark har antallet af patienter, der diagnosticeres ved undersøgelser under indlæggelse, været forholdsvis begrænset. Igennem de senere år har flere udbydere i stedet øget antallet af patienter under ambulant udredning. Der er i dag kun få steder i DK, hvor patienter rutinemæssigt tilbydes udredning under indlæggelse. Dette bekræftedes af enqueteundersøgelsen nævnt ovenfor. Hovedparten af de patienter som udredes under indlæggelse, er komplicerede patienter med bl.a. neurologiske lidelser, handicap af anden årsag, sværere medicinsk sygdom, akut sygdom hvorunder der diagnosticeres behandlingskrævende obstruktiv søvnapnø, og patienter for hvem der er lang transportvej.

Etablering af ventelistegarantien i 2002 sikrede, at et større antal patienter fik mulighed for at blive diagnosticeret og behandlet. Den positive gevinst heraf er, at flere patienter har haft mulighed for diagnostik og behandling. Ventelistegarantien sikrede, at såvel hospitalsafdelinger som private udbydere herefter kunne diagnosticere og behandle patienter med obstruktiv søvnapnø. Der blev imidlertid ikke stillet krav til diagnostisk og terapeutisk kvalitet, personalets uddannelse mv. Et yderligere problem har været opfølgende kontrol af patienterne, idet ressourcer til dette ikke har været inddraget i de økonomiske overvejelser omkring ventelistegarantien og derfor ikke indeholdt i aftalen.

Potentielle problemer afledt af ovenstående:

- Risiko for fejlagnostik betinget af visitationsproblemer, diagnostiske metoder med ringe sensitivitet/specificitet og tolkning
- Merforbrug af diagnostiske ydelser på grund af gentagelse af måleresultater hos patienter hvor kliniske symptomer og analyseresultater er i modstrid med hinanden. Niveaue af fejlagnostik og de afledte konsekvenser for den administrative udgiftskontrol kendes ikke.
- Risiko for fejlbehandling, det vil sige at raske sættes i behandling med CPAP, eller at et antal syge overses og ikke kommer i behandling. Omfanget heraf kendes ikke, men vil være afhængigt af dels kvaliteten af den lokale metode, dels af kvaliteten af det lægefaglige skøn.

Der er i øjeblikket ingen kvalitetsovervågning på hverken omkostningseffektivitet eller fejlagnostik, som begge potentielt kan medføre et stort merforbrug af sundhedsydelser.

Bedre administrativ udgiftskontrol og overblik kan opnås ved et eller flere af følgende tiltag:

1. Indførelse af kvalitetsudviklingsprogrammer for omkostningseffektiviteten og kvalitet. Dette kan fx gøres ved at registrere søvnapnø-relaterede ydelser og omkostninger for konkrete CPR-numre, for derigennem at sammenligne mønsteret hos forskellige udbydere, foruden at der kan sammenlignes med anbefalingerne i de seneste kliniske guidelines. Dette kan følges op af simple patient-spørgeskemaer i en evaluerings- eller certificeringsfase. En praktisk konsekvens kunne være etablering af en national kvalitetsdatabase.
2. Indførelse af løbende kvalitetssikring og retningslinier for hvilke udbydere, der kan udbyde konkrete de diagnostiske og behandlingsmæssige ydelser, samt hvilke acceptgrænser der er for patientflowet og ydelsesmønsteret for den enkelte patient.
3. Indførelse af kvalitetsovervågning af den diagnostiske kvalitet. Som eksempel kunne laboratorierne sammenholde udvalgte indsamlede data med andet laboratorium (audit-ordninger).

Der er allerede sket en høj grad af uddelegering af diagnostik og behandling af ukompliceret obstruktiv søvnapnø til private udbydere. Dette er sket med henblik på at skabe større kapacitet. Der er imidlertid ikke i dag overblik over, om denne uddelegering har været omkostningseffektiv, da der ikke foreligger selvstændig analyse heraf. Dette gælder imidlertid også aktuelt behandlende hospitalsafdelinger. Omvendt har fokus på sygdommen øget antallet af patienter, der er blevet undersøgt og behandlet.

### **Retfærdighed/etik**

Etablering af omkostningseffektive scenarier har som afledt konsekvens, at flere patienter kan identificeres, men også at flere fejldiagnosticeres. Fejldiagnostik medfører dels at flere patienter fejlagtigt sættes i behandling (falsk positive), dels at syge patienter overses (falsk negative) og ikke kommer i behandling. Den konkrete størrelse af denne fejldiagnostik kendes ikke, da dette ikke registreres. Fejldiagnostik rejser nogle patientetiske aspekter, som bør være genstand for overvejelse. Konsekvensen af at være falsk positiv patient er, at behandlingen er virkningsløs.

Konsekvensen af fejlagtigt at blive sat i CPAP-behandling er ud fra et komplikationsmæssigt synspunkt beskeden, da de medicinske risici herved er beskeden. Fejlagtig CPAP-behandling omfatter derimod en sygeliggørelse af patienten samt sundhedsmæssig omkostning til udstyr, opfølgning og kontrol. Almindeligvis vil en patient, som ikke har obstruktiv søvnapnø, efter kort tid fravælge en virkningsløs behandling. Hvis ikke dette identificeres, vil patientens apparat stå ubenyttet i patientens hjem. En anden og mere alvorlig konsekvens ved fejlagtig diagnostik er, at anden og måske mere alvorlig (fx søvn-, neurologisk eller medicinsk) sygdom overses. Der har ikke været fokus på denne problemstilling.

Konsekvenserne for den falsk negative patient, som ikke kommer i den korrekte behandling, er, at disse vedbliver med at være ubehandlet og ikke får den forventede forbedring i livskvalitet og sygelighed. For den enkelte patient er det alvorligt. For samfundet er alternativet imidlertid at kræve det scenarium, som medfører den højeste diagnostiske kvalitet. Dette medfører imidlertid – på grund af kapacitetsproblemer – at endnu flere patienter slet ikke får tilbudt diagnostisk udredning. Valget imellem det lægefagligt bedste scenarium (polysomnografi-udredning) og det mest omkostningseffektive scenarium (partiel polygrafi-udredning) er derfor mere et etisk valg imellem at gavne nogle få mest muligt på bekostning af at gavne de mange.

For patienter, der tilbydes invasive terapeutiske procedurer, det vil sige kirurgiske indgreb, er problemerne mere komplicerede. Da behandlingseffekten ved visse kirurgiske indgreb fortsat er uafklaret, og behandlingen indebærer risiko for komplikationer, må der stilles særlige krav til diagnostik og efterfølgende opfølgning. Som anført i resultatet af enketen sker dette kun i meget begrænset omfang.

## 7.6 Konklusion på de organisatoriske analyser

### Status for diagnostik og behandling i DK

Udredning og behandling af patienter, der henvises med mistanke om obstruktiv søvnapnø, foretages i dag af en række forskellige klinikker og specialafdelinger omfattende specialerne neurologi, otologi, lungemedicin og anæstesi. I alt 30 klinikker/afdelinger udfører disse ydelser, hvoraf 5 er private klinikker. Cirka 80% af de diagnostiske undersøgelser blev udført i hjemmet med en af de forenklede diagnostiske metoder (partiel polygrafi eller oximetri). I alt blev 4626 patienter udredt i 2003. Heraf blev 2074 (45%) efterfølgende sat i en eller anden form for natlig CPAP/Bi-level-PAP-behandling (dvs. natlig hjælp til vejtrækning via mekanisk udstyr). Det antages, at der er 30-50.000 patienter i Danmark, som fortsat har ubehandlet obstruktiv søvnapnø. Der foreligger ikke nogen samlet opgørelse over status for ventelisterne for sygdommen i Danmark. Forud for 2002 var undersøgelseskapaleten meget lav men er steget siden. På grund af det store antal uundersøgte patienter, må man dog fortsat forvente, at der vil være ventelister med en betydelig ventetid.

### Tre alternative scenarier

For at kunne vurdere forudsætninger og konsekvenser af at få flere patienter i behandling, er der blevet beskrevet 3 forskellige scenarier, som varierer i den måde, den diagnostiske udredning foregår på. De 3 scenarier er udvalgt ud fra den faglige uenighed, der hersker internationalt omkring afvalget af diagnostisk metode. Der er valgt den diagnostiske metode, som er anbefalet i USA og er den mest ressourcekrævende (superviseret, indlagt polysomnografi), og som anses for at give den mest sikre diagnostik. Der er herudover valgt 2 mindre ressourcekrævende teknologier (ambulant partiel polygrafi eller oximetri), som begge giver en mindre sikker diagnostik. De 3 diagnostiske metoder anvendes også i Danmark og udtrykker en forskellig faglig praksis i de forskellige klinikker.

### Organisatoriske konsekvenser af de 3 scenarier

Indlagt polysomnografi kræver sengepladser med natligt personale til overvågning af målinger og udstyr i modsætning til de 2 ambulante analyseteknologier (partiel polygrafi og oximetri), hvor patienten får udstyret med hjem. Dette stiller krav om uddannet personale, der skal overvåge patienten under søvn. Skift fra polysomnografi til de ambulante analyseteknologier medfører betydelig frigørelse af ressourcer og personale til andre opgaver. På visse klinikker i Danmark, som har foretaget dette skift, er de frigivne ressourcer blevet brugt til at nedbringe ventelister ved at øge antallet af patienter, der kan udredes og behandles indenfor den samme ressourceramme. Indførelse af diagnostiske metoder med en mindre træksikkerhed medfører, at et større antal patienter end tidligere fejldiagnosticeres. Dels vil et antal syge patienter ikke komme i behandling (falsk negative), dels vil et antal raske patienter blive behandlet (falsk positive). Blandt udiagnosticerede syge skal der inkluderes patienter med anden søvnsygdom, som ville diagnosticeres ved polysomnografi men ikke ved partiel polygrafi eller oximetri, fx periodiske benbevægelser, narkolepsi eller natlige anfald. Dette medfører patientetiske overvejelser, som skal afvejes overfor, at flere patienter kommer i behandling, samlet set. Det foreslås at vælge den bedste af de ambulante diagnostiske teknologier, idet denne samlet set medfører, at flest patienter kommer i behandling indenfor den samme ressourceramme, med en mindre risiko for at overse patienter med obstruktiv søvnapnø. Det skal pointeres, at dette valg samtidig indebærer nedsat mulighed for diagnosticering af andre søvnsygdomme, der primært diagnosticeres med polysomnografi. Der bør derfor også foreligge sådanne diagnostiske muligheder.

## 7.7 Diskussion

Den nuværende organisering af udredning og behandling af obstruktiv søvnapnø er præget af stor uensartethed og anvendelse af forskellige diagnostiske metoder. Det er et resultat af, at erkendelse af sygdomme obstruktiv søvnapnø er relativt ny, samtidigt med at den videnskabelige og kommercielle udvikling på området har været meget intens. Der har således indtil for nylig været lægefaglig uklarhed omkring det bedst mulige alternativ til diagnostik og behandling. Nærværende MTV-

rapport tager ikke blot udgangspunkt i den mest optimale diagnostik og behandling, men forsøger at inddrage andre samfundsrelevante problemstillinger, såsom omkostningseffektivitet og organisatorisk effektivitet.

Ud af 3 forskellige scenarier anbefales det at vælge det scenarium, som har den næstbedste lægefaglige kvalitet (udredning med partiel polygrafi) med henblik på at opnå, at flere patienter kan blive udredt og behandlet. Hvis det bedste lægefaglige alternativ vælges, er konsekvensen at langt færre patienter kan udredes og behandles – ikke blot af økonomiske grunde, men også af organisatoriske årsager. Der er ikke i dag eller i den nærmeste fremtid udsigt til, at der er tilstrækkeligt med uddannet personale og sengekapacitet hvis alle patienter, med i øvrigt ukompliceret obstruktiv søvnapnø, skal indlægges til diagnostik og behandling.

Kvaliteten af den diagnostiske udredning udviser stor variation. Denne variation kan medføre meromkostninger. Det må anbefales, at accept af den mest omkostningseffektive løsning (partiel polygrafi) følges op af administrative initiativer, hvis formål er at sikre, at den diagnostiske kvalitet ikke forringes. Dette kan omfatte kvalitetsovervågning, men også at sikre at der findes et bredt diagnostiske tilbud til patienter, der kan fejle andet end obstruktiv søvnapnø.

Det skal også pointeres, at des flere patienter, der sættes i behandling, des flere patienter vil der være til kontrol af behandlingen. Det er sandsynligt, at der identificeres særligt komplicerede patientgrupper med særlig svær obstruktiv søvnapnø, anden co-morbiditet (svær hjerte-kar, lungemedicinsk eller neurologisk sygdom), der vil stille krav om specialiseret udredning og behandling, og herved øge behovet for sundhedsydelse. Yderligere vil mere fokus på obstruktiv søvnapnø skabe opmærksomhed om andre søvnsygdomme, der også kræver specialiseret udredning.

Det anbefales, at der sikres mulighed for, at der også etableres mere avancerede undersøgelsesfaciliteter – herunder polysomnografi og andre diagnostiske muligheder til patienter, der ikke lider af obstruktiv søvnapnø, men har andre søvnsygdomme, som fx omfatte narkolepsi, natlige anfald eller andre sværere søvnsygdomme. Patienter med co-morbiditet, fx i form af lungesygdomme, andre medicinske sygdomme og neurologiske sygdomme med obstruktiv søvnapnø og andre søvnrelaterede respirations sygdomme, udgør et særligt diagnostisk problem. Disse patienter vil med fordel kunne undersøges i en kombination af indlagt og ambulante udredning, men stiller også højere krav om andre diagnostiske og terapeutiske muligheder, som fx anden neurologisk, neurofysiologisk, lungemedicinsk, otologisk, psykiatrisk o.a. medicinsk ekspertise, tilstedeværelse af muligheder for MR-, SPECT-skanninger, lumbalpunktur, specialiserede laboratorie-analyser mv. Organisatorisk vil en ukompliceret obstruktiv søvnapnø-patient kunne behandles decentralt ved afdelinger med særlig interesse. Der foreslås etableret et begrænset antal søvnlaboratorier med særlig ekspertise, der har adgang til relevante avancerede diagnostiske metoder, behandlende specialer, der kan varetage alle søvnmedicinske diagnoser, inklusiv komplicerede tilfælde med søvnrelaterede respirations sygdomme.

Indtil videre har der ikke været fokus på organiseringen af CPAP-behandlingen. Opmærksomheden må rettes mod, at CPAP er en kronisk behandling, der stiller krav om løbende kontrol. Opbygning af CPAP-ambulatorier vil stille organisatoriske krav, da der er behov for løbende kontroller, udlevering og vedligeholdelse af udstyr mv. Dette er vanskeligt at fastholde i et stort antal små, decentrale ambulante enheder. Derfor vil det organisatorisk være hensigtsmæssigt, at antallet af afdelinger og hospitaler, der diagnosticerer og behandler obstruktiv søvnapnø og andre søvnrelaterede respirations sygdomme, har en organisation, der kan varetage disse løbende funktioner.

På den organisatoriske side anbefales det at skabe national konsensus for en mere klar opgavedeling imellem udbydere af primærscreening og behandling af ukompliceret obstruktiv søvnapnø, og de udbydere som har ansvar for udredning af mere komplicerede patienter. Dette vil være en væsentlig forudsætning for at udvikle og fastholde en maksimal omkostningseffektivitet på området.

## 8 Patienten

### 8.1 Introduktion

Det overordnede mål i nærværende afsnit er at analysere og beskrive patientens subjektive opfattelse af søvnapnøsygdommen og oplevelsen af behandlingsresultater. Da der ikke foreligger tilfredsstillende patienttilfredshedsundersøgelser, er der blevet fokuseret på at anvende livskvalitetsdata såvel fra litteraturen, som fra egne undersøgelser.

### 8.2 Metoder og resultater

Livskvalitet vedrørende obstruktiv søvnapnø blev vurderet dels ved at foretage en litteratursøgning, dels ved egne undersøgelser.

### 8.3 Egne undersøgelser

#### 8.3.1 Undersøgelse af livskvalitet før og efter etablering af CPAP

##### Formål

At belyse om CPAP-behandlingen resulterer i ændringer i livskvaliteten hos patienter med moderat-svær obstruktiv søvnapnø.

##### Metode

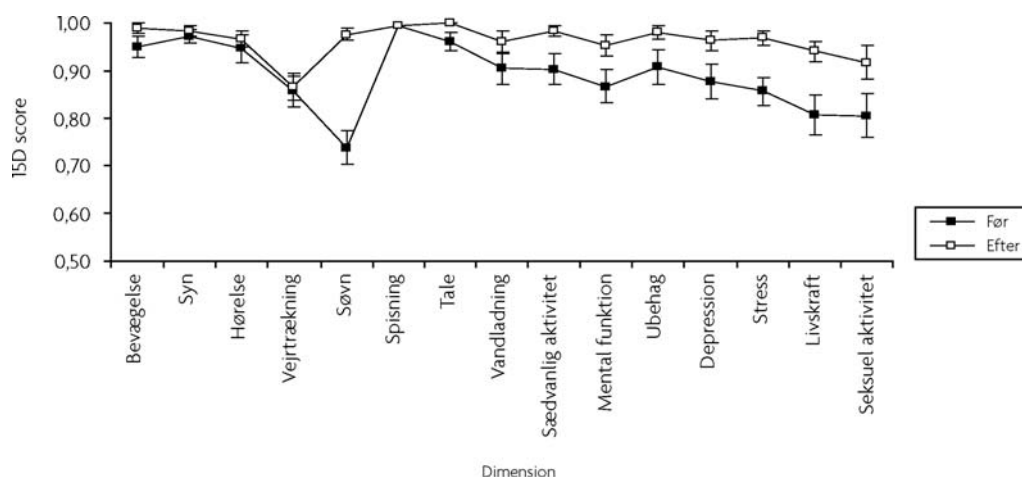
100 konsekutive patienter henvist på grund af mistanke om obstruktiv søvnapnø fik udleveret spørgeskemaer inkluderende spørgsmål vedrørende træthed (Epworth Sleepiness Scale – ESS) samt livskvalitetsskemaer, inkluderende SF-36 (288) og 15D (289). Disse patienter blev undersøgt oktober-november 2002. Patienter blev efterfølgende undersøgt med natlig partiel polygrafi. Patienter der havde et apnø-hypopnø-indeks på mere end 15 per time blev tilbudt CPAP-behandling. 1½ år efter (juni-august 2004) blev hele populationen genundersøgt ved fremsendelse af livskvalitetsskemaer, samt følgebrev og frankeret svarkuvert. Effektmål var ændring i 15D og SF-36, opdelt i ikke-behandlede versus behandlede patienter. I alt 27 patienter i CPAP-behandling, 27 med let obstruktiv søvnapnø eller ingen obstruktiv søvnapnø, og som ikke blev CPAP behandlet, svarede på spørgeskemaerne i efterundersøgelsen.

##### Resultater

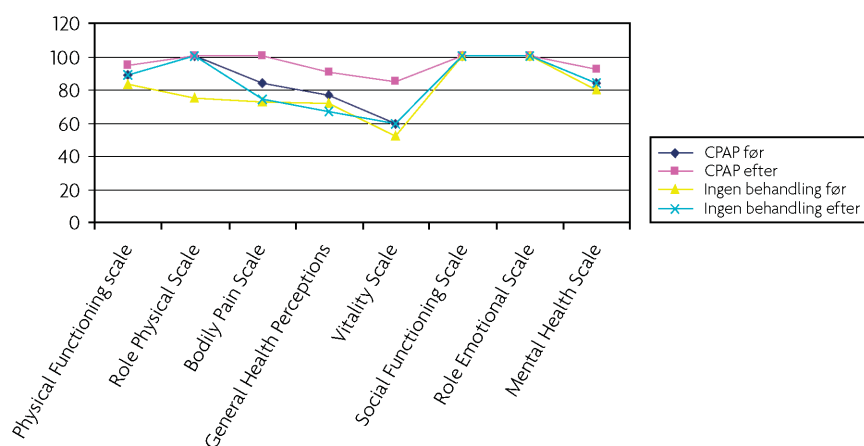
1. Behandling med CPAP i 1½ år resulterede i en signifikant øgning i livskvaliteten målt med såvel SF-36 som 15D.
2. Hos ikke behandlede – der omfatter personer, der ikke havde obstruktiv søvnapnø, let obstruktiv søvnapnø ( $5 < AHI < 15/\text{time}$ ) samt enkelte med moderat-svær obstruktiv søvnapnø, der ikke kunne tolerere behandlingen – observeredes uændret livskvalitet, vurderet med såvel SF36 som 15D i alle domæner.
3. Der var signifikant forskel imellem behandlede patienter med middelsvær-svær obstruktiv søvnapnø og personer med let obstruktiv søvnapnø eller ingen tegn til obstruktiv søvnapnø.



**FIGUR 8.3.1.1** Livskvalitetsændringer hos 27 personer før og 1½ år efter etablering af CPAP, samt 27 personer der ikke har AHI>15 og derfor tilbudt CPAP-behandling. Middelværdi og standard-deviationer



**FIGUR 8.3.1.2** Ændring i livskvalitet vurderet ved SF-36 før og efter behandling med CPAP sammenholdt med en ubehandlet gruppe af personer med AHI<15/time. 1½ års opfølgning. Middelværdi og standard deviationer



### Konklusion

1. Behandling med auto-CPAP medfører en varig øgning i selvrapporert livskvalitet i flere domæner vurderet ved to forskellige livskvalitetsskemaer. Disse omfattede såvel 15D som SF-36.
2. Patienter som henvises til udredning for obstruktiv søvnapnø, men som ikke har dette, har nedsat livskvalitet, der ikke ændres efter 1½ år. Baggrunden for denne livskvalitetsreduktion kendes ikke og er ikke søgt videre afklaret i nærværende undersøgelse.

### 8.3.2 Undersøgelse af morbiditet før og efter etablering af CPAP-behandling hos moderat-svær obstruktiv søvnapnø

#### Formål

At vurdere sygelighed og hermed økonomiske konsekvenser af behandling af moderat-svær obstruktiv søvnapnø med CPAP.

#### Metode

Vurdering af sygelighed i primærsektor og sekundærsektoren vurderet ved registerundersøgelse af patienter med moderat-svær obstruktiv søvnapnø behandlet i perioden 1996-2002 ved Center for søvnforstyrrelser, KAS Glostrup. Registerundersøgelsen inkluderede alene personer, der kunne følges to år før og to år efter etablering af CPAP-behandling. Til sammenligning blev baggrundsbefolkningens sygelighed vurderet i samme periode efter korrektion for alder og køn. 131 patienter opfyldte inklusionskriterierne og blev fulgt to år forud og efter etablering af behandling af CPAP-behandling.

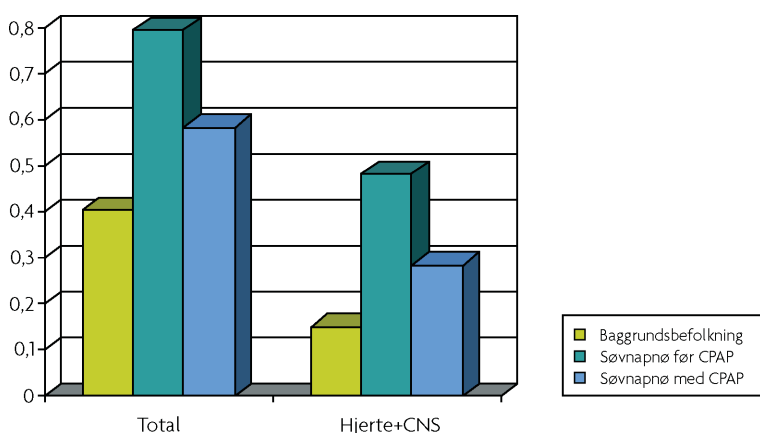


## Resultater

1. Sygeligheden i primær- og sekundærsektoren var signifikant højere blandt patienter med obstruktiv søvnapnø i to-års perioden før etablering af CPAP sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Dette gjaldt såvel den totale sygelighed, som den kardio-vaskulær og cerebrovaskulære sygelighed alene.
2. Efter initiering af behandlingen med CPAP faldt sygeligheden signifikant. Det var mest udtalt 2 år efter CPAP-behandling.
3. Der var dog fortsat højere sygelighed blandt CPAP behandlede patienter sammenlignet med den alders- og kønskorrigerede udvalgte baggrundsbefolkning.
4. Omsat til diagnoserelaterede grupper (drg) takster resulterede behandlingen i en reduktion i de samlede sundhedsomkostninger.

Vedrørende punkt 4 vurderes dette forhold til estimering af sundhedsøkonomi, se senere.

**FIGUR 8.3.2.1** Sygelighed målt ved antal kontakter før og efter CPAP-behandling sammenholdt med en alders- og kønskorrigeret baggrundsbefolkning. Kurven viser antal kontakter til sundhedsvæsenet per patient eller kontrolperson per år



## Konklusion

Patienter med moderat og svær obstruktiv søvnapnø har højere sygelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen. CPAP-behandling reducerer sygeligheden.

## 8.4 Diskussion af patientdimensionen

Ovennævnte resultater viser, at CPAP-behandling har en markant og positiv effekt på obstruktiv søvnapnøpatienters livskvalitet vurderet efter en observationsperiode på 1½ år. Tidligere undersøgelser har i lighed med nærværende undersøgelse også fundet, at livskvaliteten forbedres efter start på behandling med CPAP (III) (267, 290-296). Imidlertid har observationsperioden været væsentlig kortere, hvorfor man ikke har kunnet dokumentere en varig effekt. Den observerede ændring i livskvalitet kan ikke forklares som årstidsvariation, fx fordi den ubehandlede undersøgelse blev udført i vinterperioden, hvor livskvalitet sædvanligvis er ringe, da der ikke var forskel i den ikke-behandlede gruppe. Det er i øvrigt interessant at notere, at patienter med obstruktiv søvnapnø havde en ligeså lav livskvalitet, som de patienter der henvises for obstruktiv søvnapnø. Men der er ved natundersøgelsen ikke fundet tegn til obstruktiv søvnapnø, og den lave livskvalitet øges ikke i denne gruppe. Dette indikerer, at søvnrelaterede forstyrrelser og symptomer, generelt, er forbundet med lav livskvalitet. Dette er i overensstemmelse med andre undersøgelser af livskvalitet ved søvnrelaterede sygdomme og gener. Således er der fundet lavere livskvalitet (III) hos patienter med insomni (297-300), narkolepsi (301), restless legs syndrome med og uden periodic legs movements (302-304), nykturi med flere (305, 306).

I aktuelle undersøgelse er beregningen af livskvaliteten (307) baseret på en direkte preferencemåling af 19 patienter. I nærværende undersøgelse havde de ubehandlede søvnapnøpatienter en HRQoL værdi på 0,63, hvorimod HRQoL værdien efter 9,5 måneds var 0,87. I en spansk (III) MTV (308, 309) anvendtes det generiske mål EQ5D på 46 CPAP-patienter. Resultatet af den spanske undersøgelse blev, at HRQoL værdien før behandling var 0,738. Den gennemsnitlige stigning efter 3 måneder var på 0,073 – dvs. 0,811. Denne stigning stemmer tilnærmelsesvis overens med nærværende undersøgelses resultat. Den observerede forskel i livskvalitet kan bero på flere forhold, herunder forskelle i populationerne.

Enkelte undersøgelser har tidligere peget på, at CPAP-behandling medfører en reduktion i resource-trækket/morbiditet. Det blev blandt andet fundet i en svensk undersøgelse udført i Göteborg (IV) (310). Nærværende undersøgelse bekræfter dette fund.

## 9 Økonomi

### 9.1 Indledning

I nærværende kapitel behandles de økonomiske aspekter ved diagnosticering og behandling af obstruktiv søvnapnø. Formålet med en økonomisk analyse i en medicinsk teknologivurdering er at tilvejebringe information omkring ressourcer (omkostninger og behandlingseffekter) i de forskellige sundhedsalternativer.

I nærværende MTV tages udgangspunkt i et samfunds- og sundhedsøkonomisk perspektiv, som er det perspektiv, der anbefales i blandt andet danske og canadiske guidelines (311-314).

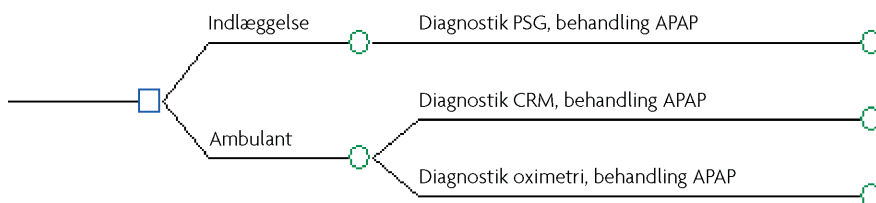
Obstruktiv søvnapnø er en forholdsvis nyerkendt sygdom, der medfører forringet livskvalitet og øget sygelighed. Diagnostik af obstruktiv søvnapnø kan både foregå ved indlæggelse og ambulant forløb. På nuværende tidspunkt diagnosticeres og behandles imidlertid kun en mindre del af patienterne, da der dels er kapacitetsproblemer, dels manglende fokus på konsekvenserne af sygdommen. Tidligere studier har imidlertid vist både en økonomisk og livskvalitetsmæssig gevinst (forbedring i QALY'er) ved behandling af obstruktiv søvnapnø.

Formålet med den økonomiske analyse er at vurdere ressourcemæssige forudsætninger for og konsekvenser af forskellige diagnosticerings- og behandlings alternativer af obstruktiv søvnapnø.

### 9.2 Foreslåede organisationsalternativer

I det følgende anvendes nedenstående organisationsalternativer:

**FIGUR 9.2.1** Organisationsalternativer vurderet som led i udredning og behandling



Som anført i teknologiafsnittet har man tidligere foreslået, at alle patienter skal indlægges med henblik på diagnostik og behandling, men i praksis findes der allerede forskellige ambulante scenarier. Selvom der foreligger forskellige diagnostiske forløb (indlagt/ambulant) med forskellige metoder (polysomnografi, partiel polygrafi (eller CRM), oximetri), er der med henblik på vurdering af organisationsalternativer opstillet tre konkrete scenarier, der afspejler forskellige metoder til diagnosticering af obstruktiv søvnapnø. Derudover er der indregnet 2 alternativer for hvert af de 2 ambulante diagnostiske metoder, som er udtryk for en realistisk variation i den måde, analyserne fungerer på i klinisk praksis.

I organisationsafsnittet findes der en mere detaljeret beskrivelse af de organisatoriske alternativer. Sammenligningen af alternativerne foregår fra det tidspunkt hvor patienten diagnosticeres ved en af de skitserede muligheder (beslutningssituationen). Selve CPAP-behandlingen er identisk i de forskellige behandlingsforløb, men er medtaget for at måle de fulde konsekvenser ved behandlingen af obstruktiv søvnapnø.

## 9.3 Metoder

### 9.3.1 Materiale

Studiematerialet består af:

1. Et prospektivt studie er anvendt til indsamling af livskvalitetsdata. Dette inkluderer 27 patienter der har modtaget auto-CPAP, kontrolleret med en tilsvarende gruppe der ikke blev behandlet (let eller ingen obstruktiv søvnapnø). Disse hidrører fra en 100 konsekutivt henviste patienter der alle er givet et spørgeskema og efterfølgende fulgt i 1½ år (se også side 85) fulgt ved Center for søvnforstyrrelser, KAS Glostrup.
2. Et retrospektivt studie bestående af indsamlede data suppleret med et dataudtræk fra Landpatientregisteret og sygesikringsregisteret. Dette baseres på i alt 131 behandlede patienter fra Center for søvnforstyrrelser, Amtssygehuset i Glostrup. De aktuelle patienter har påbegyndt CPAP-behandlingen i perioden 01.01.2000-31.12.2001. Det toårige perspektiv inddrager patienter fra kalenderåret 2000, hvilket svarer til 54 patienter. Der er i følsomhedsanalysen taget højde for variationen mellem patienterne (se også side 87).
3. Desuden baseres data i dette studie på litteraturen, DRG-takster, Glostrup hospitals fordelings- og afdelingsregnskab samt information indhentet ved interview af konsortiets medlemmer.

### 9.3.2 Analyse forudsætninger

#### Analyse

Nærværende metode er baseret på en Cost-utility analyse (CUA). Analysen tager som udgangspunkt afsæt i et samfunds- og sundhedsperspektiv, da behandling mod obstruktiv søvnapnø forventes at have indflydelse på de direkte omkostninger ved diagnostisk og behandling og på de fremtidige sundhedsomkostninger.

#### Analyse forudsætninger

Omkostningsberegningerne for obstruktiv søvnapnø baseres på omkostningerne ved diagnostik og behandling samt ændringen i fremtidige sundhedsomkostninger på grund af eventuelle komplikationer forbundet med manglende behandling af obstruktiv søvnapnø. De fremtidige sundhedsomkostninger er medtaget, da tidligere studier, samt egen registerundersøgelse, har vist at søvnapnøpatienter har væsentligt større ressourceforbrug i form af sundhedsydelser.

Basisanalysen tager afsæt såvel i et sundhedssektor- som i et samfundsperspektiv. I sundhedssektorperspektivet inkluderes direkte omkostninger til diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø. I analysen af samfundsperspektivet inkluderes omkostninger til fremtidige sundhedsomkostninger, som er forbundet med obstruktiv søvnapnø. I analysen i samfundsperspektivet inkluderes ikke omkostninger afholdt af patienten og familien til diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø eller tabt arbejdsfortjeneste. Ligeledes udelades produktionstab i samfundet (sygefravær, arbejdsløshed mv.), da der ikke har været datagrundlag til at estimere disse omkostninger. Ligeledes har det ikke været muligt at estimere omkostninger forbundet med trafik- og arbejdsheld, da der ikke er tilstrækkelig valide data på området. Basis-analysen er begrænset til et femårs perspektiv, da data ikke med rette kan ekstrapoleres til en længere tidshorisont.

Beregningen af de totale omkostninger for en obstruktiv søvnapnøpatient er beregnet som de direkte diagnostik- og behandlingsomkostninger, samt ændringen i forbruget i hospitalssektoren og primærsektoren ved en patients behandling for obstruktiv søvnapnø.

I teknologiafsnittet blev forskellen i kvaliteten af de alternative diagnostiske metoder til diagnose af obstruktiv søvnapnø gennemgået. Forskellen i de alternative diagnosticeringstilbud er indregnet i model beregningerne.

#### Omkostninger

Ved beregning af behandlingsforløbene tages udgangspunkt i at de gennemsnitlige omkostninger baseret på DRG-takster, da det bl.a. ønskes undersøgt, hvad de faktiske forudsætninger og konse-

kvenser er ved diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø. Der er ikke taget hensyn til, om ydelsen foretages i den primære-, sekundære- eller private sektor<sup>1</sup>. Da der udelukkende ses på hvilken diagnostik og behandling, der skal bruges, kan det på sigt betyde udvidelse/lukning af afdelinger, hvorved de faste omkostninger er variable. Omkostninger til udvidelse/reduktion af afdelinger, tages der ikke særskilt højde for, men de er delvist indregnet i DRG-taksterne.

Basisanalysen tager udgangspunkt i DRG-taksten for indlagt diagnostik af obstruktiv søvnapnø samt den ambulante besøgstakst. Den ambulante besøgstakst er en generel ambulanttakst, og der er blevet beregnet en ambulanttakst for obstruktiv søvnapnø baseret på et partiel polygrafi forløb i følsomhedsanalysen. Den beregnede ambulante takst for obstruktiv søvnapnø er beregnet ud fra DRG-princippet og baseres på basis af afdelingsregnskab samt fordelingsregnskabet fra Glostrup Hospital. Materialeomkostninger er baseret på priser opgivet af Københavns Amt, samt eksperter fra kliniske fagpersoner.

Afslutningsvis skal anføres, at hvis man alene baserer udredningen på ambulante forløb, rejses der en række problemer overfor visse patientgrupper som fx obstruktiv søvnapnøpatienter med anden svær (neurologisk, hjerte-kar-, lunge-) sygdom, som ofte kræver mere observation, pleje og behandling. Yderligere kan alle patienter med søvnsygdomme ikke undersøges og behandles i rent ambulante regi. Dette gælder fx patienter med natlige anfald og patienter med svære neurologiske sygdomme, hvor der kan forekomme andre søvnrelaterede sygdomme (eksempelvis søvnrelaterede anfald, motoriske forstyrrelser mv.). Selvom det ligger udenfor nærværende analyse, er det væsentligt at have dette med i vurderingen af den samlede struktur for intervention overfor obstruktiv søvnapnø.

## 9.4 Omkostninger

Opgørelsen af omkostninger ved en sundhedsydelse baseres traditionelt på direkte, indirekte og u håndgribelige omkostninger. De direkte omkostninger er ressourcer, der indgår i behandlingsforløbet, mens indirekte omkostninger er ressourcer, der vedrører patientens produktionstab, som eksempelvis tabt arbejdsfortjeneste samt ændring i øvrige sundhedsressourcer. U håndgribelige omkostninger er ændring i patientens nytte af behandlingen og værdisættes ikke økonomisk, men er inddraget på effektsiden via QALY-målet.<sup>2</sup>

### 9.4.1 Direkte omkostninger

De direkte omkostninger er identificeret som omkostningerne i sundhedssektoren ved den direkte diagnostik og behandling. Patientens direkte omkostninger til eksempelvis transport er ikke medtaget, da der ikke findes tilfredsstillende data herfor.

#### Sundhedssektorens omkostninger

Beregning af sundhedssektorens ressourceforbrug baseres som nævnt på personaleomkostninger, materialer, apparatur og overheadomkostninger. Der er valgt en pragmatisk tilgang til indsamling og analyse af disse omkostninger, idet der primært anvendes takster frem for en estimering af det reelle ressourceforbrug. Den pragmatiske tilgang er ligeledes valgt, da det forventes, at ressourceforbruget i de ambulante besøg ved de enkelte aktiviteter vil være ens mellem sammenligningsalternativerne, hvorimod det er frekvensen af aktiviteterne, der forventes at variere mellem alternativerne.

<sup>1</sup> Som udgangspunkt bør alternativomkostningerne anvendes ved beregning af ressourceforbruget ved at producere en sundhedsydelse. Alternativomkostningen er den samfundsmæssige værdi af det foretrukne alternativ, versus det alternativ som ikke foretrækkes. Prisen på sundhedsydelsen antages normalt at afspejle alternativomkostningen. Dette er imidlertid en problematisk antagelse i behandling af søvnapnø, da der foreligger kapacitets begrænsninger i form af mangel på arbejdskraft samt diagnosticerings- og behandlingsfaciliteter. I praksis er det eksempelvis ikke muligt at fremskaffe læger, som kan diagnosticere et tilstrækkeligt antal patienter efter »golden standard« PSG.

<sup>2</sup> Omkostningerne i dette er kapitel er opgjort i 2004-priser og diskonteres først i de senere modelberegninger.

Nedenstående tabel viser ressourceforbruget ved de tre forskellige organisatoriske scenarier. Som nævnt i organisationsafsnittet, findes der ingen retningslinier for, hvordan et optimalt patientforløb skal udformes, men nedenstående bygger på hvordan det faktiske forløb er på Søvnlaboratoriet på Glostrup Hospital.<sup>3</sup>

**TABEL 9.4.1.1**

Diagnostik og behandlingsforløb af organisationsscenarierne. Alle beløb er angivet i kr. i 2004-priser. Tallene for titreringsforløbene er baseret på udlevering af et auto-CPAP-apparat

	Ambulant partiel polygrafi	Indlagt polysomnografi	Ambulant oximetri
<b>Udredning</b>			
<i>Personale</i>			
Konsultation forundersøgelse	1.393		1.393
Afl levering af apparat	1.393		1.393
Konsultation resultat	1.393	1.393	1.393
<i>Materiale</i>			
Polysomnografi		12.067 <sup>4</sup>	
Partiel polygrafi	80		
Oximetri			10
Materiale	250		250
<b>Behandling</b>			
<i>Personale</i>			
Udlevering af auto-CPAP	1.393	1.393	1.393
Opfølgning 1 uge	1.393	1.393	1.393
Kontrol 3 mdr.	1.393	1.393	1.393
Årlig kontrol <sup>5</sup>	1.393	1.393	1.393
<i>Materiale</i>			
CPAP <sup>6</sup>	5.000	5.000	5.000
Auto-CPAP <sup>7</sup>	6.500	6.500	6.500
Materialer årligt	1.500	1.500	1.500

Der findes i øjeblikket ikke nogen generel DRG-takst for et ambulant besøg for obstruktiv søvnapnø, hvorved den generelle ambulante DRG-takst på 1396 kr. anvendes i ovenstående basisanalyse. Som tidligere nævnt er der ingen forskel i behandlingsmetoderne i de tre forskellige organisations-scenarier. Der er i analysen ikke varieret på behandlingsalternativerne.

I USA anvendes ofte indlagt titrering, hvor eventuelt et CPAP-apparat anvendes i titreringsperioden. Dette har ikke været anvendt i flere år i Danmark, da det er en meget personalekrævende procedure. Da det kun i meget begrænset omfang er muligt at udføre dette forløb i Danmark, er det udeladt som alternativ i ovenstående model.

Den samlede pris for de 3 alternative diagnostiske forløb er beregnet til følgende: Oximetri var med en pris af 4439 kr. per test den billigste diagnostiske metode. Ambulant partiel polygrafi var 70 kr. dyrere per test. Den samlede pris for anvendelse af polysomnografi under indlæggelse var med en pris af 13.460 kr. per test den dyreste metode. Den økonomiske konsekvens af forskelle i kvalitet imellem de 3 metoder er ikke indregnet i ovennævnte tal. De økonomiske konsekvenser heraf er derimod indregnet i de gennemførte modelberegninger beskrevet i bilag 1.

Omkostningerne til behandlingsdelen er beregnet både for det første år og for de efterfølgende år. Omkostningerne det første år blev 8500 kr. for konsultationer, CPAP-apparat og materialer, mens prisen de efterfølgende år faldt til 4300 kr. Disse beløb baseres igen på den ambulante takst baseret

<sup>3</sup> For en yderligere uddybning af de organisatoriske scenarier se organisationsafsnittet.

<sup>4</sup> DRG-taksten for 2005 er opgjort til 19.228 kr. Stigningen er på over 62% iforhold til 2004.

<sup>5</sup> Den årlige opfølgning er ikke fast, men er medtaget af etiske årsager samt den normale procedure hos de fleste behandlingssteder.

<sup>6</sup> Omkostningen til fasttryk-CPAP er medtaget her. Typisk varierer prisen mellem 4-5000 kr., afhængig af fabrikat, medfølgende udstyr, lokale prisforhandlinger mv. Prisen har generelt været faldende igennem årene.

<sup>7</sup> Som CPAP har auto-CPAP haft faldende priser de seneste år.



på DRG-princippet samt materialer og auto-CPAP-apparat med en levetid på 5 år. Der vil i den endelige modelberegning blive taget højde for compliance af auto-CPAP-apparatet.

Der antages at være mindst en årlig kontrol af patienterne.

#### 9.4.2 Indirekte omkostninger

Som vist i teknologidelen er ubehandlet obstruktiv søvnapnø forbundet med et øget forbrug af sundhedsydelser. Forbruget af sundhedsydelser for CPAP-patienter er i nærværende MTV-rapport analyseret før og efter behandlingsstart. Analysen er baseret på et udtræk i sygesikringsregisteret og i landspatientregisteret. Der er i undersøgelsen brugt patienter fra Glostrup Hospital i kalenderåret 2001 og 2002. Patienter før denne tid er ekskluderet, da registreringen har været gennem en udvikling, som har betydet at data indsamlet før 2000 ikke har været anvendelige til nærværende formål. Beløbene er opgjort på baggrund af DRG-taksterne og sygesikringstaksterne fra de pågældende år. Efterfølgende er disse fremdiskonteret til 2004-priser efter almindelig anerkendt praksis. De opgjorte beløb repræsenterer derfor sundhedsvæsenets samlede udgifter til obstruktiv søvnapnø-patienter, men indeholder som nævnt ovenfor ikke patientafholdte omkostninger. Ændringen i ressourcetræk af sundhedsydelser mellem før og nu situationen antages at være forårsaget af CPAP-behandlingen.

#### Forbrug i primærsektoren

Analysen af »før« og »efter« forbruget af ydelser i primærsektoren er baseret på 77 patienter fra 2001 og 54 patienter fra 2002. Omkostningsforbruget i primærsektoren bygger på et udtræk fra sygesikringsregisteret, hvor sygesikringens andel af sundhedsforbruget »før« behandling udgør kr. 2.624 per patient, mens den »efter« er 2.430 kr. per patient. Der er imidlertid stor spredning på patienterne, med et min-max interval før behandlingsstarten på 0-9.557 kr., mens min-max intervallet efter behandlingsstarten er på 0-18.177 kr. Hvis der beregnes et 95% konfidensinterval på disse omkostningsintervaller, fremkommer der et beløbsinterval på kr. [2.224, 3.024] før behandlingen og kr. [1.690, 3.170] efter behandlingen. En analyse af historikken i ydelsesudviklingen viser ingen forskel i forbrugsmønsteret for 2 år tilbage samt 2 år frem. De opgjorte tal er korrigeret for meraktivitetskoder samt fremdiskonteret til 2004-priser.

TABEL 9.4.2.1

Forbrug i primærsektoren

	Årligt pr. patient	95% konfidensinterval
Præ behandling	2.624 kr.	2.224 kr.-3.024 kr.
Post behandling	2.430 kr.	1.690 kr.-3170 kr.

#### Forbrug af indlæggelser i sekundærsektoren

I »før« og »efter« analysen af forbruget i hospitalssektoren er samme patientgrundlag som ved primærsektoren anvendt. Forbruget er opgjort på baggrund af udtræk i LPR, som efterfølgende er sammenkørt med DRG-registeret for at kunne pris fastsætte sundhedsforbruget monetært. Før behandlingsstarten er sundhedsforbruget opgjort til 13.930 kr. pr. patient, mens det året efter behandlingsstarten er 11.038 kr. pr. patient. 12-24 måneder (2 år) efter behandlingsstarten er dette faldet yderligere til 8.100 kr. årligt.<sup>8</sup>

8 En alders- og kønskorregeret baggrundsgruppe har i alt 5600 kr. udgifter om året.

**TABEL 9.4.2.2****Forbrug i sekundærsektoren**

	Årligt pr. patient	95% konfidensinterval
Præ behandling	13.930 kr.	6.900 kr.-20.960 kr.
1. år post behandling	11.038 kr.	3.048 kr.-19.048 kr.
2. år post behandling	8.100 kr.	1.900 kr.-14.300 kr.

**Forbrug af ambulante ydelser i sekundærsektoren**

Det har ikke været muligt at foretage beregninger for ambulante ydelser, da indberetningen af ambulante ydelser til LPR først for nylig er blevet lovpligtig indenfor få år. De indberettede data er efter en datavalidering ikke fundet tilstrækkeligt valide til at kunne anvendes i nærværende MTV-rapport.

**Samlet sundhedsforbrug**

Samlet set var omkostningerne til en obstruktiv søvnapnø-patient gennemsnitlig cirka 16.500 kr. før behandlingsstarten. Det første år efter obstruktiv søvnapnø behandlingens start var den cirka 13.500 kr., mens den det efterfølgende år var faldet til 10.500 kr. Den mulige besparelse for en obstruktiv søvnapnø-patient det første år efter behandlingsstarten er derfor 3.100 kr., mens det andet år er 6.000 kr.<sup>9</sup>

**Andre studier af sundhedsudgifter**

Tidligere undersøgelser af obstruktive søvnapnø-patienters sundhedsforbrug har været baseret på to metoder. Ved den ene metode sammenlignes obstruktiv søvnapnø-patienter før og efter etablering af CPAP-behandling. Ved den anden metode sammenlignes sundhedsforbruget før diagnose med en kontrolgruppe bestående af baggrundsbefolkningen. I nærværende MTV anvendes begge metoder, visende at patienter med obstruktiv søvnapnø har øget sundhedsforbrug sammenholdt med baggrundsbefolkningen, og at dette falder ved etablering af behandling. To canadiske og en amerikansk undersøgelse viser, at patienter med obstruktiv søvnapnø har et betydeligt merforbrug af sundhedsydelser end en tilsvarende kontrolpatient i en alders- og kønskorregeret kontrolgruppe. Tilsvarende resultater bekræftes af en svensk undersøgelse (315-319).

## 9.5 Effekter

Som tidligere nævnt er effektparameteren i nærværende MTV-analyse baseret på et studie iværksat med henblik på anvendelse i en sundhedsøkonomisk analyse. Effektparameteren, som ønskes anvendt i denne analyse, er Quality Adjusted Life Years (QALY), som er baseret på spørgeskemaet »15D« (320-322). De indsamlede data herfra er efterfølgende beregnet i statistikprogrammet SPSS, hvor de beregnede vægte er fremkommet. Patienterne er spurgt før behandlingens start samt efter en gennemsnitlig opfølgingsperiode på 1 år og 6 måneder. Livskvalitetsforbedringerne er beregnet på baggrund af disse vægte sammenholdt med tiden efter behandlingsstarten. De beregnede vægte sammenholdes desuden med tidligere beregnede vægte på området.

I alt er 27 patienter spurgt før behandlingens start, hvor deres gennemsnitlige HRQoL (Health related Quality of Life) blev målt til 0,88. Efterfølgende er patienten spurgt 18 måneder senere, hvor livskvalitet gennemsnitlig er målt til 0,96. Den opnåede livskvalitetsforbedring er signifikant (0,0001). På baggrund af de indsamlede livskvalitetsdata er nedenstående HRQoL estimeret. Tabellen viser de beregnede og estimerede livskvalitetsforbedringer og de forudsætninger, som ligger bag beregningerne.

9 Denne ændring i ressourceforbruget antages senere i modelberegningerne at bero på patienternes CPAP-behandling.

**TABEL 9.5.1**  
Sundhedsrelateret livskvalitet

Sundhedsstadiet		Overlevelse 5 år frem	HRQoL	Bemærkning
Obstruktiv søvnapnø	CPAP			
Ja	Ja	5	0,96	Nytten bestemt i egen undersøgelse
Nej	Ja	5	0,88	Nytten er ikke publiceret, men er estimeret til 0,88 som er ubehandlet tilstand for obstruktiv søvnapnø. Nyttens størrelse er fastsat med antagelsen om, at ikke-obstruktive søvnapnø-patienter ikke har nogen væsentlig nytte af CPAP-apparatet (323). Der benyttes en stor følsomhedsanalyse på den estimerede værdi.
Ja	Nej	4,7	0,88	Nytten er bestemt ud fra egen undersøgelse for ubehandlet tilstand for obstruktive søvnapnø-patienter. Overlevelseshastigheden er bestemt ud fra (324).
Nej	Nej	5	0,92	Nytten estimeres til at ligge mellem behandlet og ubehandlet, på baggrund af følgende observation: 1) Patienter som er testet for obstruktiv søvnapnø og ikke testes positive, ofte har ens morbiditet (325) samt nytte (0,87 – egen måling). Nogle patienter uden obstruktiv søvnapnø får ofte andre diagnoser og behandlinger, som er mindre effektive end CPAP. Der bruges et bredt interval i følsomhedsanalysen.

## 9.6 Omkostningseffektivitet

Ovenstående omkostnings- og effektberegninger er indarbejdet i en simpel beslutningsmodel sammenholdt med konklusionerne fra teknologi-, patient- og organisationsafsnittene.

Omkostningseffektiviteten kan baseres på en modelberegning, som tager udgangspunkt i en livstidsbetragtning eller en kortere tidshorison. I nærværende analyse er et perspektiv på 5 år valgt, da livskvaliteten ikke med rette kan antages konstant udover de 5 år. En ekstrapolering udover de 5 år af omkostninger og behandlingseffekter skønnes ligeledes at give for usikre estimater. Det femårige perspektiv er desuden tidligere valgt i andre studier, som behandler emnet obstruktiv søvnapnø (326, 327). Ved valget af et femårs perspektiv diskonteres effekter og omkostninger efter sundhedsøkonomiske retningslinier (328-330). I bilag 2 beskrives modelforudsætningerne.

### 9.6.1 Cost-utility analyse

Ved at sammenholde omkostninger og effekter af de forskellige organisationsscenarier beregnes nedenstående cost-utility ratio'er (CUR) for hvert af de skitserede scenarier. For at beregne omkostningseffektiviteten for hvert af organisationsscenarierne er der opstillet en beslutningsmodel, hvor en hypotetisk voksen patient skal diagnosticeres for obstruktiv søvnapnø ud fra et af de ovenstående organisationsalternativer. Sensitivitet, specificitet og compliance er hentet fra teknologiafsnittet (side 39 og frem). Organisationsscenarierne er defineret i organisationsafsnittet (side 74 og 90), mens omkostningerne og livskvalitetsændringen er baseret på beregninger i økonomi og patientafsnittet (side 94 og frem). I cost utility-ratioerne er tælleren baseret på de totale forskelle i omkostninger i forbruget af sundhedsydelser i et femårs perspektiv, som sammenholdes med nævneren, som angiver opnåede QALY'er for samme periode. Livskvalitetsforbedringerne kan ikke umiddelbart sammenlignes direkte med andre QALY'er fra andre undersøgelser, da de normalt er baseret på en livstidsbetragtning. Til beregning af CUR er nedenstående formel brugt:

$$\text{Omkostning-effekt-ratio} = \frac{C_{\text{Sundhedsressourcer}} - C_{\text{sparede omkostninger}}}{\text{QALY}} \cdot t$$

I nedenstående tabel ses omkostningseffektiviteten ud fra cost-utility ratioerne for tidligere skitserede organisationsscenarier. I partiel polygrafi 1 og oximetri 1 maksimeres sensitiviteten, mens der i partiel polygrafi 2 og oximetri 2 maksimeres på specificiteten.

**TABEL 9.6.1.1**

Omkostningseffektiviteten for en gennemsnitlig patient (kr.)

	Partiel polygrafi 1	Oximetri 1	Partiel polygrafi 2	Oximetri 2	Polysomnografi
		Maksimeret sensitivitet		Maksimeret specificitet	
Sundhedsressourcer til diagnostik og behandling	13.743 kr.	13.825 kr.	10.933 kr.	9.197 kr.	21.171 kr.
Besparede sundhedsressourcer	6.653 kr.	6.510 kr.	5.366 kr.	3.577 kr.	7.154 kr.
Totale omkostninger	7.090 kr.	7.315 kr.	5.567 kr.	5.619 kr.	14.016 kr.
Effekter (QALY)	0,179	0,169	0,191	0,152	0,239
Cost utility ratio (pr. QALY)	39.578 kr.	43.297 kr.	29.177 kr.	37.043 kr.	58.567 kr.
Rangorden	3	4	1	2	5

Som det ses, opnås den højeste omkostningseffektivitet i et femårs perspektiv ved ambulante partiel polygrafi, hvor specificiteten maksimeres. Som det ses af ovenstående tabel, er partiel polygrafi med maksimerende specificitet dominerende<sup>10</sup> overfor oximetri med maksimerende specificitet, mens partiel polygrafi med maksimerende sensitivitet er dominerende overfor oximetri med maksimerende sensitivitet. Derved har partiel polygrafi umiddelbart samlet set en lavere omkostningseffektivitet overfor oximetri. Derimod kan der ud fra ovenstående ikke konkluderes væsentlig forskel mellem polysomnografi og partiel polygrafi, da partiel polygrafi er billigst, men polysomnografi har den højeste effekt. Partiel polygrafi med maksimerende specificitet er cirka halvt så stor som polysomnografi, mens en maksimering af sensitiviteten for polygrafi er 68% lavere.

Da hverken polysomnografi eller partiel polygrafi er dominerende (det vil sige, at ingen af disse er bedre økonomisk eller effektmæssigt), kan man ikke umiddelbart konkludere noget ud fra de enkelte cost utility ratioer. De administrative og sundhedsfaglige beslutningstagere må derfor beslutte, om man er villig til at betale det ekstra, som det koster at bruge en polysomnografi analyse. Til at kunne vurdere dette, kan man anvende en incremental omkostningseffekt ratio (ICER) som vist nedenfor. ICER viser hvor meget man skal give ekstra for en QALY, for at finde det alternativ som har den højeste effekt.

$$\text{Inkremental-omkostnings-effekt-ratio} = \frac{C_{ny} - C_{gammel}}{E_{ny} - E_{gammel}}$$

På baggrund af ovenstående kan ICER beregnes til 605.890 kr./QALY. Det vil sige, at for at opnå en ekstra QALY ved at anvende polysomnografi som diagnostisk metode, frem for partiel polygrafi, vil det koste 605.890 kr. Der er i øjeblikket ingen retningslinier for, hvad betalingsvilligheden er for en ekstra QALY. Det er som tidligere nævnt ikke umiddelbart muligt at sammenligne dette resultat med andre undersøgelser, da der i denne ICER måles på et femårs perspektiv og ikke på en livstidsbetragtning.

### 9.6.2 Konsekvenser af alternativerne for 100 nye patienter

På baggrund af ovenstående cost utility beregninger for en gennemsnitlig voksen patient med mistanke om obstruktiv søvnapnø, beregnes konsekvensen af de 3 diagnosticeringsalternativer (for diagnostik og behandling) af potentielt 100 ekstra patienter, som skal diagnosticeres. Som nævnt under organisationsafsnittet er der tidsmæssige begrænsninger i kapaciteten af at bruge polysomnografi. Derfor vil der i det følgende afsnit tages udgangspunkt i en situation med 100 ekstra nye patienter, hvor alle kan diagnosticeres og behandles ambulante, mens 45 patienter kan diagnosticeres og behandles med polysomnografi.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> At et organisationsalternativ er dominerende overfor et andet organisationsalternativ betyder, at det er billigere, samt at der opnås en højere effektgevinst, det vil sige man opnår en gunstig situation.

<sup>11</sup> Denne fordeling er valgt ud fra det tidsmæssige ressourceforbrug på Center for søvnforstyrrelser, KAS Glostrup.

**TABEL 9.6.2.1**

Sundhedskonsekvenser af diagnostik og behandling af 100 nye patienter

	Partiel polygrafi 1	Oximetri 1	Partiel polygrafi 2	Oximetri 2	Polysomnografi
	Maksimeret sensitivitet		Maksimeret specificitet		
Sundhedsressourcer til diagnostik og behandling	1.374.400 kr.	1.382.600 kr.	1.093.300 kr.	919.700 kr.	952.695 kr.
Besparede sundhedsressourcer	665.300 kr.	651.000 kr.	536.600 kr.	357.700 kr.	321.930 kr.
Totale omkostninger	709.000 kr.	731.500 kr.	556.700 kr.	562.000 kr.	630.765 kr.
Effekter (QALY)	17,9	16,9	19,1	15,2	10,8

På baggrund af ovenstående tabel ses det, at kapacitetsbegrænsningen ved polysomnografi giver et tydeligt udtryk i opnået livskvalitet, da gruppen vil få lavere livskvalitet end i de andre scenarier, mens de totale omkostninger ligger gennemsnitlig mellem maksimeret sensitivitet og specificitet. Der skal dog gøres opmærksom på, at der i alle disse konklusioner ikke er taget højde for andre kliniske målgrupper, eventuel co-morbiditet hos patienten, lokale faktorer samt at de er baseret på gennemsnitkostninger ud fra DRG-takster.

### 9.6.3 Analyse af ændringen i sundhedsomkostninger ved obstruktiv søvnapnø

På baggrund af de givne omkostninger forbundet med diagnostik og behandling og ændringen i ressourceforbruget i sundhedssektoren, er der i det følgende forsøgt estimeret, hvornår diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø er omkostningsneutral.<sup>12</sup> Det vil sige, hvornår har man »tjent« udgifterne ind ved diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø ved de lavere omkostninger til den øvrige sundhedssektor. Under antagelse af, at sundhedsudgifterne i primær og sekundær sektor vil være identiske, som vist under omkostningsafsnittet, vil det sige, at sparede sundhedsudgifter efter obstruktiv søvnapnø forventes at være lineære udover de 2 år.<sup>13</sup> Tilbagebetalingstiden for diagnostik og behandling vil under disse forudsætninger være omkostningsneutral i løbet af 29-33 år, alt efter hvilken diagnostisk metode man anvender.<sup>14</sup> Som nævnt skal dette resultat tages med forbehold, da resultatet er forbundet med usikre parametre samt, at det forventes, at patienterne ikke pådrager sig yderligere komplikationer af obstruktiv søvnapnø på sigt.<sup>15</sup>

## 9.7 Følsomhedsanalyse

I forskellig grad er de beregnede resultater behæftet med en vis usikkerhed omkring konkrete værdier for parametre, antagelser og sammenhænge. Dette skyldes dels, at visse parametre er deterministiske punktestimater uden fordeling og varians. For at gøre opmærksom på denne usikkerhed er der i det følgende kvantificeret forskellige usikkerheder, for at komme med en identifikation af, hvor robuste resultaterne er. De valgte parametre, som er udvalgt til følsomhedsanalysen, er komplians, en ambulant søvnapnøtakst, sparede sundhedsressourcer og HRQoL-vægtene.

### 9.7.1 Komplians og ambulant obstruktiv søvnapnø takst

I vurdering af komplians og ambulant obstruktiv søvnapnø takst anvendes simple envejs følsomhedsanalyser, det vil sige, at der kun varieres på en af variableerne, for at se hvordan de samlede konklusioner udvikler sig. På baggrund af DRG-principper er taksten beregnet til 1.045 kr. for et ambulant besøg ved obstruktiv søvnapnø. Ved prisfastsættelsen af den ambulante partiel polygrafi takst, er der i beregningerne taget højde for den ressourcemæssige vægtning af en partiel polygrafi kontakt versus eksempelvis video-polysomnografi ol., som »produceres« i et søvnlaboratorium. Det antages, at en ambulant partiel polygrafi og ambulant oximetri takst har identisk ressourceforbrug og derved samme takst. I nedenstående tabel ses omkostningseffektiviteten for taksten på 1045 kr. på baggrund af samme modelantagelser som under basismodellen.

12 Som tidligere nævnt er disse tal også forbundet med en stor usikkerhed, da omkostninger til eksempelvis medicin, nedsat sygefravær og reduceret arbejdsløshed ikke er medtaget.

13 Der er i beregning af omkostningsneutraliteten brugt en diskonteringsfaktor på 3%.

14 Ved at variere diskonteringsraten til 0% vil tilbagebetalingstiden være 19 år, mens den ved en diskontering på 4% vil være 40 år. En patient som sættes i CPAP-behandling og som udelukkende skal betale sine egne udgifter, vil have tilbagebetalt beløbet på 8-9 år.

15 Der er i nævnte beregninger set bort fra monetære gevinster i livskvaliteten hos patienten, samt de nævnte omkostninger i følsomhedsanalysen.

**TABEL 9.7.1.1**

Rangordning af de forskellige metoder under hensyn til ambulanttakst (kr.)

	Partiel polygrafi 1	Oximetri 1	Partiel polygrafi 2	Oximetri 2	Polysomnografi
	Maksimeret sensitivitet		Maksimeret specificitet		
Sundhedsressourcer til diagnostik og behandling	11.586	11.642	9.154	7.615	19.947
Besparede sundhedsressourcer	6.653	6.510	5.366	3.577	7.154
Totale omkostninger	4.932	5.131	3.788	4.037	12.792
Effekter (QALY)	0,179	0,169	0,191	0,152	0,239

Som det ses af ovenstående tabel, vil en ændring af taksten fra 1393 kr. til 1045 kr. betyde, at partiel polygrafi fortsat dominerer oximetri, mens forholdet mellem partiel polygrafi og polysomnografi fortsat er uvis. Ved ICER fås 665.164 kr./QALY, dvs. at der vil være væsentligt større ressourceforbrug for at opnå en ekstra QALY. Dette indebærer, at en lavere takst for det ambulante besøg vil bevirke, at partiel polygrafi og oximetri vil forbedre deres omkostningseffektivitet i forhold til polysomnografi.

Vurdering af følsomheden af komplians ændringer foretages således, at komplians først ændres til 60% og 80%. Begge resultater præsenteres i nedenstående tabel.

**TABEL 9.7.1.2**

Rangordning af de forskellige metoder under hensyn til komplians

	Partiel polygrafi 1	Oximetri 1	Partiel polygrafi 2	Oximetri 2	Polysomnografi
	Maksimeret sensitivitet		Maksimeret specificitet		
Sundhedsressourcer til diagnostik og behandling (kr.)	13.093-14.394	13.189-14.462	10.408-11.458	8.847-9.546	20.471-21.870
Besparede sundhedsressourcer (kr.)	5.703-7.604	5.580-7.440	4.599-6.132	3.066-4.088	6.132-8.176
Totale omkostninger (kr.)	7.390-6.790	7.609-7.022	5.809-5.326	5.781-5.458	14.339-13.694
Effekter (QALY)	0,179	0,169	0,191	0,152	0,239
Cost utility ratio (pr. QALY) (kr.)	41.254-37.906	45.035-41.561	30.445-27.910	38.106-35.981	59.915-57.221
Rangordnes	3	4	1	2	5

Af ovenstående tabel ses, at des lavere komplians for CPAP, des mindre bliver den inkrementale forskel mellem polysomnografi og partiel polygrafi. Dette indebærer, at des lavere komplians, des dyrere vil det være for en opnået ekstra QALY ved at bruge polysomnografi frem for partiel polygrafi.

## 9.7.2 Livskvalitet

På baggrund af de beregnede 95% konfidensintervaller for opnåede QALY'erne for behandlet og ubehandlet CPAP-patienter, er robustheden vist i nedenstående tabel. Som det ses i nedenstående tabel, kan der foreligge en væsentlig usikkerhed mellem laveste og højeste QALY-gevinst. De forholdsvise store udsving i livskvaliteten, skyldes de forholdsvise få patienter, som er inkluderet i analysen, hvilket giver en forholdsvis stor varians.

**TABEL 9.7.2.1**

Rangordning af de forskellige QALY gevinster

	Partiel polygrafi 1	Oximetri 1	Partiel polygrafi 2	Oximetri 2	Polysomnografi
	Maksimeret sensitivitet		Maksimeret specificitet		
Laveste QALY	0,154	0,147	0,160	0,132	0,193
Højeste QALY	0,199	0,185	0,219	0,169	0,284

## 9.7.3 Sundheds-ressource forbrug

For at vurdere de sparede sundhedsudgifters betydning foretages en tærskelværdianalyse, for at se hvornår konklusionerne ændres ved ændring i sundhedsressourceforbruget.<sup>16</sup> Den samlede gennemsnitlige besparelse over de 5 år er 25.551 kr. Ved en ændring af de samlede besparelser til under

16 Tærskelværdianalysen varierer indtil den givne variabel ændrer konklusionen.



23.800 kr. vil oximetri med maksimering af specificiteten være den billigste af metoderne, ved en stigning i besparelsen over de 5 år på 145.000 kr. vil polysomnografi være at foretrække. Dette vil sige, at ved et fald i besparelserne på 1700 kr. over 5 år, vil oximetri være at foretrække, ved en samlet besparelse på 145.000 kr. vil polysomnografi være den billigste. En maksimering af sensitiviteten vil betyde, at partiel polygrafi vil være bedre end oximetri, da behandlingsomkostningerne er lavere og besparelsen højere.

Samlet set er basisresultaterne rimelig følsomme, da komplians og en takstændring vil kunne ændre forholdet mellem de ambulante forløb og det indlagte. Den mest følsomme parameter i modellen er uden tvivl sparede ressourcer. Undersøgelsen hviler på 131 patienter, og som vist under omkostningsafsnittet har en stor spredning, da det er få patienter, som har de store sundhedsomkostninger. Dette medfører en stor spredning, og ved tærskelanalysen sås, at et fald på gennemsnitlig cirka 2000 kr. over 5 år, vil bevirke at scenariet med oximetri vil være mest omkostningseffektivt.

## 9.8 Diskussion af økonomiretultater

Der er gennemført en cost-utility analyse af diagnostik og behandling for obstruktiv søvnapnø af tre forskellige organisationsalternativer. Resultaterne heraf er baseret på en gennemsnit betragtning, så en eventuel udvidelse af kapaciteten kan betyde en yderligere fordyrelse af behandlingen. Resultatet afhænger også af den valgte sensitivitet og specificitet af de indgåede diagnostiske metoder.

Ligeledes bygger de beregnede data på en tidsbegrænsning, da det ikke har været muligt at fremskaffe livstidsdata. Det er antaget, at sygelighed er stabilt indenfor en femårs periode, men dette er usikkert. Det er ukendt, om dette forbedres, er uændret eller reduceres. De nuværende analyser indikerer dog ikke at patienterne, som er i CPAP-behandling, får forringet livskvalitet eller stigning i morbiditeten som følge af behandlingen, idet allerede i andet år var sygeligheden yderligere lavere end under første års behandling, og livskvalitetsændringer skønnedes stabil i det første 1½ års observation.

Der er i analysen ikke taget højde for, om diagnostik og behandling skal foregå i primær-, sekundær eller i den private sektor. Dette vil afhænge af regionale og politiske forhold. Det er muligt at der ved at samle behandlingen på færre steder kan opnås en stordrifts fordel, som muligvis kan afføde en ressourcegevinst. Større enheder kan dog føre til længere transporttid for den enkelte patient, hvilket kan betyde højere samfundsøkonomiske omkostninger til transport.

Det er i aktuelle analyse vist, at der foreligger en forbedret livskvalitet, nedsat sygelighed og en sundhedsmæssig gevinst ved CPAP-behandling. Imidlertid er det sandsynligt, at den samlede livskvalitet og sundhedsmæssige gevinst er underestimeret i den aktuelle analyse. Der er ikke inddraget forbedret livskvalitet for samlevende, ændringer i sociale forhold, herunder tabt arbejdsfortjeneste begrundet i sygelighed for ubehandlet obstruktiv søvnapnø og besparelser heraf ved CPAP-behandling. Yderligere er der øget trafikrisiko og højere frekvens arbejdsulykker ved ubehandlet obstruktiv søvnapnø-patienter. Der foreligger ikke gode undersøgelser af denne problemstilling. Det har ikke været muligt at kvantificere disse samfundsøkonomiske omkostninger indenfor det aktuelle MTV-projekt, men det er endog meget sandsynligt, at disse gevinster er væsentlig større end allerede estimeret ved den aktuelle analyse ved etablering af CPAP-behandling hos obstruktiv søvnapnø-patienter. En væsentlig årsag til denne gevinst er, at diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø med CPAP er forholdsvis effektivt, billigt og bivirkningsfattigt sammenholdt med andre sygehusrelaterede behandlinger.

Der har i de senere år været forsøgt anvendt forskellige beslutningsmodeller til besvarelse af forskellige scenarier til diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø (331-334). Tidligere studier har ofte begrænset sig til opstilling af modeller uden resultatberegninger, på grund af manglende informationer på daværende tidspunkt. Desuden har problemet med tidligere studier været, at de

tilgængelige data har været forbundet med stor usikkerhed, hvorfor konklusionerne er usikre (335, 336).

I et studie af polysomnografi indlagt, partiel polygrafi eller ingen diagnostiske test undersøges omkostningseffektiviteten (337). Basisanalysen tager udgangspunkt i den inkrementale forskel mellem indlagt polysomnografi og de to øvrige scenarier. Den inkrementale CUR for polysomnografi versus partiel polygrafi gav værdierne 13.431 \$/QALY og 9.165 \$/QALY for en polysomnografi versus ingen diagnostiske test. Resultaterne skal tages med forbehold, da de er usikre. En Markov model af Mar et al. (338) viser en forholdsvis lille økonomisk effekt af behandling af obstruktiv søvnapnø. Resultatet er usikkert. Cost-utility ratioen for behandling af obstruktiv søvnapnø er beregnet til 11.560 Euro pr. QALY, og er derfor cost effektiv i forhold til fx behandling af forhøjet blodtryk.

I en tysk MTV beregner man omkostningsforskellene af forskellige diagnostiske test og finder at en ambulant behandling er billigere end en indlagt. Det er dog umiddelbart svært at sammenligne denne analyses resultater med nærværende, da proceduren og organisation ikke er identisk med den danske (339). Tilsvarende konklusion er fremkommet i andre studier, dog indregning af diagnostisk sensitivitet og specifitet samt behandlings-komplians (340, 341). En undersøgelse af Epstein og Dorlac (1998) (342) viser en lille økonomisk gevinst ved at anvende en oximetri som forundersøgelse til polysomnografien. Undersøgelsen har ikke forholdt sig til behandlingskapaciteten.

En del tidligere undersøgelser har forsøgt sig med omkostningsberegninger i forskellige cases af obstruktiv søvnapnø, men bygger enten på et begrænset antal patienter eller har ikke direkte fokus på sundhedsøkonomisk evaluering. Disse studier er derfor ikke medtaget i nærværende sammenligning på grund af den store usikkerhed af resultaterne (273, 274, 343-349).

## 9.9 Sundhedsøkonomiske konklusioner

Nærværende analyse er den første på sit felt, som medtager forskellige diagnostiske metoder til udredning af obstruktiv søvnapnø i en samfundsøkonomisk betragtning. På baggrund af ovenstående sundhedsøkonomiske evaluering, kan konkluderes:

1. Anvendelse af partiel polygrafi som diagnostik metode ved ukompliceret obstruktiv søvnapnø, opnår den højeste omkostningseffektivitet.
2. Ud fra en antagelse om at en obstruktiv søvnapnø-patient fortsætter en CPAP-behandling på længere sigt, og at de potentielle besparede sundhedsforbrug er lineært udover de 2 år, kan diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø forventes omkostningsneutralt indenfor 20–30 år, hvis man alene lægger besparelserne i kontakter til sygehusvæsenet til grund. Såfremt der ses på den enkelte behandlede patient, vil dette være mindre end 10 år.

Der skal dog tages forbehold:

1. Antagelsen om, at sparet sundhedsforbrug er lineært efter 2 år efter behandlingsstart, er usikker, da patienter med obstruktiv søvnapnø generelt har større ressourcetræk på grund af co-morbiditet og hyppigere forekomst af kardio-vaskulære risikofaktorer.
2. I modellen er medtaget de samlede omkostning for alle patienter, der forventes undersøgt for obstruktiv søvnapnø. Det antages, at patienter, der ikke opfylder kriterierne for behandling, har uændret høj sygelighed. Ses på den enkelte patients sundhedsbesparelse, er tilbagebetalingen væsentlig kortere.
3. Sociale omkostninger og besparelser (sygefravær, arbejdsløshed, dagpenge, pension mv.) samt øget trafikrisiko og mulig besparelse er ikke medtaget. Der ligger således en mulig yderligere samfundsøkonomisk gevinst, såfremt tab af produktion og trafikulykke omkostninger blev inkluderet. Hvis der foreligger en sådan, vil tilbagebetalingstiden blive reduceret. Disse forhold har

ikke været mulige at medtage inden for dette projekts rammer, men stiller krav om et (større) studie af disse forhold.

4. Besparelsen udover de antagne 2 år kan være større end forudsat. Der er i analysen antaget, at denne er konstant efter 2 år, svarende til perioden mellem første og andet behandlingsår. Imidlertid er der en væsentlig forskel imellem disse år, med størst effekt i andet år, og man kan ikke udelukke, at besparelsen kan være større i årene herefter. Den estimerede besparelse anses derfor for værende konservativ.
5. Der er ikke skelnet mellem aftaler mellem offentlige eller private klinikker, idet der ikke foreligger dokumentation for, hvorvidt økonomien eller kvaliteten afviger imellem disse institutioner.
6. Behandlingsindikationen  $AHI \geq 15$  per time som krav for behandling med CPAP kan diskuteres. Der foreligger ikke absolutte kriterier hverken for definition af obstruktiv søvnapnø eller den absolutte behandlingsindikation. Det anvendte kriterium er der generel konsensus om som minimum behandlingskrav, men andre behandlingsgrupper anvender  $AHI \geq 10$  per time eller lavere kriterier. Yderligere anvender nogle behandlere – som anført i enquete-undersøgelsen – andre mål, fx patientens symptomer. Anvendelsen af sådanne kriterier vil øge antallet af patienter, der søges sat i CPAP-behandling, men også påvirke kompliance.
7. Forhold der ikke er inddraget omfatter blandt andet anvendelse af personale, uddannelse, hvorvidt det overhovedet er muligt at finde personale, der skal monitorere patienter, såfremt man antager, at der skal implementeres superviseret polysomnografi. Hvis det fx antages, at der skal undersøges 6000 patienter per år, vil dette som minimum kræve 80 sengepladser<sup>17</sup> oveni behovet for monitoringsenge til andre formål (fx til patienter med sværere neurologiske sygdomme, andre søvnrelaterede sygdomme, andre søvnrelaterede respirationsforstyrrelser). Dette vil stille krav til rekurttering og uddannelse af personale med erfaring til monitorering af elektroencefalografi mv. Hertil kommer, at disse skal konverteres fra dagarbejde til natarbejde, hvilket har negative arbejdsmiljøbetingede og lønomkostningsmæssige konsekvenser.
8. Indførelse af partiel polygrafi indebærer imidlertid også, at nogle patienter med andre søvnrelaterede, neurologiske, medicinske eller psykiatriske sygdomme ikke diagnosticeres. Eksempler herpå er angivet i bilag 1. Disse patienter vil ikke identificeres ved partiel polygrafi, der alene bestemmer forekomsten af obstruktiv søvnapnø (undersøgelsesnegative). Disse sygdomme stiller krav om andre teknologier, herunder anvendelse af fuld polysomnografi og multipel søvnlattes test, video-monitorering, visse biokemiske og billeddannende teknologier. Der bør derfor etableres egentlige søvnlaboratorier tilknyttet sygehuse med kompetence indenfor registrering af neurofysiologiske metoder, med relevante diagnostiske kompetencer og med repræsentation af flere specialer.
9. Der foreligger ikke evidens, hverken på baggrund af foreliggende faglig litteratur eller ud fra et økonomisk grundlag, vedrørende opfølgning af patienterne, fraset at den første kontakt bør foreligge relativt tidligt efter initiering af behandling. Vi foreslår efterfølgende årlige kontroller. Der er ikke grundlag for at foreslå hvorvidt dette varetages af en læge eller andet trænet sundhedspersonale (sygeplejerske, neurofysiologi-assistent eller andre uddannede personalegrupper).

<sup>17</sup> Antagelse: 2 undersøgelsesnætter, 200 observationsnætter per år per sengeplads, 50% af patienterne skal indenfor første år kontrolleres/genundersøges efter kirurgiske indgreb med videre.

## 10 Syntese

Obstruktiv søvnapnø karakteriseres ved intermitterende vejrtrækningspauser, der forstyrrer søvnen og medfører dagtidssymptomer, reduceret livskvalitet, øgede sociale og trafikale konsekvenser, samt sygelighed og dødelighed. Obstruktiv søvnapnø er hyppig, underdiagnosticeret og behandlet i Danmark. Den diagnostiske kvalitet varierer betydeligt. Obstruktiv søvnapnø udgør herved en sundhedsøkonomisk belastning.

Denne medicinske teknologiske vurdering (MTV) fokuserer på obstruktiv søvnapnø uden svær comorbiditet. MTV'en omfatter en litteraturgennemgang og egne undersøgelser, omfattende: 1) en kontrolleret undersøgelse af forskel mellem fasttryk-CPAP og auto-CPAP, 2) en undersøgelse af livskvalitet ved CPAP-behandling, 3) en undersøgelse af sygelighed før og efter CPAP-behandling og 4) en spørgeskemaundersøgelse vedrørende diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø i Danmark. Yderligere er der foretaget en sundhedsøkonomisk analyse af diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø.

Obstruktiv søvnapnø diagnosticeres ved forskellige metoder. Indlagt superviseret polysomnografi er guldstandard og har formentlig den bedste diagnostiske sensitivitet og specificitet, partiel polygrafi har en moderat-god diagnostisk sensitivitet og specificitet, mens den diagnostiske sensitivitet og specificitet af oximetri er ringe.

Den bedst dokumenterede behandling er CPAP. Auto-CPAP er lige så effektiv som fasttryk-CPAP. Auto-CPAP kan indebære visse fordele frem for fasttryk-CPAP: manuel titrering er elimineret, og opfølgende justering og kontroller reduceres formentlig. Andre behandlingsmetoder omfatter tandskinner, som dog er mindre effektive end CPAP. Vægtreduktion og øget fysisk aktivitet er muligvis af betydning, men ingen kontrollerede undersøgelser har adresseret dette aspekt. Der er begrænset evidens for, at kirurgisk reduktion af den bløde gane er effektiv i behandling af obstruktiv søvnapnø. Proceduren er forbundet med sygelighed og komplikationer og kan ikke rekommanderes som primær behandling for obstruktiv søvnapnø. Der foreligger ikke medicinsk behandling, der er effektiv som led i behandling af obstruktiv søvnapnø.

CPAP-behandling af patienter med obstruktiv søvnapnø øger livskvalitet og reducerer sygelighed. Behandlingen er omkostningseffektiv alene betinget af en reduktion af sygeligheden. Yderligere positiv effekt af CPAP-behandling kan forventes hvis sociale og trafikale aspekter medregnes.

Med henblik på at vurdere organisatoriske aspekter har man evalueret tre diagnostiske scenarier: 1) indlagt superviseret polysomnografi, 2) ambulante partiel polygrafi og 3) ambulante oximetri. Indgående variable i analysen inkluderede diagnose relaterede grupper, sensitivitet og specificitet af hver diagnostisk procedure, antal patienter identificeret ved screeningen, antal patienter der potentielt skal behandles, ændring i morbiditet vurderet ved omkostningsbelastning, kompliance af behandling og opfølgning.

Analysen viste, at hospitaliseret superviseret polysomnografi var den mest omkostningsbelastende metode. Omkostningerne for ambulatorisk partiel polygrafi og oximetri var stort set ens. Selvom partiel polygrafi havde lavere diagnostisk værdi end indlagt superviseret polygrafi, vil implementering af partiel polygrafi som led i diagnosticering af ukompliceret obstruktiv søvnapnø medføre, at flere patienter kan identificeres og behandles, end hvis den dyrere metode superviseret polygrafi anvendes til alle patienter, for samme økonomiske ramme. Ulemperne er, at nogle patienter fejldiagnosticeres, og nogle patienter ikke behandles. Endvidere evalueres alene søvnapnø, hvorfor andre søvnsygdomme ikke evalueres ved denne metode, men i stedet stiller krav om polysomnografi. Ambulante oximetri har ingen diagnostisk eller sundhedsøkonomisk fordel og kan ikke anbefales som led i primærdiagnosen. Enquete undersøgelsen viste, at obstruktiv søvnapnø er stærkt underdiagnosticeret og behandlet. Det vil ikke være praktisk muligt at etablere tilstrækkeligt antal polysom-

nografi-senge til at diagnosticere ukompliceret obstruktiv søvnapnø, hvilket vil stille krav om et betydeligt antal sengepladser og personale. Derfor, ud fra et patient etisk synspunkt, er en kombination af ambulante partielt polygrafi og auto-CPAP at foretrække sammenholdt ved ukompliceret obstruktiv søvnapnø. En sundhedsøkonomisk analyse viste, at denne diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø er omkostningseffektiv, selvom man kun medtager forbedringen i morbiditet. Fremtidige sundhedsøkonomiske analyser bør også inkludere sociale, arbejds- og trafikmæssige aspekter.

Det er vigtigt at fokusere på kvalitet af henvisninger, visitation og andre evalueringer af patienter mistænkt for obstruktiv søvnapnø. Patienter med ukompliceret obstruktiv søvnapnø kan behandles på akkrediterede klinikker og hospitalsafdelinger med særlig kompetence. CPAP er en kronisk behandling, og der er krav om relevant organisation af opfølgning. En væsentlig andel af patienter har betydningsfuld co-morbiditet blandt andet i form af neurologisk, hjerte-kar- og lunge-sygdom eller lider af andre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser. Patienter med andre søvnsygdomme såsom narkolepsi, natlige bevægeforstyrrelser, adfærdsforstyrrelser eller epileptiske anfald. Disse patienter behøver en mere ekstensiv udredning og behandling i søvnlaboratorier med omfattende diagnostiske metoder og krav om kvalificerede behandlingsfaciliteter, tilstedeværelse af relevante neurologiske og medicinske specialer med relevant uddannelse af lægeligt og ikke-lægeligt personale. Ud fra et organisatorisk aspekt bør der oprettes et mindre antal af sådanne afdelinger ved hospitaler, der har de fornødne faglige resurser.

# Bilag

## 10.1 Bilag 1 – International klassifikation af søvnsygdomme (International Classification of Sleep Disorders, 2005) dansk version

**Reference:** The International Classification of Sleep Disorders. 2nd Edition. Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine. Westchester Illinois, USA, 2005

**Oversættelse:** Poul Jennum, og implementeret i SKS-koderne 2006.

Kode	Betegnelse	Engelsk betegnelse
	<i>I. Insomnier generelt</i>	<i>Insomnia</i>
DF5102	Paradoks insomni	Paradoxical insomnia
DF5103	Psykofysiologisk insomni	Psychophysiological insomnia
DF5104	Idiopatisk insomni	Idiopathic insomnia
DF5105	Insomni betinget af mental sygdom	Insomnia due to a mental disorder
DZ7281	Utilstrækkelig søvnhygge	Inadequate sleep hygiene
DZ7381	Adfærdsbetinget insomni hos børn	Behavioral insomnia of childhood
DG4702	Insomni betinget af lægemiddel eller substans	Insomnia due to a drug or substance
DG4703	Insomni betinget af medicinsk sygdom	Insomnia due to a medical condition
DG4700	Fysiologisk insomni	Physiologic (organic) insomnia, unspecified
DF5100	Insomni, uspecificeret	Insomnia not due to substance or known physiologic condition, unspecified (non-organic insomnia, NOS)
DF5101	Akut insomni	Adjustment insomnia (acute insomnia)
DF5102	Paradoks insomni	Paradoxical insomnia
DF5103	Psykofysiologisk insomni	Psychophysiological insomnia
DF5104	Idiopatisk insomni	Idiopathic insomnia
DF5105	Insomni betinget af mental sygdom	Insomnia due to a mental disorder
DZ7281	Utilstrækkelig søvnhygge	Inadequate sleep hygiene
DZ7381	Adfærdsbetinget insomni hos børn	Behavioral insomnia of childhood
DG4702	Insomni betinget af lægemiddel eller substans	Insomnia due to a drug or substance
DG4703	Insomni betinget af medicinsk sygdom	Insomnia due to a medical condition
DG4700	Fysiologisk insomni	Physiologic (organic) insomnia, unspecified
	<i>II. Søvnrelaterede respirations sygdomme</i>	<i>Sleep related breathing disorders</i>
DG4730	Søvnnapnø, søvnrelaterede respirations sygdomme, uspecificeret	Sleep apnea/sleep related breathing disorders unspecified (sleep-related breathing disorder, NOS)
DG4731	Primær central søvnnapnø	Primary central sleep apnea
DR063	Cheyne-Stokes' respiration	Cheyne-Stokes breathing pattern
DP283	Primær søvnnapnø hos nyfødt	Primary sleep apnea of infancy
DG4732	Obstruktiv søvnnapnø, voksen	Obstructive sleep apnea, adult
DG4732	Obstruktiv søvnnapnø, barn	Obstructive sleep apnea, pediatric
DG4734	Søvnrelateret ikke obstruktiv hypoventilation, idiopatisk	Sleep related nonobstructive alveolar hypoventilation, idiopathic
DG4735	Søvnrelateret hypoventilation/hypoxæmi pga medicinsk sygdom	Er en dansk tilføjelse som overgruppe.
DG4735A	Søvnrelat hypoventilat/hypoxæmi pga lungesygdom/vaskulær sygdom	Sleep related hypoventilation/hypoxemia due to pulmonary parenchymal or vascular pathology
DG4735B	Søvnrelat hypoventilation/hypoxæmi pga nedre luftvejsobstruktion	Sleep related hypoventilation/hypoxemia due to lower airway obstruction
DG4735C	Søvnrelat hypoventilat/hypoxæmi pga neuromuskul/brystvægssygdom	Sleep related hypoventilation/hypoxemia due to neuromuscular and chest wall disorders
DG4735D	Søvnrelat hypoventilat/hypoxæmi pga centralnervesystemsygdom	Dansk tilføjelse
DG4735E	Kongenit central hypoventilations sygdom (Ondine)	Congenital central alveolar hypoventilation syndrome
DG4736	Central apnø på grund af lægemiddelindtagelse	Central sleep apnea due to drug or substance
DG4739	Anden central apnø på grund af medicinske sygdomme	Other central sleep apnea due to a medical condition High-altitude periodic breathing



Kode	Betegnelse	Engelsk betegnelse
	<i>III. Hypersomnier af central oprindelse</i>	<i>Hypersomnias of central origin not due to circadian rhythm disorder, sleep related breathing disorder, or other cause of disturbed nocturnal sleep</i>
DG4741	Narkolepsi med katapleksi	Narcolepsy with cataplexy
DG4742	Narkolepsi uden katapleksi	Narcolepsy without cataplexy
DG4743	Narkolepsi udløst af en medicinsk sygdom	Narcolepsy due to a medical condition
DG4744	Narkolepsi, uspecificeret	Narcolepsy, unspecified
DG4711	Periodisk hypersomni	Recurrent hypersomnia
DG478A	Periodisk hypersomni (Kleine-Levin syndrom)	Kleine-Levin syndrome
DG478B	Menstruationsrelateret hypersomni	Menstrual-related hypersomnia
DG4712	Idiopatisk hypersomni med lang søvntid	Idiopathic hypersomnia with long sleep time
DG4713	Idiopatisk hypersomni uden lang søvntid	Idiopathic hypersomnia without long sleep time
DF5111	Adfærdsbetinget utilstrækkelig søvn	Behaviorally induced insufficient sleep syndrome
DG4715	Hypersomni betinget af medicinsk sygdom	Hypersomnia due to a medical condition
DG4714	Hypersomni betinget af lægemiddel eller substans	Hypersomnia due to a drug or substance
DF5110	Hypersomni uden kendt udløsende årsag	Hypersomnia not due to substance or known physiological condition (Nonorganic hypersomnia, NOS)
DG4710	Organisk hypersomni, uspecificeret	Physiological (organic) hypersomnia, unspecified (organic hypersomnia, NOS)
	<i>IV. Døgnrytmesygdomme</i>	<i>Circadian rhythm sleep disorders</i>
DG4721	Forstyrret søvnrytme pga forsinket søvnfase	Circadian rhythm sleep disorders, Delayed Sleep Phase Type (Delayed Sleep Phase Disorder)
DG4722	Forstyrret søvnrytme pga tidlig søvnfase	Circadian rhythm sleep disorders, Advanced sleep phase type (Advanced sleep phase disorder)
DG4723	Forstyrret søvnrytme pga uregelmæssig søvnfase	Circadian rhythm sleep disorders, Irregular sleep-Wake Type (Irregular sleep-wake Rhythm)
DG4724	Forstyrret søvnrytme pga. frit løbende søvnfase	Circadian rhythm sleep disorders, Free running type (Nonentrained type)
DF5121	Forstyrret søvnrytme på grund af tidszoneskift	Circadian rhythm sleep disorders, Jet lag type (Jet lag Disorder)
DF5122	Forstyrret søvnrytme på grund af skiftehold	Circadian rhythm sleep disorders, Shift Work Type (Shift Work Disorder)
DG4726	Forstyrret søvnrytme pga medicinsk sygdom	Circadian rhythm sleep disorders, due to a medical condition
DG4720	Forstyrret søvnrytme, uspecificeret	Other Circadian rhythm sleep disorders (Circadian Rhythm Disorder, NOS)
DG4725	Anden tilstand m forstyr søvnrytme pga lægemid/anden subst	Other Circadian rhythm sleep disorders due to drug or substance
DF5123	Forstyrret søvnrytme på grund af forsinket søvntid	Circadian rhythm sleep disorders
DF5120	Forstyrret søvnrytme, uspecificeret	Circadian rhythm sleep disorders
DG475	<i>V. Parasomnier</i>	<i>Parasomnias</i>
DG475A	Parasomnier hyppigt associeret med NREM søvn	Disorders of arousals from NREM sleep
DG4751	Natlig konfusion (søvndrukken)	Confusional arousal
DF513	Søvnvægeri	Sleepwalking
DF514	Søvnrædsel	Sleep terror
DG475B	Parasomnier hyppigt associeret med REM søvn	Parasomnias usually associated with REM sleep
DG4752	REM søvn adfærd sygdom	REM sleep behavior disorder
DG4753	Søvnparalyse	Recurrent isolated sleep paralysis
DF515	Natlige mareridt	Nightmare disorder
DG475W	Andre parasomnier	Other parasomnias
DF4483	Søvnrelateret dissociativ sygdom	Sleep related dissociative disorder
DR329A	Enuresis nocturna	Sleep-related enuresis
DG4756	Catthrenia (søvnrelateret stønnen-skrigen)	Sleep-related groaning (Catathrenia)
DG4757	Exploding head syndrome	Exploding head syndrome
DR298B	Søvn-relaterede hallucinationer	Sleep-related hallucinations
DG4759	Søvn-relateret overspisning	Sleep-related eating disorder
DG4750	Parasomni, uspecificeret	Parasomnia, unspecified
DG4754	Parasomni på grund af lægemiddel eller substans	Parasomnia due to drug or substance
DG4755	Parasomni på grund af medicinsk sygdom	Parasomnia due to drug Medical Condition
DG476	<i>VI. Søvnrelaterede bevægesygdomme</i>	<i>Sleep related Movement Disorders</i>
DG4761	Rastløse ben	Restless legs syndrome (including Sleep-Related Growing Pains)
DG4762	Periodisk bevægelser i ekstremiteterne	Periodic limb movements sleep disorder
DG4763	Søvnrelaterede benkrampe	Sleep-related leg cramps
DG4764	Søvn-relateret tænderskæren	Sleep-related bruxism
DG4765	Søvnrelateret rytmisk bevægeforstyrrelse	Sleep related movement disorders
DG4760	Søvnrelateret rytmisk bevægeforstyrrelse, uspecificeret	Sleep related movement disorders, unspecified
DG4766	Søvnrelat rytmisk bevægeforstyrrelse udløst af medicinsk behandling	Sleep related movement Disorders due to a drug or substance
DG4767	Søvnrelat rytmisk bevægeforstyrrelse udløst af medicin.sygdom	Sleep related Movement Disorders due to a medical condition

Kode	Betegnelse	Engelsk betegnelse
	<i>VII. Isolerede symptomer, mulige normalvarianter, uafklarede diagnostiske grupper</i>	<i>Isolated symptoms, apparently normal variants and unresolved issues</i>
DR298D	Lang søvntid	Long sleeper
DR298E	Kort søvntid	Short sleeper
DR0650	Snorken	snoring
DR298C	Talen i søvne	
DR258C	Indsovningsmyoklonier	Hypnic jerk
DR258D	Benign neonatal myoklonus	Benign sleep myoclonus of of infancy
DR258E	Søvnrelateret fod tremor	Hypnagogic foot tremor and alternating leg muscle activatin during sleep
DR258F	Søvnrelateret propriospinal myoclonus	Propriospinal myoclonus at sleep onset
DR258G	Søvnrelateret fragmenteret myoclonus	excessive fragmentary myoclonus
	<i>VIII. Andre søvnsygdomme</i>	<i>Other sleep disorders</i>
DF518	Ikke organisk søvnforstyrrelse, anden	Other physiological (organic) sleep disorder
DF519	Ikke organisk søvnforstyrrelse uden specifikation	Other sleep disorder not due to substance or known physiological condition
DF517	Søvnforstyrrelser, extern betinget	Environmental sleep disorder
	<i>IX. Søvnssygdomme associeret med sygdomme klassificeret andetsteds</i>	<i>Sleep disorders associated with conditions classifiable elsewhere</i>
DA818B	Fatal familier insomni	Fatal familiar insomnia
DM790B	Fibromyalgia	Fibromyalgia
DG405J	Søvnrelateret epilepsi	sleep related epilepsy
DI256A	Søvnrelateret iskæmisk hjertesygdom	Sleep related coronary artery ischemia
DI499A	Søvnrelateret hjerterytmi	Sleep related gastroesophageal reflux
DK219A	Søvnrelateret gastroesofegal reflux	Sleep related abnormal swallowing, choking and laryngospasm
DR131	Søvnrelateret synken, hosten og laryngospasme	
DR131A	Søvnrelateret synkebesvær	
DR131B	Søvnrelateret laryngospasme	

## 10.2 Bilag 2 – Modelforudsætninger omkring diagnostisk kvalitet og sundhedsomkostninger

En medicinsk teknologivurdering involverer foruden en lægefaglig vurdering også et økonomisk konsekvensestimater af at vælge imellem givne alternativer.

Ikke optimal diagnostik leder til at syge patienter overses (falsk negative, FN) eller til behandling af patienter, som ikke er syge (falsk positive, FP). Udover at påføre patienter og raske ulemper vil fejldiagnostik medføre øget forbrug af sundhedsressourcer.

I nærværende MTV-rapport er direkte afledte driftsomkostninger og besparelser for diagnostik og behandling af obstruktiv søvnapnø blevet inkorporeret i en omkostningsmodel, som muliggør beregning af konsekvenserne af fejldiagnostik i forhold til en ideel referencemetode.

Disse modelberegninger tager udgangspunkt i ovennævnte kombinationer af specificitet og sensitivitet, som er observeret i metaanalyse II. Modellen anvender herudover følgende kliniske og økonomiske forudsætninger:

**TABEL 10.1**  
Kliniske og økonomiske forudsætninger

	Diagnostiske omkostninger	Behandlings-omkostninger
Alle patienter (100 stk) analyseres indledningsvist	Partiel polygrafi: 3 konsultationer + udstyr Oximetri: 3 konsultationer + udstyr polysomnografi: 1 konsultation, indlæggelse i 1 døgn + udstyr	
Sandt positive patienter (SP)	Ingen genanalyse	70%, accepterer behandling 1. år: 4 konsultationer + udstyr 2. år: 1 konsultation/år + udstyr 30% frafalder behandlingen efter 3 mdr 1. år: 3 konsultationer apparatafskrivning i 3 mdr. reoveringsomkostninger for apparatur
Falsk positive patienter (FP)	Ingen genanalyse	1. år: 3 konsultationer apparatafskrivning i 3 mdr reoveringsomkostninger for apparatur
Sandt negative patienter (SN)	Ingen genanalyse	Ingen behandlingsomkostninger
Falsk negative patienter (FN)	10% af disse patienter gen-analyseres med polysomnografi på grund af kliniske symptomer alene	Eventuelle ekstra behandlingsomkostninger er ikke indregnet

Der er beregnet alternative sundhedsomkostninger for 5 scenarier (se side 86). Modellen beregner de diagnostiske og behandlingsmæssige omkostninger for 100 patienter, som henvises med mistanke om obstruktiv søvnapnø til videre udredning og eventuelt behandling. Modellen forudsætter, at 40 patienter har behandlingskrævende obstruktiv søvnapnø, medens 60 patienter er raske eller har ikke-behandlingskrævende symptomer. Omkostningsmønsteret det første år inkluderer såvel diagnostik, behandling og besparelser på grund af reduceret morbiditet. De næstfølgende år indbefatter omkostningsmønsteret kun fortsat behandling og besparelser på grund af reduceret morbiditet. Der er anvendt en diskonteringsrate på 3%.

Alle patienter testes initialt med en af 3 metoder: partiel polygrafi, oximetri eller polysomnografi. For partiel polygrafi og oximetri er der i henhold til ovenstående 2 delscenarier, hvor analysen er justeret ind til henholdsvis højeste sensitivitet og specificitet. De patienter, som er syge, og som testes positive (SP), påbegynder behandling med auto-CPAP i alle scenarier, men 30% frafalder behandling efter 3 måneder. De patienter som ikke har obstruktiv søvnapnø, men som fejlagtigt testes positive frafalder alle behandlingen efter 3 måneder. 10% af de patienter, som testes negative, men som har udtalte kliniske symptomer på søvnrelateret eller neurologisk sygdom, henvises til videre udredning med polysomnografi på specialafdeling.

De økonomiske nøgleforudsætninger er nævnt nedenfor i tabel:

**TABEL 10.1.2**

Takster og forudsætninger anvendt i modellen

	Kr. eller antal patienter	Sum
Antal patienter	100	
Antal syge	40	
Antal raske	60	
Apparatpris, nyanskaffelse	6.500	
Apparat, afskrivning/år	1.500	
Diagnostik omkostninger/partiel polygrafi	4.509	
Diagnostik omkostninger/oximetri	4.439	
Diagnostik omkostninger/polysomnografi	13.460	
<b>Behandlingsomkostninger/syge (sandt positive)</b>		
1. år personale 3×1.393	4.179	Ved 0% frafald 5.679
1. år apparat/afskrivning		Ved 30% frafald 6.091
2. år personale 1×1.393	1.393	2.893
2. år apparat/afskrivning		
Behandlingsomkostninger/raske (sandt negative)	0	
<b>Behandlingsomkostninger/falsk negative</b>		
1. år 10% reanalyse med polysomnografi	Beregnes	
<b>Behandlingsomkostninger/falsk positive</b>		
1. år personale 2×1.393	4.179	7.054
1. år apparat/afskrivn./3 mdr.	375	
1. år apparat, renovering	2.500	
Besparet sundhedsomk./1. år	3.100	
Besparet sundhedsomk./2. år	6.040	

**TABEL 10.1.2**

Antal patienter som klassificeres som sandt positive, falsk positive og falsk negative i de 5 alternative scenarier

Scenarie	Diagnostik eller behandling	Antal patienter
Partiel polygrafi-1 sens 93% spec 52%	Indledende diagnostik/partiel polygrafi	100
	Behandling af sandt positive patienter	37,2
	Behandling af falsk positive patienter	28,8
	10% reanalyse af falsk negative patienter m/polysomnografi	2,8
Partiel polygrafi-2 sens 75% spec 88%	Indledende diagnostik/partiel polygrafi	100
	Behandling af sandt positive patienter	30
	Behandling falsk positive/antal patienter	7,2
	10% reanalyse af falsk negative patienter m/polysomnografi	10
Oximetri-1 sens 91% spec 45%	Indledende diagnostik/oximetri	100
	Behandling af sandt positive patienter	36,4
	Behandling falsk positive/antal patienter	33
	10% reanalyse af falsk negative patienter/falsk negative m/polysomnografi	3,6
Oximetri-2 sens 50% spec 85%	Indledende diagnostik/oximetri	100
	Behandling af sandt positive patienter	20
	Behandling falsk positive/antal patienter	9
	10% reanalyse af falsk negative patienter/falsk negative m/polysomnografi	20
	sum	
Polysomnografi sens 100% spec 100%	Indledende diagnostik/polysomnografi	100
	Behandling af sandt positive patienter	40
	Behandling falsk positive/antal patienter	0
	10% reanalyse af falsk negative patienter m/polysomnografi	0

## Resultater

På basis af modellen og ovennævnte forudsætninger er det blevet beregnet, hvad 100 patienter koster i hvert af de 5 scenarier det første år. En væsentlig forskel imellem de 5 scenarier er ikke økonomien, men den patient-etiske forskel, idet fejldiagnostikken varierer meget imellem scenarierne. De 4 ambulante scenarier overser henholdsvis 3, 10, 4 og 10 patienter, som fejlagtigt klassificeres

som raske. De 4 scenarier fejlklassificerer indledningsvist henholdsvis 29, 7, 33 og 9 patienter som syge, hvorfor de bliver tilbudt behandling med auto-CPAP, som de efter 3 måneder opgiver på grund af manglende effekt. Prisen for at acceptere en billigere diagnostik er med andre ord, enten at nogle raske personer ulejliges i en kortere periode, eller at man overser nogle syge mennesker, som derved ikke kommer i behandling. Af patient-etiske grunde anser forfatterne det mest optimalt, at et antal raske patienter ulejliges, frem for at syge ikke kommer i behandling, hvorfor scenarium partiel polygrafi-1 foretrækkes som det mest optimale alternativ til polysomnografi. Generel anvendelse af polysomnografi til indledende diagnostik vil med en pris der er dobbelt så dyr som hjemme-monitorering forhindre et stort antal patienter i at komme i behandling på grund af af både kapacitetsproblemer og økonomi. Det er således ikke muligt at øge kapaciteten til polysomnografi med økonomiske midler på kort sigt, da der i øjeblikket er mangel på kvalificeret personale. Der er derfor store patient-etiske problemer forbundet med kun at anvende polysomnografi til den indledende diagnostik, idet et stort antal patienter end ikke vil blive tilbudt den indledende diagnostik, og derfor vil være helt ubehandlede og/eller på venteliste til udredning.

**TABEL 10.1.3**

Patientbaserede omkostninger og besparelser i 2004-priser (kr.)

	Partiel polygrafi	Oximetri	Polysomnografi
Diagnostik	4.509	4.439	13.460
<b>Behandling</b>			
1 år sandt positive	8.492	8.492	8.492
1 år sandt negative	7.034	7.034	7.034
2-5 år sandt positive	4.313	4.313	4.313
<b>Besparelser</b>			
1 år	3.100	3.100	3.100
2-5 år	6.040	6.040	6.040

Som det kan ses af ovenstående beregninger, antages der at være linearitet efter 2 år i ressourceændringen til komplikationer, som er nedsat efter behandling af obstruktiv søvnapnø.

### 10.3 Bilag 3 – Metodeafsnit til litteraturred

Litteraturstudiet omfatter udover håndsøgning i udvalgte tidsskrifter nedenstående del søgninger:

#### **MTV/sundhedsøkonomisk litteratur**

Der blev søgt i Inahta's database inkluderende alle 3 underbaser:

- MTV-rapporter,
- Dare (Database of abstracts of reviews of effects),
- NHS-EED (NHS-Economic evaluation database)

Der blev anvendt søgeordet »sleep apnoea«. Der fremkom 49 hits, hvoraf 18 blev fravalgt som ikke relevante for nærværende problematik.

#### **Videnskabelig litteratur PUBMED**

Delsøgning 1, Meta-analyser og RCT'er:

(»Review, Academic« [Publication Type] OR »Meta-Analysis« [MAJR] OR »Randomized Controlled Trials« [MeSH]) AND »Sleep Apnea Syndromes« [MAJR]

Delsøgning 2, Nyeste artikler:

(sleep apnea[ti] OR sleep apnoea[ti]): All Fields, Limits: Publication Date from 2004 to 2004, English, Human

Delsøgning 3, Epidemiologi 1990-2004:

(epidemiology AND sleep apnea syndromes"[MAJR]): All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2004

Delsøgning 4, Tyske artikler:

»sleep apnea syndromes« [MAJR] Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2000 to 2004, German, Human

#### **Videnskabelig litteratur EMBASE**

Der blev anvendt følgende søgeprofil:

The search: ((»sleep-apnea-syndrome« / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR) and (LA:EMBV = ENGLISH) and (PY:EMBV >= 1990)) and (((explode »randomized-controlled-trial« / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR) and (LA:EMBV = ENGLISH) and (PY:EMBV >= 1990)) or ((»meta-analysis« / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR) and (LA:EMBV = ENGLISH) and (PY:EMBV >= 1990)) or ((»systematic-review« / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR) and (LA:EMBV = ENGLISH) and (PY:EMBV >= 1990))) and (LA:EMBV = ENGLISH) and (PY:EMBV >= 1990) in the database(s) EMBASE (R) 2004/04-2004/06, EMBASE (R) 2004/01-2004/03, EMBASE (R) 2003/09-2003/12,

#### **Samlet behandling af artiklerne**

Alle artikler fra ovenstående søgninger blev samlet i én referencefil og dubletter fjernet. Dette gav tilsammen 1121 referencer.

Artikler som besvarede spørgsmål, som ikke var relevant for nærværende MTV, blev fravalgt

De relevante artikler blev yderligere inddelt i 3 underemner:

- 1) Epidemiologiske artikler (nonexperimentelle).
- 2) Artikler vedr behandling og behandlingseffekter.



- 3) Artikler vedr diagnostiske metoder. Artikler som alene var baseret på ikke- objektive diagnostiske metoder (fx anamnese) blev fravalgt.

For artiklerne som omhandlede behandling og diagnostik, var det et krav, at de enten var evidensklassificerede systematiske reviews eller nyere artikler udgivet efter sidste væsentlige systematiske review. Der kan forekomme referencer til enkeltartikler, som ikke opfylder disse kriterier. Dette skyldes, at disse artikler er fremhævet i de evidensbaserede reviews, eller på anden vis udgør en særstilling i forhold til den fremdragne evidens.

# 11 Referencer

- 1  
Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 Aug 1; 22(5):667-689.
- 2  
Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002 Apr; 109(4):704-712.
- 3  
Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 Aug 1; 22(5):667-689.
- 4  
Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 Aug 1; 22(5):667-689.
- 5  
Lewis KL. Apneas, hypopneas, and respiratory effort-related arousals: moving closer to a standard. *Curr Opin Pulm Med* 2002 Nov; 8(6):493-497.
- 6  
Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA Jr, Fayle RW, Troell RJ et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001 Jun 15; 24(4):469-470.
- 7  
Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 Aug 1; 22(5):667-689.
- 8  
Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999 Aug 1; 22(5):667-689.
- 9  
Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993 Jun; 22(3):439-444.
- 10  
Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 Apr 29; 328(17):1230-1235.
- 11  
Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004 Apr 28; 291(16):2013-2016.
- 12  
Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 1; 165(9):1217-1239.
- 13  
Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jan; 157(1):111-115.
- 14  
Redline S, Schluchter MD, Larkin EK, Tishler PV. Predictors of longitudinal change in sleep-disordered breathing in a nonclinic population. *Sleep* 2003 Sep; 26(6):703-709.
- 15  
Partinen M. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1995 Nov; 1(6):482-487.
- 16  
Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug; 152(2):711-716.
- 17  
Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men – an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(6):571-576.

18

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 Apr 29; 328(17):1230-1235.

19

Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993 Jun; 22(3):439-444.

20

American Academy of Pediatrics: Section on Pediatric Pulmonology and Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002 Apr; 109(4):704-712.

21

Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997 Sep; 20(9):705-706.

22

Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, Ehrhart M, Kessler R, Schinkewitch P et al. Sleep-related hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: causes, consequences and treatment. *Respiration* 1997; 64(3):187-193.

23

Weitzenblum E, Chaouat A, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Frequency and consequences of the «overlap-syndrome» (chronic obstructive pulmonary disease plus sleep apnoea). *Monaldi Arch Chest Dis* 1993 Oct; 48(5):449-450.

24

Littner MR, McGinty DJ, Arand DL. Determinants of oxygen desaturation in the course of ventilation during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980 Dec; 122(6):849-8857.

25

Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Obstructive sleep apnoea syndrome is common in subjects with chronic bronchitis. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Respiration* 2001; 68(3):250-255.

26

Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung* 1990; 168 Suppl:751-761.

27

Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Jan; 151(1):82-86.

28

Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11; 157(15):1746-1752.

29

Young T, Finn L, Hla KM, Morgan B, Palta M. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 1996 Dec; 19(10 Suppl):S202-S205.

30

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 May 11; 342(19):1378-1384.

31

Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002 Oct; 122(4):1125-1132.

32

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000 Apr 12; 283(14):1829-1836.

33

Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001 Jul 1; 154(1):50-59.

34

Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004 Aug; 79(8):1036-1046.

35

Maekawa M, Shiomi T, Usui K, Sasanabe R, Kobayashi T. Prevalence of ischemic heart disease among patients with sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998 Apr; 52(2):219-220.

36

Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 15; 166(2):159-165.

37

Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999 Jul; 14(1):179-184.

38

Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000 Jun 15; 23 Suppl 4:S122-S126.

39

Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Fukuchi Y. The risk of future cardiovascular diseases in the patients with OSAS is dependently or independently associated with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2001 Mar; 17(3):573-574.

40

Richards KC, Anderson WM, Chesson AL Jr, Nagel CL. Sleep-related breathing disorders in patients who are critically ill. *J Cardiovasc Nurs* 2002 Oct; 17(1):42-55.

41

Phillips BG, Somers VK. Sleep disordered breathing and risk factors for cardiovascular disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002 Nov; 8(6):516-520.

42

Otsuka K, Sadakane N, Ozawa T. Arrhythmogenic properties of disordered breathing during sleep in patients with cardiovascular disorders. *Clin Cardiol* 1987 Dec; 10(12):771-782.

43

Olson LJ, Olson EJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Chest* 2004 Aug; 126(2):339-341.

44

Oki Y, Shiomi T, Sasanabe R, Maekawa M, Hirota I, Usui K et al. Multiple cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome patients and an attempt at lifestyle modification using telemedicine-based education. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999 Apr; 53(2):311-313.

45

Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun; 163(7):1632-1636.

46

Merritt SL. Sleep-disordered breathing and the association with cardiovascular risk. *Prog Cardiovasc Nurs* 2004; 19(1):19-27.

47

Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995 Apr; 18(3):149-157.

48

Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993 Jun; 22(3):439-444.

49

Yasuma F, Nomura H, Hayashi H, Okada T, Tsuzuki M. Breathing abnormalities during sleep in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J* 1989 Dec; 53(12):1506-1510.

50

Whyte KF, Douglas NJ. Peripheral edema in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1991 Aug; 14(4):354-356.

51

Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Nov; 156(5):1549-1555.

52

Midelton GT, Frishman WH, Passo SS. Congestive heart failure and continuous positive airway pressure therapy: support of a new modality for improving the prognosis and survival of patients with advanced congestive heart failure. *Heart Dis* 2002 Mar; 4(2):102-109.

53

Liston R, Deegan PC, McCreery C, Costello R, Maurer B, McNicholas WT. Haemodynamic effects of nasal continuous positive airway pressure in severe congestive heart failure. *Eur Respir J* 1995 Mar; 8(3):430-435.

54

Kryger MH, Hanly PJ. Cheyne-Stokes respiration in cardiac failure. *Prog Clin Biol Res* 1990; 345:215-224.

55

Baylor P, Tayloe D, Owen D, Sanders C. Cardiac failure presenting as sleep apnea. Elimination of apnea following medical management of cardiac failure. *Chest* 1988 Dec; 94(6):1298-1300.

56

Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004 Jun; 3(6):333-342.

57

Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Dec; 162(6):2039-2042.

58

Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000 Jan; 247(1):41-47.

59

Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke* 2002 Aug; 33(8):2037-2042.

60

Pressman MR, Schetman WR, Figueroa WG, Van Uitert B, Caplan HJ, Peterson DD. Transient ischemic attacks and minor stroke during sleep. Relationship to obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 1995 Dec; 26(12):2361-2365.

61

Pepperell JC. Stroke and blood pressure variability. *Clin Sci (Lond)* 2004 Jul; 107(1):27-28.

62

Nachtmann A, Stang A, Wang YM, Wondzinski E, Thilmann AF. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis* 2003 Aug; 169(2):301-307.

63

Gibson GJ. Sleep disordered breathing and the outcome of stroke. *Thorax* 2004 May; 59(5):36136-3.

64

Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26(3):702-709.

65

Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003 Jul; 22(1):156-160.

66

Katsumata K, Okada T, Miyao M, Katsumata Y. High incidence of sleep apnea syndrome in a male diabetic population. *Diabetes Res Clin Pract* 1991 Aug; 13(1-2):45-51.

67

Katsumata K, Okada T, Ohta T, Terashima M, Katsumata Y. Incidence of sleep apnea syndromes in general patients at a hospital for internal medicine. *Nagoya J Med Sci* 1986 Mar; 48(1-4):47-53.

68

Young A, Home M, Churchward T, Freezer N, Holmes P, Ho M. Comparison of sleep disturbance in mild versus severe Parkinson's disease. *Sleep* 2002 Aug 1; 25(5):573-577.

69

Willson G, Grunstein R. Upper airway obstruction in Parkinson's disease. *Anaesth Intensive Care* 1996 Feb; 24(1):122-123.

70

Merino-Andreu M, Arnulf I, Konofal E, Derenne JP, Agid Y. Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 2003 May 13; 60(9):1553-1554.

71

Maria B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med* 2003 Oct; 97(10):1151-1157.

72

Fitzpatrick AJ. Upper airway obstruction in Parkinson's disease. *Anaesth Intensive Care* 1995 Jun; 23(3):367-369.

73

Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone* 2004; 6 Suppl 1A:S16-S28.

74

Martin SE, Brander PE, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of clustered versus regular sleep fragmentation on daytime function. *J Sleep Res* 1999 Dec; 8(4):305-311.

75

Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 May; 155(5):1596-1601.

76

Stepanski EJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Sleep* 2002 May 1; 25(3):268-276.

77

Mendelson WB. Sleep fragmentation and daytime wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 May; 155(5):1499-1500.

78

Beninati W, Harris CD, Herold DL, Shepard JW Jr. The effect of snoring and obstructive sleep apnea on the sleep quality of bed partners. *Mayo Clin Proc* 1999 Oct; 74(10):955-958.

79

Ashtyani H, Hutter DA. Collateral damage: the effects of obstructive sleep apnea on bed partners. *Chest* 2003 Sep; 124(3):780-781.

80

Cartwright RD, Knight S. Silent partners: the wives of sleep apneic patients. *Sleep* 1987 Jun; 10(3):244-248.

81

Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997 Aug; 20(8):608-613.

82

Yamamoto H, Akashiba T, Kosaka N, Ito D, Horie T. Long-term effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2000 Jan; 94(1):87-90.

83

Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997 Mar 22; 314(7084):851-860.

84

Vorona RD, Ware JC. Sleep disordered breathing and driving risk. *Curr Opin Pulm Med* 2002 Nov; 8(6):506-510.

85

Turkington PM, Sircar M, Allgar V, Elliott MW. Relationship between obstructive sleep apnoea, driving simulator performance, and risk of road traffic accidents. *Thorax* 2001 Oct; 56(10):800-805.

86

Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004 May 1; 27(3):453-458.

87

Pakola SJ, Dinges DF, Pack AI. Review of regulations and guidelines for commercial and noncommercial drivers with sleep apnea and narcolepsy. *Sleep* 1995 Nov; 18(9):787-796.

88

Pack AI, Pien GW. How much do crashes related to obstructive sleep apnea cost? *Sleep* 2004 May 1; 27(3):369-370.

89

Montserrat JM, Barbe F, Rodenstein DO. Should all sleep apnoea patients be treated? *Sleep Med Rev* 2002 Feb; 6(1):7-14.

90

McNicholas WT. Sleep apnoea and driving risk. European Respiratory Society Task Force on »Public Health and Medicolegal Implications of Sleep Apnoea«. *Eur Respir J* 1999 Jun; 13(6):1225-1227.



91

Marrone O, Bonsignore MR, Insalaco G, Bonsignore G. What is the evidence that obstructive sleep apnoea is an important illness? *Monaldi Arch Chest Dis* 1998 Dec; 53(6):630-639.

92

Hack M, Davies RJ, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C et al. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000 Mar; 55(3):224-231.

93

George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001 Jul; 56(7):508-512.

94

Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, von Wichert P. Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 1996 Dec; 9(12):2606-2611.

95

Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, Helman JI, Chervin RD. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Med* 2001 Nov; 2(6):477-491.

96

McMahon JP, Foresman BH, Chisholm RC. The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. *WMJ* 2003; 102(1):36-43.

97

Jensen R, Olsborg C, Salvesen R, Torbergsen T, Bekkelund SI. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand* 2004 Mar; 109(3):180-184.

98

Goder R, Friege L, Fritzer G, Strenge H, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D. Morning headaches in patients with sleep disorders: a systematic polysomnographic study. *Sleep Med* 2003 Sep; 4(5):385-391.

99

Farney RJ, Lugo A, Jensen RL, Walker JM, Cloward TV. Simultaneous use of antidepressant and antihypertensive medications increases likelihood of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004 Apr; 125(4):1279-1285.

100

Vandenplas Y, Deneyer M, Verlinden M, Aerts T, Sacre L. Gastroesophageal reflux incidence and respiratory dysfunction during sleep in infants: treatment with cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989 Jan; 8(1):31-36.

101

Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest* 2002 Jun; 121(6):1748-1753.

102

Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Gastroesophageal reflux common in patients with sleep apnea rather than snorers without sleep apnea. *Chest* 2003 Aug; 124(2):767-768.

103

Teramoto S, Kume H, Ouchi Y. Nocturnal gastroesophageal reflux: symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing. *Chest* 2002 Dec; 122(6):2266-2267.

104

Teramoto S, Ouchi Y. A possible pathologic link between chronic cough and sleep apnea syndrome through gastroesophageal reflux disease in older people. *Chest* 2000 Apr; 117(4):1215-1216.

105

Spolidoro JV. Sleep apnea and gastroesophageal reflux: a study with esophageal pH monitoring and polysomnography. *Arq Neuropsiquiatr* 1999 Dec; 57(4):1061-1062.

106

Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2001 Dec; 111(12):2144-2146.

107

Sacre L, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989 Jul; 9(1):28-33.

108

Kerr P, Shoenuit JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992 Jun; 101(6):1539-1544.

109

Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Bjornsson E, Gislason D et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002 Jan; 121(1):158-163.

110

Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour SS et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003 Aug; 22(2):251-257.

111

Grunstein RR. Metabolic aspects of sleep apnea. *Sleep* 1996 Dec; 19(10 Suppl):S218-S220.

112

Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Catterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 Feb; 68(2):352-358.

113

Cooper BG, White JE, Ashworth LA, Alberti KG, Gibson GJ. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep* 1995 Apr; 18(3):172-179.

114

Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004 Aug 15; 94(4):529-532.

115

Schafer H, Ehlenz K, Ewig S, Hasper E, Koehler U, Latzelsberger J et al. Atrial natriuretic peptide levels and pulmonary artery pressure awake, at exercise and asleep in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 1999 Sep; 8(3):205-310.

116

Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001 Sep; 120(3):887-893.

117

Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 2003 Mar; 177(3):385-390.

118

Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998 Aug 25; 98(8):772-776.

119

Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988 Dec; 6(4):S529-S531.

120

Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993 Jun; 103(6):1763-1768.

121

Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002 Sep; 122(3):829-839.

122

Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26(3):702-709.

123

Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukssel H, Urban T et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003 Jul; 22(1):156-160.

124

Katsumata K, Okada T, Miyao M, Katsumata Y. High incidence of sleep apnea syndrome in a male diabetic population. *Diabetes Res Clin Pract* 1991 Aug; 13(1-2):45-51.

125

Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad TM et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001 Feb; 249(2):153-161.

126

Al Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002 Mar 1; 155(5):387-393.

127

Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Mar 1; 165(5):677-682.

128

Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, Navone F, Rossetto R et al. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 Sep; 59(3):374-379.

129

Pressman MR, Figueroa WG, Kendrick-Mohamed J, Greenspon LW, Peterson DD. Nocturia. A rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch Intern Med* 1996 Mar 11; 156(5):545-550.

130

Hajduk IA, Strollo PJ Jr, Jasani RR, Atwood CW Jr, Houck PR, Sanders MH. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome – a retrospective study. *Sleep* 2003 Feb 1; 26(1):61-64.

131

Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003 Oct 8; 290(14):1906-1914.

132

Shepard JW Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992 Sep; 13(3):437-458.

133

Roche F, Xuong AN, Court-Fortune, Costes F, Pichot V, Duverney D et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 Mar; 26(3):669-677.

134

Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens* 2001 Nov; 19(11):2071-2078.

135

Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, Sassoon CS. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Sep 1; 164(5):807-812.

136

Keyl C, Lemberger P, Rodig G, Dambacher M, Frey AW. Changes in cardiac autonomic control during nocturnal repetitive oxygen desaturation episodes in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Risk* 1996 Apr; 3(2):221-227.

137

Hudgel DW. Beyond systemic hypertension: understanding cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Respiration* 2000; 67(4):360-361.

138

Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000 Sep; 118(3):591-595.

139

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000 Apr 12; 283(14):1829-1836.

140

Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11; 157(15):1746-1752.

141

Young T, Finn L, Hla KM, Morgan B, Palta M. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 1996 Dec; 19(10 Suppl):S202-S205.

142

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 May 11; 342(19):1378-1384.

143

Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002 Oct; 122(4):1125-1132.

144

Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994 Mar 1; 120(5):382-388.

145

Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997 Mar 22; 314(7084):851-860.

146

Yamashita J, Nomura M, Uehara K, Nakaya Y, Uemura E, Iga A et al. Influence of sleep apnea on autonomic nervous activity and QT dispersion in patients with essential hypertension and old myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2004 Jan; 37(1):31-40.

147

Shepard JW Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992 Sep; 13(3):437-458.

148

Marin JM, Carrizo SJ, Kogan I. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction: clinical implications of the association. *Sleep* 1998 Dec 15; 21(8):809-815.

149

Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990 Aug 4; 336(8710):261-264.

150

Aboyans V, Cassat C, Lacroix P, Tapie P, Tabaraud F, Pesteil F et al. Is the morning peak of acute myocardial infarction's onset due to sleep-related breathing disorders? A prospective study. *Cardiology* 2000; 94(3):188-192.

151

Mohsenin V. Is sleep apnea a risk factor for stroke? A critical analysis. *Minerva Med* 2004 Aug; 95(4):291-305.

152

Cherkassky T, Oksenberg A, Froom P, Ring H. Sleep-related breathing disorders and rehabilitation outcome of stroke patients: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003 Jun; 82(6):452-455.

153

Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001 Oct; 18(4):630-634.

154

Disler P, Hansford A, Skelton J, Wright P, Kerr J, O'Reilly J et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in a stroke rehabilitation unit: a feasibility study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002 Aug; 81(8):622-625.

155

Cherkassky T, Oksenberg A, Froom P, Ring H. Sleep-related breathing disorders and rehabilitation outcome of stroke patients: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003 Jun; 82(6):452-455.

156

Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax* 2004 May; 59(5):367-371.

157

Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995 Apr; 18(3):149-157.

158

Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 15; 166(2):159-165.

159

Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jul; 162(1):81-86.

160

Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997 Aug; 20(8):645-653.

161

Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988 Dec; 94(6):1200-1204.

162

Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep* 1995 Jul; 18(6):433-438.

163

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988 Jul; 94(1):9-14.

164

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988 Jul; 94(1):9-14.

165

Takekawa H, Kubo J, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K. Amyotrophic lateral sclerosis associated with insomnia and the aggravation of sleep-disordered breathing. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Jun; 55(3):263-264.

166

Santos C, Braghiroli A, Mazzini L, Pratesi R, Oliveira LV, Mora G. Sleep-related breathing disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003 Apr; 59(2):160-165.

167

Kimura K, Tachibana N, Kimura J, Shibasaki H. Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999 Mar 15; 164(1):37-43.

168

Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 1996 Sep; 110(3):664-669.

169

Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep and breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep* 1995 Jul; 18(6):514.

170

Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, Moxham J, Goldstein LH. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Oct; 71(4):482-487.

171

Sivak ED, Shefner JM, Mitsumoto H, Taft JM. The use of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in ALS patients. A need for improved determination of intervention timing. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001 Sep; 2(3):139-145.

172

Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2000 Jul; 15(4):699-704.

173

Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. Barcelona Multiple System Atrophy Study Group. *Lancet* 2000 Oct 14; 356(9238):1329-1330.

174

Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E, Vilaseca I, Valldeoriola F, Marti MJ et al. Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2004 Sep 14; 63(5):930-932.

175

Gilmartin JJ, Cooper BG, Griffiths CJ, Walls TJ, Veale D, Stone TN et al. Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Q J Med* 1991 Jan; 78(285):21-31.

176

Coccagna G, Martinelli P, Lugaresi E. Sleep and alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Belg* 1982 May; 82(3):185-194.

177

Barthlen GM. Nocturnal respiratory failure as an indication of noninvasive ventilation in the patient with neuromuscular disease. *Respiration* 1997; 64 Suppl 1:35-38.

178

Avanzini A, Crossignani RM, Colombini A. Sleep apnea and respiratory dysfunction in congenital myotonic dystrophy. *Minerva Pediatr* 2001 Jun; 53(3):221-225.

179

Ludemann P, Dziewas R, Soros P, Happe S, Frese A. Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 May; 70(5):685-687.

180

Tami TA, Duncan HJ, Pflieger M. Identification of obstructive sleep apnea in patients who snore. *Laryngoscope* 1998 Apr; 108(4 Pt 1):508-513.

181

Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991 Sep 1; 115(5):356-359.

182

Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003 Nov 1; 26(7):907-913.

183

Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997 Jun; 20(6):423-487.

184

Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002 Sep; 122(3):829-839.

185

Schafer H, Ewig S, Hasper E, Luderitz B. Predictive diagnostic value of clinical assessment and nonlaboratory monitoring system recordings in patients with symptoms suggestive of obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64(3):194-199.

186

Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA, Evans A, Bradbury S, Sapiano S et al. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax* 1995 Sep; 50(9):972-975.

187

Guideline fifteen: guidelines for polygraphic assessment of sleep-related disorders (polysomnography). American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol* 1994 Jan; 11(1):116-124.

188

Ross SD, Allen IE, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Sheinhait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Report. 1999.

189

Ross SD, Sheinhait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000 Jun 15; 23(4):519-532.

190

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

191

Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technol Health Care* 1997 Oct; 5(4):285-305.

192

Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 May 15; 169(10):1160-1163.



- 193  
Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1998 Dec; (1):1-4.
- 194  
Iber C, O'Brien C, Schluter J, Davies S, Leatherman J, Mahowald M. Single night studies in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991 Oct; 14(5):383-385.
- 195  
Strollo PJ Jr, Sanders MH, Costantino JP, Walsh SK, Stiller RA, Atwood CW Jr. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep* 1996 Dec; 19(10 Suppl):S255-S259.
- 196  
Rodway GW, Sanders MH. The efficacy of split-night sleep studies. *Sleep Med Rev* 2003 Oct; 7(5):391-401.
- 197  
McArdle N, Grove A, Devereux G, Mackay-Brown L, Mackay T, Douglas NJ. Split-night versus full-night studies for sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000 Apr; 15(4):670-675.
- 198  
Jamieson AO. Split-night studies: a new standard? Forcing the examination of outcome. *Sleep* 1991 Oct; 14(5):381-382.
- 199  
Fleury B, Rakotonanahary D, Tehindrazanarivelo AD, Hausser-Hauw C, Lebeau B. Long-term compliance to continuous positive airway pressure therapy (nCPAP) set up during a split-night polysomnography. *Sleep* 1994 Sep; 17(6):512-515.
- 200  
Obstructive sleep apnea, polysomnography, and split-night studies: consensus statement of the Connecticut Thoracic Society and the Connecticut Neurological Society. *Conn Med* 2000 Aug; 64(8):465-468.
- 201  
Sackner MA. Non-invasive cardiorespiratory monitoring during sleep. *Eur Respir J Suppl* 1990 Oct; 11:545s-546s.
- 202  
Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Duran J. Comparison of a cardiorespiratory device versus polysomnography for diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002 Dec; 20(6):1505-1510.
- 203  
Verse T, Pirsig W, Kroker B, Junge-Hulsing B, Zimmermann E. [Validating a 7-channel ambulatory polygraphy unit. I: Operating instructions for the physician and patient]. *HNO* 1999 Apr; 47(4):249-255.
- 204  
Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000 Jun 15; 23(4):519-532.
- 205  
Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003 Nov 1; 26(7):907-913.
- 206  
Flemons WW, Littner MR. Measuring agreement between diagnostic devices. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1535-1542.
- 207  
Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002 Aug 15; 347(7):498-504.
- 208  
Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003 Nov 1; 26(7):907-913.
- 209  
Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997 Jun; 20(6):423-487.
- 210  
Scholle S, Scholle HC, Kemper A, Glaser S, Rieger B, Kemper G et al. First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. *Clin Neurophysiol* 2003 Nov; 114(11):2138-2145.
- 211  
Rains JC. Polysomnography necessitates experimental control of the »First Night Effect« 10. *Headache* 2001 Oct; 41(9):917-918.

212

Lorenzo JL, Barbanoj MJ. Variability of sleep parameters across multiple laboratory sessions in healthy young subjects: the »very first night effect« 8. *Psychophysiology* 2002 Jul; 39(4):409-413.

213

Le Bon O, Staner L, Hoffmann G, Dramaix M, San S, I, Murphy JR et al. The first-night effect may last more than one night. *J Psychiatr Res* 2001 May; 35(3):165-172.

214

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

215

Flemons WW, Littner MR. Measuring agreement between diagnostic devices. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1535-1542.

216

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

217

Flemons WW, Littner MR. Measuring agreement between diagnostic devices. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1535-1542.

218

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

219

Persson HE, Svanborg E. Sleep deprivation worsens obstructive sleep apnea. Comparison between diurnal and nocturnal polysomnography. *Chest* 1996 Mar; 109(3):645-650.

220

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

221

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

222

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

223

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

224

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

225

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

226

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

227

American Thoracic Society. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 May 15; 169(10):1160-1163.

228

Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997 Oct 15; 127(8 Pt 1):581-587.

229

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

230

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

231

Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997 Apr; 20(4):278-283.

232

Stepnowsky CJ, Dimsdale JE. Dose-response relationship between CPAP compliance and measures of sleep apnea severity. *Sleep Med* 2002 Jul; 3(4):329-334.

233

Russo-Magno P, O'Brien A, Panciera T, Rounds S. Compliance with CPAP therapy in older men with obstructive sleep apnea. *J Am Geriatr Soc* 2001 Sep; 49(9):1205-1211.

234

Randerath WJ, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, Rühle KH. Autoadjusting CPAP therapy based on impedance efficacy, compliance and acceptance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Mar; 163(3 Pt 1):652-657.

235

Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, Rolland N, Henderick C, Saily JC et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 1998 Jul; 12(1):185-192.

236

McNicholas WT. Follow-up and outcomes of nasal CPAP therapy in patients with sleep apnea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001 Dec; 56(6):535-539.

237

McNicholas WT. Compliance with nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea: how much is enough? *Eur Respir J* 1997 May; 10(5):969-970.

238

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):330-333.

239

Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, Lebeau B, Guilleminault C. Objective patient compliance in long-term use of nCPAP. *Eur Respir J* 1996 Nov; 9(11):2356-2359.

240

Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4):1543-1579.

241

Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993 Jun; 22(3):439-444.

242

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 1; 165(9):1217-1239.

243

Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003 Dec; 42(6):1067-1074.

244

Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. »Syndrome Z«: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998 Oct; 53 Suppl 3:S25-S28.

245

Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 15; 165(2):260-265.

246

Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996 Feb; 19(2):104-115.

247

Shneerson J, Wright J. Lifestyle modification for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1):CD002875.

248

Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000 Apr 10; 160(7):898-904.

249

Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD004435.

250

Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD004435.

251

Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4):CD004435.

252

Lim J, McKean M. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003136.

253

Bridgman SA, Dunn KM. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001004.

254

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):848-861.

255

Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2001 Sep; 76(9):897-905.

256

Kezirian EJ, Weaver EM, Yueh B, Deyo RA, Khuri SF, Daley J et al. Incidence of serious complications after uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 2004 Mar; 114(3):450-453.

257

Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farre R, Vilagut G, Navajas D et al. 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):608-613.

258

Hein H. Is sham CPAP a true placebo? *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 15; 165(2):305.

259

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):341-345.

260

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):1506-1511.

261

Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farre R, Vilagut G, Navajas D et al. 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):608-613.

262

Karlawish JH, Pack AI. Addressing the ethical problems of randomized and placebo-controlled trials of CPAP. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Mar; 163(4):809-810.

263

Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004 Mar; 5(2):125-131.

264

Douglas NJ, Engleman HM. Effects of CPAP on vigilance and related functions in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2000 Jun 15; 23 Suppl 4:S147-S149.

265

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):565-571.

266

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):565-571.

267

McMahon JP, Foresman BH, Chisholm RC. The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. *WMJ* 2003; 102(1):36-43.

268

White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD001106.

269

Marrone O, Salvaggio A, Bonsignore MR, Insalaco G, Bonsignore G. Blood pressure responsiveness to obstructive events during sleep after chronic CPAP. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21(3):509-514.

270

Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997 Aug; 20(8):645-653.

271

BaHamam A, Delaive K, Ronald J, Manfreda J, Roos L, Kryger MH. Health care utilization in males with obstructive sleep apnea syndrome two years after diagnosis and treatment. *Sleep* 1999 Sep 15; 22(6):740-747.

272

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988 Jul; 94(1):9-14.

273

Hailey D, Jacobs P, Mayers I, Mensinkai S. Auto-titrating Nasal Continuous Positive Airway Pressure Systems in the Management of Obstructive Sleep Apnea. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Report no 39. 2003.

274

Hailey D, Jacobs P, Mayers I, Mensinkai S. Auto-titrating nasal continuous positive airway pressure systems in the management of obstructive sleep apnea. Report. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2003.

275

Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2002 Mar 15; 25(2):148-173.

276

Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2002 Mar 15; 25(2):148-173.

277

Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2002 Mar 15; 25(2):148-173.

278

Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2002 Mar 15; 25(2):148-173.

279

Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2002 Mar 15; 25(2):148-173.

280

Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2002 Mar 15; 25(2):148-173.

281

Haniffa M, Lasserson T, Smith I. Interventions to improve compliance with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD003531.

282

Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebden P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004 Feb 1; 27(1):134-138.

283

Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug treatments for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD003002.

284

Hudgel DW, Thanakitcharu S. Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Sep; 158(3):691-699.

285

Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Aguilard RN et al. Nonprescription treatments of snoring or obstructive sleep apnea: an evaluation of products with limited scientific evidence. *Sleep* 2003 Aug 1; 26(5):619-624.

286

Vrangbæk K, Folkersen J. Vejledning i organisatorisk analyse i forbindelse med MTV-projekter – omkring valg af undersøgelsesvariable. MTV-enheden, Hvidovre Hospital. 2-8-0002.

287

Jennum P, Sjol A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993 Jun; 22(3):439-444.

288

Jenkinson C. The SF-36 physical and mental health summary measures: an example of how to interpret scores. *J Health Serv Res Policy* 1998 Apr; 3(2):92-96.

289

Wittrup-Jensen KU, Pedersen KM. Modelling Danish Weights for 15D. Discussion paper for the 22th Nordic health economist' study group meeting 2003.

290

Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, Rolland N, Henderick C, Saily JC et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 1998 Jul; 12(1):185-192.

291

McArdle N, Kingshott R, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Partners of patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome: effect of CPAP treatment on sleep quality and quality of life. *Thorax* 2001 Jul; 56(7):513-518.

292

Mar J, Rueda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21(3):515-522.

293

Kingshott RN, Vennelle M, Hoy CJ, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Predictors of improvements in daytime function outcomes with CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Mar; 161(3 Pt 1):866-871.



294

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):341-345.

295

Douglas NJ, Engleman HM. Effects of CPAP on vigilance and related functions in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2000 Jun 15; 23 Suppl 4:S147-S149.

296

Chin K, Fukuhara S, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Matsumoto H et al. Response shift in perception of sleepiness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment with nasal CPAP. *Sleep* 2004 May 1; 27(3):490-493.

297

Leger D. Public health and insomnia: economic impact. *Sleep* 2000 May 1; 23 Suppl 3:S69-S76.

298

Idzikowski C. Impact of insomnia on health-related quality of life. *Pharmacoeconomics* 1996; 10 Suppl 1:15-24.

299

Guilleminault C, Lin CM, Goncalves MA, Ramos E. A prospective study of nocturia and the quality of life of elderly patients with obstructive sleep apnea or sleep onset insomnia. *J Psychosom Res* 2004 May; 56(5):511-515.

300

Chevalier H, Los F, Boichut D, Bianchi M, Nutt DJ, Hajak G et al. Evaluation of severe insomnia in the general population: results of a European multinational survey. *J Psychopharmacol* 1999; 13(4 Suppl 1):S21-S24.

301

Vignatelli L, D'Alessandro R, Mosconi P, Ferini-Strambi L, Guidolin L, De Vincentiis A et al. Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep Med* 2004 Sep; 5(5):467-475.

302

Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999 Mar 23; 52(5):944-950.

303

Saletu M, Anderer P, Hogl B, Saletu-Zyhlarz G, Kunz A, Poewe W et al. Acute double-blind, placebo-controlled sleep laboratory and clinical follow-up studies with a combination treatment of rr-L-dopa and sr-L-dopa in restless legs syndrome. *J Neural Transm* 2003 Jun; 110(6):611-626.

304

Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jan 25.

305

van Dijk L, Kooij DG, Schellevis FG, Kaptein AA, Boon TA, Wooning M. Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. *BJU Int* 2004 May; 93(7):1001-1004.

306

Guilleminault C, Lin CM, Goncalves MA, Ramos E. A prospective study of nocturia and the quality of life of elderly patients with obstructive sleep apnea or sleep onset insomnia. *J Psychosom Res* 2004 May; 56(5):511-515.

307

Tousignant P, Cosio MG, Levy RD, Groome PA. Quality adjusted life years added by treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994 Feb; 17(1):52-60.

308

Mar J, Rueda JR, Duran J. Cost-effectiveness analysis of treatments of sleep apnea syndrome in the Basque Country. Report. Vitoria-Gasteiz: Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department Basque Government (OSTE-BA); 2000.

309

Mar J, Rueda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21(3):515-522.

310

Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997 Aug; 20(8):645-653.

311

Bahammam AS. Knowledge and attitude of primary health care physicians towards sleep disorders. *Saudi Med J* 2000 Dec; 21(12):1164-1167.

312

BaHammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. Putting it all together. *Clin Chest Med* 1998 Mar; 19(1):87-97.

313

Alban A, Keiding H, Søgaard J. Retningslinier for udarbejdelse af økonomisk analyse af lægemidler. 1998. København, Sundhedsministeriet. Betænkning afgivet af Sundhedsministeriets Medicinudvalg.

314

Canada Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals: Canada. 1997. Ottawa, Canada, Canada Coordinating Office for Health Technology Assessment.

315

Planes C, D'Ortho MP, Foucher A, Berkani M, Leroux K, Essalhi M et al. Efficacy and cost of home-initiated auto-nCPAP versus conventional nCPAP. *Sleep* 2003 Mar 15; 26(2):156-160.

316

Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, Hert R, de Maine JB, Sullivan SD et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999 Sep 15; 22(6):749-755.

317

Kryger MH, Roos L, Delaive K, Walld R, Horrocks J. Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996 Nov; 19(9 Suppl):S111-S116.

318

Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, BaHammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999 Mar 15; 22(2):225-229.

319

BaHammam A, Delaive K, Ronald J, Manfreda J, Roos L, Kryger MH. Health care utilization in males with obstructive sleep apnea syndrome two years after diagnosis and treatment. *Sleep* 1999 Sep 15; 22(6):740-747.

320

Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Second Edition ed. Birmingham, UK: Oxford University Press, 1997.

321

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford, UK: Oxford University Press, 1996.

322

Wittrup-Jensen KU, Pedersen KM. Modelling Danish Weights for 15D. Discussion paper for the 22th Nordic health economist' study group meeting 2003.

323

Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. (3):7.

324

Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T, Guilleminault C et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence – A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome – Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. (7084):60.

325

Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. (5 Pt 1):85.

326

Mar J, Rueda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21(3):515-522.

327

Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, BaHammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999 Mar 15; 22(2):225-229.

328

Alban A, Keiding H, Søgaard J. Retningslinier for udarbejdelse af økonomisk analyse af lægemidler. 1998. København, Sundhedsministeriet. Betænkning afgivet af Sundhedsministeriets Medicinudvalg.

329

Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Second Edition ed. Birmingham, UK: Oxford University Press, 1997.

330

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1996.

331

Mar J, Rueda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21(3):515-522.

332

Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, BaHammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999 Mar 15; 22(2):225-229.

333

Chervin RD, Murman DL, Malow BA, Totten V. Cost-utility of three approaches to the diagnosis of sleep apnea: polysomnography, home testing, and empirical therapy. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16; 130(6):496-505.

334

Sonnad SS, Moyer CA, Patel S, Helman JI, Garetz SL, Chervin RD. A model to facilitate outcome assessment of obstructive sleep apnea. *Int J Technol Assess Health Care* 2003; 19(1):253-260.

335

Reuven H, Schweitzer E, Tarasiuk A. A cost-effectiveness analysis of alternative at-home or in-laboratory technologies for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Med Decis Making* 2001 Nov; 21(6):451-458.

336

Levy P, Pepin JL. Auto-CPAP: an effective and low-cost procedure in the management of OSAS? *Eur Respir J* 1998 Oct; 12(4):753-755.

337

Chervin RD, Murman DL, Malow BA, Totten V. Cost-utility of three approaches to the diagnosis of sleep apnea: polysomnography, home testing, and empirical therapy. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16; 130(6):496-505.

338

Mar J, Rueda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003 Mar; 21(3):515-522.

339

DAHTA. Diagnosis and treatment of sleep apnea: an economic evaluation – systematic review. MTV-rapport 2004.

340

Pelletier-Fleury N, Meslier N, Gagnadoux F, Person C, Rakotonanahary D, Oukel H et al. Economic arguments for the immediate management of moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2004 Jan; 23(1):53-60.

341

Pelletier-Fleury N, Gagnadoux F, Philippe C, Rakotonanahary D, Lanoe JL, Fleury B. A cost-minimization study of telemedicine. The case of telemonitored polysomnography to diagnose obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17(4):604-611.

342

Epstein LJ, Dorlac GR. Cost-effectiveness analysis of nocturnal oximetry as a method of screening for sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 1998 Jan; 113(1):97-103.

343

Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997 Aug; 20(8):645-653.

344

Kristo DA, Andrada T, Eliasson AH, Poropatich RK, Netzer CM, Bradley JP et al. Telemedicine in the sleep laboratory: feasibility and economic advantages of polysomnograms transferred online. *Telemed J E Health* 2001; 7(3):219-224.

345

Utley DS, Shin EJ, Clerk AA, Terris DJ. A cost-effective and rational surgical approach to patients with snoring, upper airway resistance syndrome, or obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1997 Jun; 107(6):726-734.

346

Bachour A, Herrala J, Maasilta P. Is there a cost-effective way to diagnose mild sleep-disordered breathing? *Respir Med* 2002 Aug; 96(8):586-593.

347

Otake K, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. Cardiovascular medication use in patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2002 May; 57(5):417-422.

348

Lloyd-Owen SJ, Crawford A, Partridge MR, Roberts CM. Clinical value and cost of a respiratory sleep-related breathing disorders screening service for snorers referred to a District General Hospital ENT department. *Respir Med* 1999 Jul; 93(7):454-460.

349

Crawford B. Clinical economics and sleep disorders. *Sleep* 1997 Oct; 20(10):829-834.